UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

JORGE WASHINGTON VÉLEZ

**Epidemiología de la sepsis en cuidados intensivos del
Hospital Eugenio Espejo. Quito, Ecuador**

RIBEIRAO PRETO

2020

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

JORGE WASHINGTON VÉLEZ

**Epidemiología de la sepsis en cuidados intensivos del
Hospital Eugenio Espejo. Quito, Ecuador**

Tesis presentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade
de São Paulo, para obtener el título de Doctor.

Área de Concentración: Saúde da Criança e do Adolescente.

Tutor: Profa. Dra. Ana Paula de Carvalho Panzeri Carlotti

RIBEIRÃO PRETO

2020

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Autorizo la reproducción y difusión total o parcial de este trabajo, por cualquier medio convencional o electrónico, con fines de estudio e investigación, siempre que se mencione la fuente.

Vélez, Jorge Washington

Epidemiologia da sepse em terapia intensiva no Hospital Eugenio Espejo. Quito, Equador. Ribeirão Preto, 2020.
p.: 122; 30 cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Carlotti, Ana Paula de Carvalho Panzeri.

1. Sepse. 2. Choque séptico. 3. Campanha de Sobrevivência na Sepse. 4. América Latina. 5. Unidade de terapia intensiva.

.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Hoja de aprovação

VÉLEZ, Jorge Washington. Epidemiologia de la sepsis en cuidados intensivos del Hospital Eugenio Espejo. Quito, Ecuador.

Tesis presentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto,
Universidade de São Paulo, para obtener el título de Doctor.

Área de Concentración: Saúde da Criança e do Adolescente.

Aprobado en:

Junta Examinadora

Prof. Dr. _____

Institución: _____

Firma: _____

Prof. Dr. _____

Institución: _____

Firma: _____

Prof. Dr. _____

Institución: _____

Firma: _____

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

AGRADECIMENTOS

Presentamos el producto de un trabajo que plasmó en realidad el deseo de conocer mas y organizadamente el manejo de la infección grave en el Ecuador.

Agradezco a Dios por la vida, la salud y la oportunidad.

A mi querida Universidad Central del Ecuador que me abrió las puertas para este programa y al excelente científico y Rector, Dr. Fernando Sempertegui, por su visionaria iniciativa académica que seguramente cambiará a futuro la imagen de la educación superior en el Ecuador.

Un profundo agradecimiento a la Universidad de Sao Paulo, a la Facultad de Medicina y al Hospital das Clínicas de Ribeirao Preto, al CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) por su apoyo en este processo, al DR. EDUARDO DONADI por el acertado manejo del programa y su extraordinaria calidad humana.

A la Dra. Ana Paula de Carvalho Panzeri Carlotti por su apoyo y orientación aportando con calidad científica a nuestro trabajo. Gracias por haberme permitido aprender.

A mi madre por su compañía cariñosa.

A mis hijos por su apoyo y paciencia.

A mi hijo y colega Jorge Luis, por su inclinación a la misma Ciencia, por valorarme, motivarme y llenarme de orgullo cada vez que lo veo progresar como médico, científico y persona.

A mi hija Ariana Carolina porque su existencia llena mi vida de energia, valor y amor.

A los profesores, maestros y compañeros con los cuales transitamos este proceso de enseñanza, aprendizaje y capacitación. Gracias a todos.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

SUMARIO

RESUMEN	8
RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	12
INTRODUCCIÓN.....	14
HIPÓTESIS.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	19
MARCO TEÓRICO.....	20
Reseña histórica y análisis epistemológico de la sepsis.....	20
Bases fisiopatológicas y Patogenia de la sepsis.....	24
Amplificación de la inflamación.....	29
Estado hiperdinámico e hipermetabólico.....	30
Hemodinamia de la sepsis.....	31
Disfunción metabólica.....	34
Proceso de resolución.....	34
Sepsis definiciones.....	35
Definición Conferencia Consenso 91 (SEPSIS 1).....	36
Definición Conferencia Consenso 2001 (SEPSIS 2).....	37
Definición Tercera Conferencia Consenso (SEPSIS 3).....	38
Iniciativas para combatir la sepsis.....	41
Consenso 2001.....	41
Foro internacional sobre la Sepsis.....	42
Campaña Sobrevivir a la Sepsis.....	42
Declaración de Barcelona.....	43
Manejo protocolizado de la sepsis.....	44
Pautas de actuación clínica en sepsis grave y shock séptico.....	44
Paquete de resucitación (6 primeras horas).....	46
Medidas a implementar en las primers 24 horas.....	52
Manejo actual protocolizado o personalizado.....	56
OBJETIVOS	
General.....	60
Específicos.....	60
CASUÍSTICA Y MÉTODOS	
Ubicación del estudio.....	62
Diseño del estudio.....	62

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Consideraciones éticas.....	62
Población de estudio.....	62
Criterios de inclusión.....	62
Criterios de exclusión.....	62
Recolección de datos.....	63
Definición de variables.....	63
Análisis estadístico.....	67
RESULTADOS.....	69
Diagrama de flujo.....	70
Características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio	71
Manejo del paciente séptico en las 6 primeras horas del diagnóstico	77
Tratamiento de sostén del paciente séptico de la UCI.....	81
Antibioticoterapia del paciente séptico de la UCI.....	82
Factores de riesgo para mortalidad.....	84
DISCUSIÓN.....	89
Análisis de resultados principales.....	89
Caracterización demográfica y clínica de la sepsis en la UCI.....	90
Estratificación de la gravedad y determinación del pronóstico.....	92
Impacto de las definiciones diagnósticas en la mortalidad.....	93
Aplicación de las GPC para Sepsis Severa y Choque Séptico	
Resucitación temprana.....	95
Manejo de sostén terapéutico.....	96
Manejo de la infección y antibioticoterapia.....	97
Limitaciones	98
CONCLUSIONES.....	99
CONFLICTOS DE INTERÉS.....	100
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	101
ANEXOS	
Anexo 1. Tratamiento protocolizado de la sepsis severa y shock séptico. Niveles de evidencia.....	113
Anexo 2. Hoja de recolección de datos.....	117
Anexo 3. Sistema de puntuación APACHE II.....	119
Anexo 4. Score SOFA.....	122

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

RESUMEN

VÉLEZ, Jorge Washington. **Epidemiología de la sepsis en cuidados intensivos del Hospital Eugenio Espejo. Quito, Ecuador. 2020. 122f. Tesis. Doctorado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.**

La sepsis es un problema mundial de salud pública. Su mortalidad ha disminuido en las últimas décadas en los países desarrollados, con el uso de guías y protocolos de manejo basados en evidencia. Los datos son escasos en los países de bajos y medianos ingresos. **Objetivo:** caracterizar la epidemiología y la mortalidad de la sepsis en la UCI de un hospital público en Quito-Ecuador y el grado de adherencia del manejo a las recomendaciones de la Campaña de Sobrevida en Sepsis y su relación con la mortalidad. **Métodos:** Estudio observacional prospectivo de una cohorte de pacientes con sepsis severa y/o shock séptico en el primer ingreso a una UCI general, dentro de un año. Los datos demográficos, clínicos, de tratamiento y de resultados se recopilaban mediante un formulario de recopilación de datos. Los pacientes se dividieron en dos grupos según el resultado (supervivencia o muerte en la UCI). Los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% se obtuvieron después de ajustar los modelos de regresión log-binomial para identificar los factores de riesgo de mortalidad, considerando edad, SOFA y APACHE II como covariables. El nivel de significación considerado fue del 5%. **Resultados:** De marzo de 2018 a marzo de 2019, 949 pacientes fueron ingresados en la UCI del Hospital Eugenio Espejo; 345 pacientes ingresaron con sepsis severa y/o shock séptico (prevalencia de 36.3%); se incluyeron 154 pacientes. Ciento doce (72.7%) pacientes sobrevivieron; 42 (27.3%) fallecieron en la UCI y 52 (33.8%) fallecieron en el hospital. La reanimación individualizada se realizó en 73 (47.4%) pacientes, protocolizada en 53 (34.4%) y guiada por objetivos, en 27 (17.5%) pacientes. Los pacientes que murieron en la UCI tuvieron un puntaje más alto en el score SOFA y mayor número de

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

disfunciones orgánicas, recibieron un mayor volumen de líquido en las primeras 6 horas de reanimación y su manejo fue más frecuentemente protocolizado. El origen de la infección en los tejidos blandos (quirúrgicos) y en el torrente sanguíneo y la disfunción de más de dos órganos fueron factores de riesgo de mortalidad en la UCI, mientras que el éxito en la reanimación inicial, el acierto del tratamiento antibiótico empírico y la desescalada de antibióticos fueron factores protectores. **Conclusión:** El manejo de la sepsis severa y el shock séptico en un hospital público en un país de ingresos medios, guiado por las recomendaciones de la Campaña de Sobrevida en Sepsis, se asoció con una mortalidad similar a la de los países de altos ingresos.

Palabras clave: sepsis, shock séptico, Campaña de Sobrevida en Sepsis, América Latina, unidad de cuidados intensivos.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

RESUMO

VÉLEZ, Jorge Washington. **Epidemiologia da sepse em terapia intensiva no Hospital Eugenio Espejo. Quito, Equador.** 2020. 122f. Tese. Doutorado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

A sepse é um problema de saúde pública global. Sua mortalidade diminuiu nas últimas décadas nos países desenvolvidos, com o uso de diretrizes e protocolos de manejo baseados em evidências. Os dados são escassos em países de média e baixa renda. **Objetivo:** Caracterizar a epidemiologia e mortalidade da sepse na UTI de um hospital público de Quito-Ecuador e o grau de adesão do manejo às recomendações da Campanha de Sobrevivência à Sepse e sua relação com a mortalidade. **Métodos:** Estudo observacional prospectivo de coorte de pacientes com sepse grave e/ou choque séptico na primeira internação em uma UTI geral, no período de um ano. Foram coletados dados demográficos, clínicos, de tratamento e de desfecho por meio de uma ficha de coleta de dados. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o desfecho (sobrevivência ou morte na UTI). Riscos relativos (RR) e intervalos de confiança de 95% (IC) foram obtidos após o ajuste dos modelos de regressão log-binomial para identificar os fatores de risco de mortalidade, considerando idade, SOFA e APACHE II como covariáveis. O nível de significância considerado foi de 5%. **Resultados:** De março de 2018 a março de 2019, foram internados 949 pacientes na UTI do Hospital Eugenio Espejo; 345 pacientes foram internados com sepse grave e/ou choque séptico (prevalência de 36,3%); 154 pacientes foram incluídos. Cento e doze (72,7%) pacientes sobreviveram; 42 (27,3%) morreram na UTI e 52 (33,8%) morreram no hospital. A ressuscitação individualizada foi realizada em 73 (47,4%) pacientes, protocolizada em 53 (34,4%) e guiada por objetivos, em 27 (17,5%) pacientes. Os pacientes que morreram na UTI tiveram maior pontuação no escore SOFA e maior número de disfunções orgânicas, receberam maior

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

volume de fluido nas primeiras 6 horas de ressuscitação e seu manejo foi mais frequentemente protocolizado. A origem da infecção em tecidos moles (cirúrgica) e na corrente sanguínea e a disfunção de mais de dois órgãos foram fatores de risco de mortalidade na UTI enquanto que o êxito na ressuscitação inicial, o acerto do tratamento antibiótico empírico e o de-escalonamento foram fatores protetores. **Conclusão:** O manejo da sepse grave e do choque séptico em um hospital público de um país de renda média, orientado pelas recomendações da Campanha de Sobrevivência à Sepse se associou à mortalidade semelhante aos países de alta renda.

Palavras-chave: sepse, choque séptico, Campanha de Sobrevivência na Sepse, América Latina, unidade de terapia intensiva.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ABSTRACT

VÉLEZ, Jorge Washington. **Epidemiology of sepsis in intensive care at Hospital Eugenio Espejo. Quito, Ecuador.** 2020. 122p. Thesis. Doctorate degree. Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Sepsis is a global public health problem. Its mortality has decreased in recent decades in developed countries, with the use of evidence-based management guidelines and protocols. Data are scarce in low- and middle-income countries. Objective: To characterize the epidemiology and mortality of sepsis in the ICU of a public hospital in Quito-Ecuador and adherence to the recommendations of the Sepsis Survival Campaign and its association with mortality. Methods: Prospective observational cohort study of patients with severe sepsis and/or septic shock at the first admission to a general ICU, within one year. Demographic, clinical, treatment and outcome data were collected using a data collection form. Patients were divided into two groups according to the outcome (ICU survival or death). Relative risks (RR) and 95% confidence intervals (CI) were obtained after adjusting the log-binomial regression models to identify risk factors for mortality, considering age, SOFA and APACHE II as covariates. The level of significance adopted was 5%. Results: From March 2018 to March 2019, 949 patients were admitted to the ICU of Hospital Eugenio Espejo; 345 patients were admitted with severe sepsis and/or septic shock (prevalence of 36.3%); 154 patients were included. One hundred and twelve (72.7%) patients survived; 42 (27.3%) died in the ICU and 52 (33.8%) died in the hospital. Individualized resuscitation was performed in 73 (47.4%) patients, protocolized in 53 (34.4%) and guided by objectives, in 27 (17.5%) patients. Patients who died in the ICU had a higher SOFA score and more organ dysfunction, received a greater volume of fluid in the first 6 hours of resuscitation and their management was more frequently protocolized. The origin of the infection in soft tissues (surgical) and in the bloodstream and the dysfunction of more than

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

two organs were risk factors for mortality in the ICU while the success in the initial resuscitation, the success of the empirical antibiotic treatment and the de-escalation were protective factors. Conclusion: The management of severe sepsis and septic shock in a public hospital in a middle-income country, guided by the recommendations of the Sepsis Survival Campaign, was associated with mortality similar to high-income countries.

Keywords: sepsis, septic shock, Survival Sepsis Campaign, Latin America, intensive care unit.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

INTRODUCCIÓN

La Sepsis es una compleja patología infecciosa y un problema mundial de salud pública, de importante prevalencia con alta morbimortalidad en los adultos, su manejo es un reto a la capacidad profesional en la atención de los pacientes críticamente enfermos y a los recursos disponibles de los sistemas de salud.

La sepsis es una expresión clínica de la intensidad exagerada de la respuesta inflamatoria a un microorganismo invasor que, al rebasar límites provoca un efecto inflamatorio sistémico excesivo, generando un estado hiperdinámico e hipermetabólico por activación de varias vías proinflamatorias, que establecen una respuesta orgánica desregulada al proceso infeccioso conduciendo a choque e hipoperfusión con disfunción multiorgánica que provoca la muerte (1). Sepsis severa y choque séptico representan máxima gravedad dentro del espectro clínico de la enfermedad y conllevan elevada mortalidad. El manejo y tratamiento de la sepsis grave se realiza en unidades de cuidado intensivo.

La capacidad actual de la práctica médica para prolongar la expectativa de vida que conduce a mayor demanda de atención de una población en edad avanzada con comorbilidad asociada, el mayor número de procedimientos invasivos, el uso cada vez mayor de drogas inmunosupresoras y quimioterapia para el cáncer, la prevalencia en aumento de microorganismos resistentes a los antibióticos, junto con la emergencia de gérmenes oportunistas explican y se asocian en gran parte al problema de la infección grave y al aumento en la incidencia y prevalencia de sepsis.

En el año 2002 se lanzó la iniciativa de la Campaña de Sobrevida en Sepsis con el objetivo de disminuir la mortalidad de la sepsis por medio de la implementación de guías de práctica clínica basadas en la mejor evidencia que

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

se pueda disponer al cabo de relevantes investigaciones en varios tópicos del manejo de la sepsis (2). Planificada originalmente para 10 años se han realizado ya tres revisiones y aún se mantiene, con el plazo casi duplicado hasta la fecha, con resultados importantes pero controversiales. Los objetivos de la Campaña se van cumpliendo y parece que más que a aplicaciones asistenciales individuales lo que más ha contribuido a estos resultados es su integración a programas institucionales de mejora de la calidad asistencial y educacional, puestos en práctica a través de cambios organizativos que permiten la detección y tratamiento precoces y protocolizados de los pacientes sépticos de mayor riesgo.

En el 2018 se realizó una reunión promovida por el Instituto Latinoamericano de sepsis y el Global Sepsis Alliance OMS/WHO, La Declaración de Sao Paulo, en la que se señala que la sepsis es reconocida como una prioridad de salud mundial por la Resolución de la OMS WHA A70/13 y que se insta a los países miembros a adoptar políticas nacionales para mejorar la prevención, el reconocimiento y el tratamiento de la enfermedad (3).

En países de altos ingresos, en las 3 últimas décadas la incidencia de sepsis se ha incrementado en un 8 a 13% por los factores mencionados antes. Sin embargo, a pesar del aumento de la incidencia, la mortalidad ha disminuido en un 50% en relación a tasas de hace dos décadas. En un estudio prospectivo de 10 años, realizado en Australia y Nueva Zelanda, los autores demostraron una reducción de mortalidad del 35% a una tasa actual del 18.4% (4).

Los factores a los que se los atribuye esta disminución de la mortalidad de la sepsis en países de altos ingresos probablemente son: Optimización en los procedimientos de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad con el empleo de guías sistematizadas y protocolos; alta disponibilidad de unidades de cuidado crítico de elevada complejidad; antibioticoterapia temprana y de amplio espectro.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Los países en vías de desarrollo explican la más grande presencia poblacional del mundo y por tanto, una elevada prevalencia e incidencia de sepsis y en contraste a ello, existen muy pocos estudios clínicos relevantes que refieran su epidemiología. La mortalidad en naciones de bajos ingresos, de alta densidad poblacional como Pakistán y Tailandia supera el 80% en sepsis severa y choque séptico (5). Este dato lo tomamos como ejemplo de que la mortalidad de la sepsis en estos países en desarrollo supera con gran diferencia la mortalidad de los países desarrollados.

La sepsis es una causa importante de muertes prevenibles en los países de América Latina y es la causa más común de muerte por infección. El estudio BASES de Silva y cols. (6), realizado en Brasil, publicado en el 2004, multicéntrico, prospectivo, de cohortes con 1.383 pacientes adultos ingresados en cinco unidades de cuidado intensivo, reportó una incidencia de sepsis, sepsis grave y shock séptico de 61, 36 y 30 casos por 1.000 pacientes-días de UCI, respectivamente y la mortalidad fue del 24.3% para los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), 34.7% con sepsis, 47.3% con sepsis grave y 52.2% con shock séptico. Los autores realizaron una comparación entre hospitales privados y públicos que evidenció una mortalidad menor (12.5% frente a 28.9%) en los privados. Los pacientes de los hospitales públicos presentaban con mayor frecuencia sepsis grave y shock séptico que los de hospitales privados y tuvieron una mayor mortalidad dentro de cada uno de los estadios de sepsis. Este estudio destacó la importancia de los recursos y la severidad de la enfermedad como factores pronósticos. Machado y cols. (7) en un estudio transversal epidemiológico en el 2017 en Brasil con 2632 pacientes reportó una mortalidad del 55%. Concluye que se debe establecer programas de diagnóstico temprano y de adecuado tratamiento.

Otros autores en Brasil y Colombia han reportado estudios observacionales en adultos y niños. En el estudio de Oliveira y cols. (8) en niños, se reportó 60% de mortalidad reconociendo retraso importante en

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

establecer el diagnóstico y falta de adherencia a las recomendaciones internacionales de manejo. Un estudio multicéntrico que incluyó 21 UCIP ubicadas en cinco países de América del Sur mostró que la prevalencia de sepsis, sepsis grave y shock séptico fue de 42.6%, 25.9% y 19.8%, respectivamente. La mortalidad se asoció con una mayor gravedad de la enfermedad al ingreso y con la derivación tardía de la UCIP (9). Ortíz y cols. en Colombia, en su estudio el EPISEPSIS, demostraron que al disponer de requerimientos económicos y de recursos médicos, la evolución de los pacientes en ese país es comparable a los países desarrollados (10). Se destaca la influencia de los recursos en la evolución y desenlace del paciente séptico. En Brasil, Silva y cols reportaron baja mortalidad, comparable a los países de altos ingresos, al adoptar estrictamente protocolos y lineamientos de la Campaña de Sobrevida en Sepsis (11). En Uruguay, Bertullo y cols. reportan 49.7% de mortalidad en UCI y hospitalaria de 54.9%; concluye que los pacientes que ingresan a la UCI con formas severas de la enfermedad cuando existen demoras y limitaciones en el diagnóstico y tratamiento, la mortalidad hospitalaria aumenta, evidenciando el papel protector del manejo temprano y protocolizado (12).

En el Ecuador se han realizado estudios epidemiológicos retrospectivos observacionales. Pazmiño y Cifuentes (13) en 1993 reportaron un estudio descriptivo retrospectivo con 435 pacientes en un hospital de la seguridad social, con mortalidad del 50,6%, con sepsis quirúrgica como el factor más prevalente. Recientemente, otro estudio retrospectivo transversal realizado en el mismo hospital de la seguridad social por Ramos y cols. (14) en 2835 pacientes identifica una frecuencia de sepsis de 15.1%, sepsis severa 10% y choque séptico 64%, con una mortalidad global de 42,4% a los 28 días y 47.4% a los 90 días. Se aprecia que en el transcurso de 25 años en nuestro país no existe diferencia importante en la tasa de mortalidad de los pacientes sépticos graves.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

En la declaración de Sao Paulo, los expertos de 16 naciones recomendaron centrarse en la prevención de sepsis, en la capacitación académica de los proveedores y en la investigación colaborativa para comprender mejor la importancia de la sepsis, así como identificar las perspectivas y prioridades locales para el reconocimiento y el tratamiento adecuados, implementando medidas urgentes y efectivas que minimizan el desarrollo y propagación de la resistencia a antimicrobianos y la infección adquirida en el hospital (15).

Con el objetivo de caracterizar la epidemiología y el manejo de la sepsis en nuestro medio, presentamos un estudio prospectivo en la UCI del principal hospital público de Quito-Ecuador que determina en qué medida se aplican los principios de tratamiento temprano y protocolizado basados en la evidencia y su repercusión en la mortalidad final. La importancia de este estudio radicó en su diseño longitudinal y porque reflejó la situación asistencial de la salud pública de Ecuador en el manejo de una patología altamente prevalente en las unidades de cuidado intensivo con elevada morbi-mortalidad.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Hipótesis

La prevalencia de sepsis severa y shock séptico en la UCI de un hospital público en Ecuador es comparable a la de los países desarrollados, pero la mortalidad es mayor y se asocia con una pobre adherencia a las guías de CSS.

Justificación

La importancia de este trabajo radica en que refleja la situación asistencial en el manejo de la sepsis altamente prevalente en las unidades de cuidado intensivo del sistema público de salud del Ecuador.

En efecto aspiramos demostrar la importancia de la sepsis en nuestro medio realizando un análisis más específico del problema, caracterizando sus aspectos demográficos, el perfil clínico de la enfermedad, factores de riesgo, el diagnóstico y tratamiento de la sepsis, así como el grado de adherencia a las directrices internacionales como rutina hospitalaria de manejo, para así obtener un enfoque relevante que además podría reflejar un comportamiento particular de la sepsis en el Ecuador, que requiera también de consideraciones particulares para su manejo.

Este estudio está justificado pues en el Ecuador y en general, en América Latina, poco se conoce sobre la epidemiología de la sepsis por escasa investigación local al respecto. Investigar sepsis en nuestros países supone y propone evolucionar en el conocimiento de una enfermedad de alto impacto en la región y caracterizar su epidemiología local, para que mediante la intervención adecuada en sus diferentes tópicos encontremos la posibilidad de modificar su frecuencia de presentación, cambiar a favorables algunos aspectos de su mala evolución, intervenir con tratamientos adecuados y efectivos y para en lo posible, cambiar las altas tasas de mortalidad.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

MARCO TEÓRICO

Reseña Histórica de la Sepsis y Análisis Epistemológico

Sepsis etimológicamente significa supuración, putrefacción. Epistemológicamente, la evidencia más antigua que tenemos de sepsis asociada a heridas se remonta al papiro descubierto por Edwin Smith en 1862 en las afueras de Luxor, Egipto, redactado 1600 a.C. y que parece ser la copia de otro que corresponde a 3000 a.C. El papiro de Ebers también tiene la misma relación y data de la misma época. En ellos se refleja la conducta de los egipcios ante la infección de heridas que se resumía en mantenimiento aséptico y limpio de las mismas para lograr su curación. Con los griegos, Hipócrates y Galeno y posteriormente con los Romanos y hasta la edad media, la concepción egipcia cambia por siglos, y se maneja el criterio de que la supuración en determinados casos es saludable pues muestra respuesta inmune que en algún momento logrará controlar el proceso infeccioso y sostienen que es un proceso natural, a veces incontrolable y de mal pronóstico especialmente cuando las características de la supuración y de los tejidos denotan aspecto negro, desagradable y mal olor. Se comprende porque con este criterio se inducía la supuración de la herida como parte fundamental de su manejo y pronóstico. Este concepto Galénico se mantiene como dogma por 15 siglos llegando a la edad media donde se abandona la exploración corporal, pues el cuerpo humano era sagrado, e resta importancia a la reacción local y sistémica promovida por la medicina egipcia y la cirugía pasó a ser una disciplina de segunda categoría y predominó el empirismo y así, emulando a muchas situaciones de la era medieval, el ostracismo y oscurantismo predominó ante la ciencia y la razón. Sólo hasta el siglo XIII, en el Renacimiento, este concepto es debilitado por las evidencias, las vidas perdidas y la aparición de una corriente liderada por grandes hombres como Paré y Paracelso, considerados padres de la microbiología, que demostraron

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

que aquellas manchas móviles divertidas de los microscopios eran los microorganismos responsables de la respuesta infecciosa, estableciendo un cambio en la concepción filosófica de la enfermedad donde se acepta que esta puede ser causada por entidades patológicas y no por simples desviaciones de la normalidad o por fenómenos místicos.

Esta ruptura epistemológica a través de siglos explica los cambios que llevaron afuera de los quirófanos el terrible hedor de la supuración reemplazándolo progresivamente por un manejo estéril y aséptico de las heridas, adicionado ya el criterio de los microorganismos como entidades causales del problema. Sin embargo, se presenta una moratoria prolongada en la evolución del concepto infeccioso por microorganismos produciendo sepsis.

En el siglo XIX que corresponde a la “época dorada de la teoría del germen”, el alemán Ignaz Semmelweis (1818-1865) fue el primer investigador en desarrollar una visión moderna de la sepsis y contaminación. Describió que en la fiebre puerperal mucho tenía que ver la higienización de las manos para evitar la infección de la parturienta. Logró reducir la tasa de mortalidad de estas pacientes al 2,5% mediante la introducción del lavado de manos. Lo calificaron de enfermo mental y ya en un hospital psiquiátrico muere por caída, lesiones, infección y sepsis, paradójico e irónico fin de vida para este investigador.

Louis Pasteur (1822-1895), Joseph Lister (1827-1912) y Robert Koch (1843-1910) fomentaron nuestro conocimiento en la comprensión de la microbiología y la enfermedad infecciosa. Pasteur los llamó bacterias o microbios a los causantes de la infección. Lister, cirujano, empleó antisépticos en las heridas de amputación quirúrgica de miembros, reduciendo drásticamente la tasa de infección de la herida. Introdujeron el calentamiento y el vapor como técnicas de esterilización.

Hugo Scotthmuller (1867-1936) describió en 1914 la visión moderna de la sepsis “la sepsis se presenta si un foco infeccioso se ha desarrollado y a partir de este las bacterias patógenas invaden el torrente sanguíneo

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

produciendo síntomas subjetivos y objetivos”. Adicionalmente describió que este efecto no se debe a las bacterias como tal, sino a sus toxinas en la sangre, lo que ya en 1892, Richard Pfeiffer lo había definido como endotoxina.

Aunque los procedimientos antisépticos fueron de gran valor un gran número de pacientes desarrollaban sepsis y en esta era preantibiótica la tasa de mortalidad era muy alta. Sería la introducción de los antibióticos, después de la segunda guerra mundial, lo que definitivamente cambiaría la historia de la evolución de los pacientes sépticos. En esa época, la medicina de cuidados intensivos se comenzó a desarrollar y pacientes con choque séptico pronto se convirtieron en la principal fracción en las unidades de cuidado intensivo.

En 1928, Alexander Fleming descubrió la penicilina, que sólo se empezó a utilizar en clínica médica para tratamiento de infecciones hasta 1943 por Howard Florey y Ernest B. Chain en Inglaterra, dando origen a la era antibiótica que persiste hasta nuestros días.

Hasta principios del siglo XX no se consideraba el concepto de sepsis como infección más respuesta del organismo hasta Willian Osler que refiere: “parece que el paciente muere por la respuesta de su cuerpo a la infección más que por la propia infección” refiriendo que la sepsis aparece cuando la respuesta del cuerpo a una infección lesiona sus propios tejidos y órganos, pudiendo conducir a fallo multiorgánico y muerte.

En 1967, Ashbaugh y cols. observaron una enfermedad pulmonar grave que se desarrolló en los pacientes de cuidados intensivos con marcada insuficiencia respiratoria, pulmones duros, poco distensibles y con compromiso alveolar difuso. A este proceso desarrollado en un paciente séptico lo denominaron distress respiratorio del adulto (SDRA) y era con frecuencia una complicación fatal. Se consideró que esta patología pulmonar era resultado de una reacción inflamatoria a distancia producida por el propio cuerpo enfermo. En la década de 1980 se descubre que esta reacción inflamatoria no sólo era evidente en los pulmones, si no en varios órganos la cual se presentaba en

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

forma progresiva y secuencial mientras se mantenía la respuesta inflamatoria desencadenada por la sepsis. Quedó claro que la sepsis no es sólo un foco infeccioso sino también una respuesta inflamatoria sistémica con afectación multiorgánica (16).

En 1989, Roger C. Bone (1941-1997), especialista en medicina crítica y cuidados intensivos, ofreció una definición de sepsis válida hasta nuestros días, definiendo a la sepsis como “una invasión de microorganismos y/o sus toxinas al torrente sanguíneo, junto con la reacción inflamatoria del organismo a esta invasión reflejada en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)”. Se consolidan estos concepto en la reunión de expertos del Colegio Americano de Cirujanos de Tórax y la Sociedad Americana de Cuidado Crítico realizada en 1991 (Consenso 91) que entrega la primera definición de sepsis, que más que definir describe en secuencia los eventos fisiopatológicos que en la evolución clínica del proceso séptico se presentan, en el 2002 las mismas organizaciones, con cambios no significativos consolidan el concepto y SIRS, Sepsis Severa, Choque Séptico y finalmente falla multiorgánica (FMO) fueron y son definición y evolución de la sepsis por más de dos décadas .

Recientemente, en la reunión de consenso de expertos en sepsis en marzo del 2016, se han introducido cambios en las definiciones operativas de la sepsis, los resultados y recomendaciones se conocen hoy como *Sepsis-3*. Se introducen nuevos conceptos, se elimina nomenclatura y lo que se busca es definir desde el principio de la sepsis la falla orgánica como concepto y definición de sepsis.

Por el momento, en este documento continuaremos mencionando algunos términos que se abandonaron en *Sepsis-3*, pero que sin embargo siguen siendo utilizados ampliamente, por la comunidad médica y científica.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Bases Fisiopatológicas y Patogenia de la Sepsis

La inflamación es la respuesta del organismo a la presencia de un agente agresor mecánico, químico o microbiano. Como se conoce, presenta dos fases bien establecidas, una primera rápida inespecífica que corresponde a la respuesta leucocitaria por polimorfonucleares–neutrófilos, que involucra factores tisulares principalmente endoteliales y mediadores químicos para optimizar el papel principalmente fagocitario que este mecanismo desencadena y, una segunda fase específica, de tipo celular y humoral que mediada por los macrófagos establecen mecanismos de reconocimiento de antígenos por linfocitos, memoria inmunológica y lisis por linfocitos killer y anticuerpos. Esta respuesta local y modulada es considerada benigna y beneficiosa para control de procesos agresivos como infección o agresión tisular traumática.

Esta respuesta tiene componentes proinflamatorios y anti- inflamatorios y estos dos elementos son ejecutados por citoquinas que provocan una respuesta equilibrada, normal o modulada en el huésped. Fisiológicamente, frente a la cascada proinflamatoria se produce un efecto de contra regulación anti-inflamatoria para contener dicha cascada que se basa en la producción de antagonistas de las citoquinas inflamatorias y producción de citoquinas anti-inflamatorias. Los linfocitos Th0 serán los que establezcan la tendencia equilibrada, pues su diferenciación a Th1 es proinflamatoria y a Th2 es anti-inflamatoria y esta diferenciación es inducida por las citoquinas dominantes IL-2 para Th1 y IL-4 para Th2. Eso último se traduce en la respuesta clínica del huésped, pues si Th1 es predominante provoca SIRS, Th2 predominante CARS (síndrome de respuesta anti-inflamatoria compensatoria) (17).

La tendencia normal del organismo ante la infección al momento de desencadenar la liberación de los diferentes mediadores químicos, principalmente citoquinas, es mantener la homeostasis, es decir un balance entre SIRS y CARS, o sea, inflamación y anti-inflamación. Precisamente, la sepsis es una alteración de este equilibrio normal y se la considera como la

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

respuesta proinflamatoria predominante y excesiva ante la presencia de infección.

Existe un balance entre citoquinas pro-inflamatorias que son el factor de necrosis tumoral- α (TNF α), la interleucina 1 beta (IL-1B), la interleucina 12 (IL-12), el interferón γ (IFN- γ) y posiblemente la interleucina 6 (IL-6) con citoquinas anti-inflamatorias que estimulan a los inhibidores específicos y bloquean los receptores comunes del citoquinas inflamatorias, como el antagonista del receptor de IL1(IL-1ra), la interleucina 10 (IL-10), la interleucina 4 (IL-4) y la interleucina 6 (IL-6), el factor transformante de crecimiento beta (TGF- β), interleucinas 11 y 13 (IL-11) (IL-13) y algunas prostaglandinas (PGE), que resulta de una activación efectiva, con la subsiguiente resolución de la respuesta inflamatoria. Mientras que en una primera fase predominan los mediadores de efecto proinflamatorio, en fases posteriores lo hacen los fenómenos antiinflamatorios asociados a descenso en los niveles de óxido nítrico. Sin embargo, en la clínica, en algunos casos el descontrol y predominio de la respuesta inflamatoria puede originar una inflamación sistémica severa, denominada SRIS. Al contrario, cuando predomina la respuesta anti-inflamatoria, se puede desarrollar un estado de inmunosupresión relativa, fenómeno que se puede observar después de un trauma mayor, de una lesión térmica o de un estado post-sepsis que se denomina CARS, el cual por inmunosupresión hace susceptible a las complicaciones infecciosas a quienes lo desarrollan. Esta secuela adversa de la sepsis que induce inmunosupresión se logra revertir con la administración del interferón, que restaura la producción de TNF α por los monocitos, mejorando la supervivencia de los pacientes con sepsis. Tanto la disfunción multiorgánica, como la insuficiencia orgánica y la muerte, pueden ocurrir como consecuencia de SIRS, o de infecciones graves oportunistas que complican los casos de CARS. Roger Bone acuñó el término MARS (síndrome de respuesta antagonista mixta), para indicar la alternancia

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

de estos dos procesos que puede presentarse en el mismo individuo ante la presencia de infecciones oportunistas recurrentes (17,18).

Dentro de la aplicación clínica de estos conocimientos moleculares encaminados al tratamiento de la sepsis, en los últimos años se comenta el papel de la IL-6 que clásicamente ha sido considerada como inflamatoria y que en la actualidad se la describe como anti-inflamatoria, siendo en realidad su comportamiento mixto. Se trata de una citoquina de comportamiento dual que, al estar presente en las dos fases, asegura la estabilidad de cada una de ellas. Su aplicación terapéutica está en debate, pues su administración se orientaría de acuerdo a la fase de la inflamación que se presente. Sería importante para mantener una situación de defensa estimulando el SIRS, pero también sería importante sosteniendo el CARS en la fase de recuperación de la infección. Se describe su acción directa como proinflamatoria en la fase aguda de una lesión infecciosa o traumática y también se describe su acción indirecta con los DAMPS cuando se presenta la resolución del proceso (19).

En la actualidad, el conocimiento de la interrelación entre inflamación y coagulación y los varios mecanismos que actúan en el balance hemostático produciendo tendencia a un estado pro-coagulante mediado por citoquinas, está establecido. Esa interrelación se manifiesta en tres vías: en primera instancia interviene la antitrombina, una proteasa y principal inhibidora de la trombina y del factor Xa, que se ve marcadamente disminuida durante la respuesta inflamatoria grave debido a su consumo, a una síntesis deficiente y a su degradación resultando en una situación notablemente procoagulante. En segunda instancia participa el sistema de la proteína C, vía que ha mostrado una importante implicación terapéutica. La proteína C es activada por el complejo trombina-trombomodulina y potenciada por la unión al receptor endotelial de proteína C (REPC), regulando los cofactores Va y VIIIa. En procesos inflamatorios graves se altera su producción y su degradación, sumándose al déficit de su actividad, la falla endotelial que desencadena

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

agregación plaquetaria, lo que cierra el círculo de la disfunción hematológica. En tercer lugar, está la vía del factor tisular, cuyos mecanismos son aún desconocidos, creyéndose que la concentración de inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT) puede ser insuficiente para regular la activación de la coagulación. Cabe señalar que las plaquetas toman parte importante en este proceso y su consumo puede conducir a trombocitopenia y hacer de este dato un marcador de severidad de la sepsis, o sea, mientras más consumo de plaquetas mayor alteración de la coagulación y más gravedad clínica. Durante la sepsis el proceso de fibrinólisis es inicialmente desencadenado a través del activador del plasminógeno tisular por el endotelio, sin embargo, esto es seguido de una superproducción sostenida del factor inhibidor del plasminógeno, que suprime la fibrinólisis. Finalmente, el estado procoagulante y trombogénico predominante y la inhibición de la fibrinólisis conduce a microtrombosis. Esta situación aparentemente produciría hipoperfusión en los lechos capilares orgánicos, conduciendo a disfunción y falla orgánica múltiple (20-24).

En relación al estado circulatorio, en condiciones normales existe un balance entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Entre las vasodilatadoras están la Prostaglandina G₁ (PG₁), el óxido nítrico (NO), las bradisininas y el factor hiperpolarizante que activa la ATPasa y salida de K. Entre las vasoconstrictoras, están las endotelinas y la angiotensina II. Durante la fase temprana de la sepsis hay una disminución de la forma endotelial del óxido nítrico que hace que la relajación endotelial esta perturbada, que se la conoce ahora como endotelio aturdido. Posteriormente, aumenta la forma inducible del óxido nítrico y se instaura una situación de vasoplejia o vasodilatación patológica que por disminución de resistencias periféricas conduce a un estado de hipotensión arterial, que enlentece el flujo a nivel capilar y complica más el estado trombogénico relatado previamente. Por la isquemia celular endotelial se compromete la función de la bomba Na/K

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ATPasa, con disfunción de la repolarización por inactivación de los canales K ATP, que altera el potencial de membrana y la mantiene en despolarización y contracción; se acumula entonces calcio intracelular y más producción de óxido nítrico, lo que provoca más vasodilatación sistémica. Aparentemente, el exceso de óxido nítrico provoca lesión mitocondrial celular que añade hipoxia irreversible, que finalmente transforma en refractario el estado séptico. Además, el óxido nítrico reacciona con radicales libres de oxígeno y forma compuestos altamente tóxicos que pueden destruir la célula endotelial, por tanto, lesión del ADN lo cual activa a la ADP–Ribosa sintetasa (PARP) la cual produce depleción del NAD oxidado, lesión mitocondrial bloqueándose así la producción metabólica de energía, conduciendo a muerte celular, sepsis refractaria y muerte. Además, el PARP parece que induce a incremento de la respuesta inflamatoria por la muerte celular. La apoptosis o muerte celular programada que se presenta en la sepsis parece que está producido por un mecanismo similar al descrito mediado, entre otros mecanismos, por el óxido nítrico. Cabe resaltar que la apoptosis, en cambio, induce antinflamación (18, 20).

En este escenario de hipoperfusión con vasoplejia sistémica, vasoconstricción capilar y muerte celular endotelial, la sepsis se convierte en un problema microcirculatorio y celular predominante y esto debe conducir la orientación terapéutica que debe ir dirigida a mejorar esta hipoperfusión, con manejo basado en la célula que debe ser monitorizado por elementos circulatorios o metabólicos que reflejen este estado a nivel celular (resucitación y monitoreo con orientación microcirculatoria). Con relación a la permeabilidad vascular, los microorganismos o sus productos y los mediadores inflamatorios producen una lesión endotelial directa lo que se traduce por supuesto en alteración de la permeabilidad vascular. Adicionalmente, el déficit de ATP por sí mismo produce alteración de la permeabilidad vascular debido a disfunción de las bombas iónicas de Na/K y Ca y a disminución de la unión intercelular a nivel

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

endotelial. La razón es simple, estos son procesos dependientes de la presencia directa de ATP. Más aún, la disminución del flujo por sí misma conlleva a una rápida despolarización de la célula endotelial mediada, como habíamos dicho, a través de la inactivación de los canales KATP y por lo tanto más edema intracelular y más inflamación. El aumento de la permeabilidad vascular tiene como implicación la salida del volumen intravascular hacia el intersticio y por lo tanto una disminución del volumen intravascular efectivo, lo cual se traduce en disminución de la perfusión tisular y más hipoxia (18, 20, 25).

Amplificación de la inflamación

Ya hemos mencionado que el endotelio tiene un papel primordial en la producción de mediadores inflamatorios y que la activación de la coagulación está estrechamente interrelacionada con el proceso inflamatorio. Con relación a la activación de los leucocitos y macrófagos, el endotelio también es factor primordial. Este proceso se lleva a cabo gracias a la activación por parte del endotelio de las adhesinas de las cuales hay tres familias: selectinas, integrinas y la familia de las inmunoglobulinas supergenes. Durante la sepsis, se incrementa la expresión de estas adhesinas por parte del endotelio y comienza el proceso de rodamiento de los leucocitos mediado por las selectinas; subsecuentemente, se produce una interacción entre las integrinas sobre los leucocitos y las ICAM sobre las células endoteliales produciéndose así una firme adhesión de los leucocitos sobre el endotelio. Posteriormente, las PECA median la migración de los leucocitos a través de la pared endotelial después de lo cual los factores quimiotácticos, entre los cuales los más importantes son el PAF y la IL-8, atraen los leucocitos hasta el sitio del ataque primario (20, 22, 25).

En conclusión, la disfunción del endotelio durante la sepsis: Promueve la coagulación y disminuye la fibrinólisis favoreciéndose por lo tanto la formación de micro-trombosis; induce una vasodilatación sistémica refractaria y una

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

vasoconstricción capilar excesiva, disminuyéndose así la perfusión tisular; se asocia con una alteración de la permeabilidad vascular, lo que resulta en disminución del volumen intravascular y por lo tanto, más hipoperfusión tisular; activa y amplifica el proceso inflamatorio, lo cual se asocia con disfunción mitocondrial y muerte celular.

Estado hipermetabólico e hiperdinámico

En los párrafos anteriores se afirma que la activación de la respuesta inflamatoria es inicialmente un mecanismo adaptativo, dirigido a controlar la infección y a inducir un estado hiperdinámico e hipermetabólico, con el fin de incrementar el aporte de oxígeno y sustratos energéticos. El estado hiperdinámico se caracteriza por aumento de la frecuencia cardíaca y disminución de la resistencia arterial sistémica y consecuentemente, aumento del gasto cardíaco con el fin de aumentar el aporte de oxígeno. Sin embargo, si este estado hiperdinámico persiste en el tiempo, el aumento en la demanda de oxígeno y energía que implica su funcionamiento, asociado con un déficit de aporte a nivel capilar determinado esto último por la presencia de microtrombosis, conduce a alteración del flujo microcirculatorio orgánico provocando disfunción mitocondrial, que perpetua el déficit de oxígeno y encamina a un círculo vicioso que termina en mayor disfunción orgánica. Con relación a la presencia del estado hipermetabólico, este se caracteriza por un aumento en la actividad del glicólisis, lipólisis, y proteólisis con fines gluconeogénicos y energéticos. La razón de la estimulación de estas vías metabólicas es porque bajo condiciones de estrés al organismo le interesa producir glucosa porque este sustrato es la vía final común en el proceso metabólico energético, es utilizable en condiciones anaeróbicas y es el sustrato preferido por el cerebro. El mayor problema de la persistencia del estado hipermetabólico es la estimulación sostenida de la proteólisis, porque ésta se hace a expensas de los músculos y nosotros tenemos músculos que son órganos vitales como el corazón y los músculos respiratorios; por lo tanto, la

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

proteólisis persistente podría causar mayor disfunción cardíaca y respiratoria. Así, la presencia del estado hiperdinámico e hipermetabólico es un mecanismo de defensa con el fin de aumentar el aporte de oxígeno y de los sustratos energéticos pero su persistencia sobre el tiempo podría acentuar la disfunción orgánica (20, 22).

En estudios experimentales se ha podido reproducir en animales el cuadro clínico, hemodinámico y metabólico de la sepsis con la inyección de endotoxina de la pared celular de los gérmenes Gram negativos. Un estudio que administró factor α de necrosis tumoral (TNF- α) recombinante a ratones les causó efectos muy parecidos a las secuelas de la administración de altas dosis de endotoxina y demostró así que una sola citoquina derivada de macrófagos inflamatorios puede producir el cuadro clínico de shock séptico. Los mismos investigadores informaron que la infusión de fragmentos de anticuerpos bloqueantes del TNF- α dos horas antes de la inyección intravenosa de *E. coli* en monos anestesiados previno el shock y la disfunción orgánica. Este efecto terapéutico se perdía si el anticuerpo se infundía más tarde que dos horas de la infusión de la bacteria, probablemente por el aumento y la disminución rápidos de las señales de TNF- α . En otros experimentos moleculares no sólo se ha considerado al TNF alfa, sino a sus receptores y llama la atención que al bloquear el tipo soluble del receptor los pacientes sépticos cursan con SDRA. Lo referido se relaciona con la encrucijada terapéutica que el aspecto molecular de la sepsis plantea para determinar opciones terapéuticas efectivas (20).

Hemodinámica de la sepsis

A medida que la sepsis progresa de infección local a inflamación sistémica leve y a shock séptico, el sistema cardiovascular sufre importantes perturbaciones. Con el empleo difundido del catéter de arteria pulmonar (Swan Ganz) en la década de 1980, fue evidente que tras el restablecimiento de la volemia la mayoría de los pacientes con sepsis tiene un gasto cardíaco normal

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

o aumentado con baja resistencia vascular sistémica que establece un cuadro de choque circulatorio distributivo, el cual se caracteriza por secuestro de la volemia en un tercer espacio vascular. Entre las alteraciones microcirculatorias se incluye la vasoplejia, así como la obstrucción de la luz de los pequeños vasos por microtrombos y tapones de glóbulos blancos y rojos, conduciendo a un estado de obstrucción de la microcirculación que posiblemente explica la alteración de la perfusión multiorgánica y el fallo secuencial de órganos (20, 32).

Miocardopatía séptica, considerada desde hace muchos años como un elemento adaptativo dentro del proceso séptico inicial y fundamental para la supervivencia, se presenta con depresión miocárdica con fracción de eyección disminuida del ventrículo izquierdo, mediada por citoquinas proinflamatorias, principalmente TNF y IL-1. Se caracteriza por la dilatación de las cámaras cardíacas, que permite mayor precarga y junto con la respuesta simpática cardíaca, permite sostener un estado de choque con alto gasto cardíaco, que es el camino para satisfacer demandas metabólicas incrementadas en este proceso y fundamental para sobrevivir a este grave insulto. Este mecanismo es considerado adaptativo fisiopatológico, pero actualmente se sugiere también la presencia de alteración estructural, aparentemente multifactorial, básicamente por el proceso de restricción energética ante un escenario de aumento de demanda energética sistémica. Esta demanda aumentada y el hipermetabolismo sistémico mantenido cursan con marcado hiperadrenalismo, que puede provocar isquemia y zonas de necrosis miocárdica (26, 27).

Los capilares pulmonares más permeables producen la acumulación de líquido de edema rico en proteínas en los espacios intersticiales pulmonares y por disfunción de la barrera epitelial alveolar inducida por la sepsis, el líquido del edema intersticial invade los alveolos. Estos cambios producen el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (29). La ruptura de las barreras endotelial y epitelial se extiende más allá del pulmón y es el mecanismo clave

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

de la disfunción orgánica secuencial y generalizada fatal. El epitelio intestinal se torna más permeable y esto inicia un círculo vicioso de translocación bacteriana, que puede perpetuar la disfunción orgánica múltiple. En el hígado, la sepsis dificulta la depuración plasmática de bilirrubina por el hepatocito conduciendo a un estado colestásico y la perturbación de otras funciones de síntesis hepática. La lesión renal aguda (LRA) es frecuente en la sepsis grave y aumenta considerablemente el riesgo de muerte. La LRA séptica parece afectar mecanismos complejos y sutiles de disfunción microvascular y tubular mediados por citoquinas y por la respuesta inmunitaria (30).

El sistema nervioso participa activamente en el desarrollo inicial de la sepsis, especialmente cumpliendo una función antiinflamatoria. Los quimiorreceptores de los cuerpos carotideos, los aferentes vagales y las zonas cerebrales con una barrera constitutivamente permeable responden a las citoquinas locales y sistémicas, enviando señales a los núcleos del tronco encefálico, que a su vez envían eferentes vagales colinérgicos que inhiben la producción de citoquina inflamatoria por las células inmunitarias innatas en el bazo, el intestino y otros sitios. La encefalopatía es un hallazgo temprano y frecuente en la sepsis grave y puede ir desde una alteración leve de la concentración hasta el coma profundo. La infección puede causar encefalopatía como resultado directo de la infección del sistema nervioso, pero con más frecuencia inicia una serie de episodios estériles que perturban la función neurológica. La disfunción endotelial sistémica altera la barrera hematoencefálica y permite que las citoquinas inflamatorias penetren en el cerebro y causen edema perivascular, estrés oxidativo, leucoencefalopatía y alteraciones diseminadas de los neurotransmisores. La disfunción hepática y renal concomitante aumenta la entrada de toxinas al SNC. Además, la coagulopatía y la alteración de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral pueden producir zonas de isquemia y hemorragia (31).

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Por último, el estado proinflamatorio inicial en la sepsis grave a menudo genera un estado prolongado de disfunción del sistema inmunitario por los mecanismos de mediadores (SIRS-CARS). Múltiples virus (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes simple y herpesvirus humano 6) con frecuencia se reactivan durante el curso de la enfermedad, provocando infecciones oportunistas que dificultan la resuperación de los pacientes (33).

Disfunción metabólica

El catabolismo es otra característica de la sepsis grave. Un estudio prospectivo de 63 pacientes graves en Inglaterra documentó la pérdida rápida y considerable de la masa muscular, especialmente en pacientes con insuficiencia multiorgánica. El dolor, los corticoides, la inmovilidad y las citoquinas inflamatorias contribuyen a la rápida degradación del tejido muscular, que libera aminoácidos para la gluconeogénesis para alimentar la proliferación de las células inmunitarias innatas, dependientes de la glucosa (20).

Proceso de resolución

El sistema inmunitario innato, compuesto por macrófagos, monocitos, granulocitos, linfocitos, citoquinas naturales y células dendríticas, detecta patrones moleculares asociados con microorganismos (PAMPs, por sus siglas del inglés), componentes de patógenos bacterianos, micóticos y virales y patrones moleculares asociados con lesiones (DAMPs, por las siglas del inglés), asociados con moléculas liberadas por las células huésped dañadas, entre ellos el ATP, el ADN mitocondrial y otros. Los DAMPs y los PAMPs activan las células inmunitarias innatas y algunas células epiteliales a través de receptores de reconocimiento de patrones en la superficie celular o en el citosol, iniciando la transcripción de los interferones tipo 1 y las citoquinas proinflamatorias, como el TNF- β , las interleucinas (IL)-1 e IL-6. Algunos de estos receptores de reconocimiento de patrones se pueden unir en complejos moleculares llamados inflamasomas, que son importantes en la maduración y

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

secreción de las potentes citoquinas IL-1 β e IL-18 y pueden desencadenar la muerte celular programada inflamatoria o apoptosis.

Las vías compensatorias de las citoquinas antiinflamatorias se activan incluso en las primeras horas de la sepsis grave. La IL-10 suprime la producción de IL-6 y gama interferón y estimula la producción del receptor soluble de TNF y el antagonista del receptor de IL-1, ayudando a neutralizar las potentes señales de TNF- α e IL-1. A nivel subcelular, la autofagia proporciona una manera de eliminar DAMPs y PAMPs al empaquetar los microorganismos patógenos y las organelas y proteínas dañadas en vesículas destinadas a la degradación lisosómica y reducir así la activación de los inflammasomas. La resolución de la inflamación tras la infección grave no es sólo un proceso pasivo de debilitamiento de las vías inflamatorias, sino que incluye un conjunto coordinado de procesos celulares y nuevo reconocimiento de señales moleculares. Una vez eliminados del huésped los microorganismos, las células dañadas, los leucocitos infiltrantes se deben también eliminar; estas células sufren apoptosis y son eliminadas en su mayoría, por los macrófagos, en un proceso llamado eferocitosis. Recientemente, se descubrieron familias de lípidos bioactivos llamados lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas (liberadas durante la eferocitosis), que disminuyen la permeabilidad endotelial y el reclutamiento de leucocitos y aumentan la eferocitosis por los macrófagos. Las células T reguladoras y las células supresoras también pueden ser importantes para la eliminación de las células citotóxicas y la producción de citoquinas antiinflamatorias (17, 20).

Sepsis Definiciones

Conforme a los conocimientos progresivamente adquiridos en relación a la sepsis, se convirtió en una necesidad ineludible establecer una definición de la enfermedad.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Consenso 91

En el año 1991, se realiza una conferencia consenso para definiciones de sepsis conformada por el Colegio Americano de Cirujanos de Tórax y la Sociedad Americana de Cuidado Crítico (SCCM, siglas en inglés). Concluyen con una definición consenso en la que se representa a la sepsis como resultado del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Se definió como sepsis grave a la sepsis complicada con disfunción orgánica y esta podía evolucionar a choque séptico, definido como hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de una reanimación adecuada con líquidos y una vez establecida esta situación de hipoperfusión y choque se arriba a falla secuencial multiorgánica y muerte. Un aspecto importante en esta definición es que el concepto de sepsis, como fenómeno inicial y sus complicaciones, como disfunción y fallo de órganos son un espectro progresivo de gravedad por lo que se puede considerar a la sepsis, sepsis grave y choque séptico como estadios clínicos fisiopatológicos que desembocan al fallo orgánico como corolario final de esta evolución. Para darle objetividad a esta disfunción/falla orgánica, en donde disfunción corresponde a un grado menor de compromiso orgánico que falla, se adopta el score SOFA (*Sepsis Organ Failure Assessment*), que se lo puede realizar repetidamente a lo largo de la evolución del enfermo y que se lo interpreta en el incremento progresivo de sus valores como un indicador clínico de mayor severidad y mal pronóstico (34, 35).

El uso del término "septicemia" fue desaconsejado en la Conferencia de Consenso de 1991, por no tener correspondencia exacta con ninguna de las categorías descritas en la definición, pues al referirse a la presencia de microorganismos patógenos -o sus toxinas- en la sangre (bacteremia) como condición necesaria para el diagnóstico de sepsis, dejaba por fuera un número indeterminado de casos de sepsis sin bacteriemia. En cambio, el estado clínico de bacteremia con sepsis se lo reinterpretó asociándolo a factor pronóstico, pues sepsis con bacteremia al hemocultivo predice una mortalidad mucho

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

mayor que en el caso de sepsis sin bacteremia. También se recomendó eliminar el término síndrome séptico que definía una situación de respuesta sistémica inflamatoria difusa en caso de entidades clínicas graves no infecciosas, como la pancreatitis aguda severa y el trauma o quemaduras extensas por considerarlo confuso y no apropiado por no ser la infección la causa de esta respuesta.

Consenso 2001

En el 2001 se repite este Consenso, reconociendo las limitaciones de las definiciones del Consenso 91, pero sólo amplía el listado de los criterios diagnósticos a los aspectos metabólicos y bioquímicos, sin mayores modificaciones en el concepto básico del Consenso 91. En esta reunión-consenso se rescata y se destaca la propuesta del valor diagnóstico de marcadores bioquímicos específicos de infección, como la procalcitonina lo cual no ha resistido en estos años el peso de la evidencia en contra de su utilidad para ese fin, y el reconocimiento del lactato como marcador metabólico de hipoperfusión y por tanto de sepsis severa (36, 37).

La importancia de estos consensos se encuentra en la aplicación comprendida del proceso para definir a la sepsis ya que más que definiciones representan los estadios fisiopatológicos progresivos por los que atraviesa la gravedad de la enfermedad, siendo entonces no sólo útiles para detectar el trastorno, sino además para comprender la sepsis en su evolución patogénica y por tanto determinar con mayor lógica la intervención terapéutica que podría conducir a control y curación del proceso.

Sin embargo, en el curso de los años se ha cuestionado la validez de la definición Consenso 1991/2001 argumentando su excesiva sensibilidad y escasa especificidad, pues el SIRS de donde parte todo el proceso diagnóstico, se debería considerar una respuesta normal, protectora y en muchos casos no

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

excesiva de inmunidad y presente por lo general también en infecciones no graves, que sin embargo con esta definición, SIRS mas un foco de infección benigno califica la situación como sepsis y esta situación puede no relacionarse entonces con una infección grave que debería ser condición obligatoria para considerar el diagnóstico de sepsis.

Consenso Sepsis 3

En el 2016, el grupo de expertos en sepsis integrados por la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) y la *European Society of Critical Care Medicine*, reunidos en la 3ª Conferencia Consenso (SEPSIS 3) para evaluar y actualizar las definiciones de sepsis, publican una nueva definición que considera a la sepsis como disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta orgánica desregulada del huésped a un proceso infeccioso. El mencionado trabajo propone con esta definición reconocer la presencia de sepsis exclusivamente en un proceso infeccioso grave que provoque desregulación orgánico-metabólica e inmunológica del organismo sin reconocer al SIRS como elemento indispensable, eliminando así la calificación de sepsis a cuadros cuya gravedad clínica de la infección no se justifica. También se eliminó el término de sepsis severa acuñado en el Consenso 91, porque hipoperfusión orgánica múltiple, según el consenso, se presenta desde el inicio como reflejo del efecto circulatorio desregulado provocado por la infección y no como progresión del cuadro infeccioso, ya que fisiopatológicamente la sepsis es un proceso circulatorio vasopléjico con compromiso mutiorgánico, de base inflamatoria y metabólica, que conduce a hipoperfusión sanguínea de los diferentes órganos y disfunción o falla de los mismos, presente desde el principio, que se convierte en su principal característica diagnóstica (38-40).

Al reconocer la falla orgánica como marcador diagnóstico, propone fundamentar el reconocimiento de la enfermedad en su presencia y se adoptan escalas como SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) y su recién nacido

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

SOFA Rápido (qSOFA) para evidenciar esta situación orgánica en forma objetiva. La disfunción orgánica con esta escala se reconoce partiendo con un SOFA de 0 y sin enfermedad preexistente y el aumento de al menos dos puntos en esta puntuación establece el diagnóstico de sepsis. Una escala originalmente de severidad y pronóstico ahora es la base del diagnóstico de sepsis grave, evidenciando la comprensión fisiopatológica del proceso (39, 41).

Adicionalmente, choque séptico en esta definición se lo considera con criterio terapéutico metabólico, determinado por la dependencia hemodinámica al efecto vasopresor y por los niveles de lactato sanguíneo mayores de 2 mmol/l (44, 45). El qSOFA se propone para diagnóstico en la sala de emergencia en la sepsis extrahospitalaria o para el diagnóstico hospitalario fuera de la UCI. Se fundamenta en el compromiso respiratorio, circulatorio y neurológico agudos, de alcance clínico exclusivamente para un diagnóstico rápido encaminado a tratamiento temprano y oportuno incluso antes de ser transferido el paciente a la UCI. En resumen, el Consenso propone el uso del SOFA como diagnóstico y el qSOFA como tamizaje diagnóstico (42, 43).

La literatura actual destaca el valor de la definición SEPSIS 3 enfocado en la detección más rápida, oportuna y menos sesgada de la sepsis y choque séptico permitiendo un manejo y tratamiento temprano que se reconoce en los últimos años como la actuación de mayor valor para lograr un pronóstico favorable de sobrevida en la sepsis. Adicionalmente, esta nueva propuesta pretende disminuir la excesiva sensibilidad del diagnóstico en la definición Consenso 91 y seguramente evitar reclutar como pacientes sépticos a pacientes que cursen una infección bacteriana febril pero trivial detectando sólo las infecciones realmente graves (36, 37).

Sin embargo, la especificidad sigue siendo el problema, pues muchos procesos inflamatorios graves, no bacterianos, como trauma grave, pancreatitis severa, comparten esta respuesta y seguramente el diagnóstico semiológico individual de cada caso será importante para el diagnóstico diferencial y, en

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

muchos casos se podría recomendar la sobreposición de los criterios diagnósticos para manejar una sensibilidad y especificidad diagnóstica óptima. Es indiscutible la mayor sensibilidad para severidad que maneja el SEPSIS 3 para choque séptico. El grupo de trabajo recomienda que la nueva definición se designe como Sepsis 3 y las del 91 y 2001, como Sepsis 1 y Sepsis 2, respectivamente.

Limitaciones de la nueva definición Sepsis 3

Sepsis 3 nos entrega una definición que incluye nuevos conceptos en la fisiopatología de la sepsis, en relación a sus dos predecesoras. Sin embargo, arranca de estudios de cohortes retrospectivas, por lo que serían necesarios estudios prospectivos multicéntricos que validen los nuevos criterios diagnósticos propuestos y así optimizar su validez externa que permita extrapolarlos. Otro limitante es la necesidad del lactato como diagnóstico de choque séptico. En países de bajos e incluso medianos recursos esta disponibilidad de laboratorio no existe. En este caso sería obligatorio volver a considerar la hipotensión y otros relacionados en el Consenso 91. Sin embargo, siendo un marcador de la microdinamia, suministro de oxígeno y producción energética mitocondrial, la dosificación de lactato laboratorial podría tener como alternativa otros marcadores de la perfusión tisular, por ejemplo, llenado capilar, SVO_2 , Delta de CO_2 , Delta A-V de O_2 , entre otros.

Por otro lado, sería necesario validar al SOFA como criterio diagnóstico con grandes estudios multicéntricos prospectivos. Si bien la nueva definición de sepsis comprende la respuesta del huésped a una infección severa ninguno de los criterios incluye criterios de infección o la demostración microbiológica. Abandonar el SIRS, que tiene importante sensibilidad para el diagnóstico precoz, aparentemente es precoz y debería validarse esta supresión con mayor peso de evidencia científica. Por las características de sus criterios, la escala de puntuación SOFA, que incluye datos de laboratorio, uso de ventilación mecánica e de inotrópicos no es un criterio diagnóstico que pueda ser aplicado

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

en todos los niveles de atención y en salas de emergencia y hospitalización. En este contexto debemos preguntar si estos criterios son conocidos por médicos generales y familiares que se encuentran en centros de atención de primer y segundo nivel, por lo tanto, esto requiere difusión, capacitación y sobre todo disponibilidad de exámenes para completar la evaluación. El qSOFA que podría compensar estas necesidades haciendo un tamizaje rápido en áreas hospitalarias fuera de la UCI también presenta la misma falta de validación y difusión que el SOFA (44, 45).

INICIATIVAS PARA COMBATIR LA SEPSIS

Conferencia de Consenso de 2001

En su deseo de aportar algo novedoso, los participantes en la Conferencia de Consenso 2001 presentan un esquema de clasificación para la sepsis, análogo al sistema TNM de clasificación de los tumores, al que denominan "PIRO", esquema que no desarrollan y del que reconocen que es "rudimentario". Consta de cuatro elementos:

P: de factores **P**redisponentes (comorbilidades y factores genéticos)

I: de **I**nfección (foco, microorganismo y extensión)

R: de **R**espuesta del huésped (mediadores y marcadores biológicos)

O: de disfunción de **Ó**rganos

Mientras que el esquema PIRO no tiene ninguna aplicación práctica actual, el sistema de estadificación tradicional ha venido a ser ratificado como útil en la selección del tratamiento adyuvante de la sepsis: la proteína C activada estaría indicada en la sepsis grave de alto riesgo, la resucitación precoz y agresiva guiada por objetivos hemodinámicos se debería emplear en las fases iniciales de la sepsis grave y el shock séptico, y los corticoides podrían ser útiles en un segundo tiempo en el shock séptico dependiente de

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

catecolaminas y con insuficiencia suprarrenal relativa . No obstante, concluyen, en esa época, que en el futuro el tratamiento de la sepsis probablemente se irá adaptando de forma más precisa al perfil de cada paciente individual.

Foro Internacional sobre la Sepsis

El "*International Sepsis Forum*" (ISF) [<http://www.sepsisforum.org/>] se cita aquí por ser quizá la primera iniciativa dirigida específicamente al problema de la sepsis. Es una entidad nacida de la colaboración entre la industria y varias sociedades científicas, cuya misión es mejorar entre los profesionales el conocimiento sobre la sepsis grave y progresar en el manejo de los pacientes que padecen esta enfermedad. El grupo reconoce la elevada morbilidad y mortalidad de la sepsis grave, y pretende colaborar en la incorporación a la práctica clínica diaria de los avances científicos habidos en los últimos años.

El ISF ha promovido y promueve múltiples actividades, tanto científicas como de divulgación (conferencias, debates, reuniones de trabajo, desarrollo de pautas de actuación clínica, etc.), entre las que destacamos las "*Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock*", que han servido de base para las actuales pautas de actuación de la Campaña "Sobrevivir a la Sepsis", en la que el ISF participa de forma protagonista (46).

Campaña "Sobrevivir a la Sepsis"

La elevada incidencia, morbilidad y mortalidad de la sepsis la convierten en un importante problema sanitario que requiere la adopción de medidas específicas dirigidas a tomar conciencia del problema, desarrollar pautas de actuación de acuerdo a los conocimientos más actuales y facilitar su puesta en práctica en la rutina asistencial. Con estas premisas, en 2002 se inició la Campaña "Sobrevivir a la Sepsis" [<http://www.survivingsepsis.org/>], como un esfuerzo conjunto en el que participan tres sociedades científicas, la *European*

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Society of Intensive Care Medicine, el *International Sepsis Forum*, y la *Society of Critical Care Medicine* (70), siendo su principal objetivo conseguir una reducción de la mortalidad de la sepsis grave en un 25% en cinco años. La CSS se ha desarrollado en tres fases:

1. Declaración de Barcelona
2. Desarrollo de las pautas de actuación clínica sobre sepsis grave y shock séptico
3. Implantación de las medidas terapéuticas efectivas en la práctica clínica

Declaración de Barcelona

Con motivo de la reunión anual de la ESICM celebrada en septiembre de 2002 en Barcelona, se hizo pública la que se ha denominado "declaración de Barcelona" (9). En este documento se declaran los objetivos de la campaña y las fases para ponerlos en práctica. Las bases generales de la campaña se detallan en un documento de toma de posición, en el que se subraya la elevada mortalidad de la sepsis grave, muy superior a la de enfermedades como el infarto agudo de miocardio y el ictus, para las que se han desarrollado campañas que han resultado efectivas tanto entre los profesionales como entre la sociedad. Se pone el ejemplo del infarto agudo de miocardio, como una enfermedad que un día no lejano tuvo una mortalidad tan elevada como hoy la sepsis grave, consiguiéndose reducciones muy significativas de la misma gracias a la aparición de distintos tratamientos efectivos y a políticas concretas de actuación. Los autores ponen ejemplos de varias medidas y actitudes terapéuticas que han mostrado en los últimos años su eficacia para reducir la mortalidad en la sepsis, brindando la posibilidad de conseguir un objetivo ambicioso: reducir la mortalidad de la sepsis grave en un 25% en cinco años (3, 47-49).

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Manejo Protocolizado de la Sepsis

En abril 2004 se publican las pautas de actuación clínica sobre sepsis y shock séptico, con el respaldo de 11 sociedades científicas, lo que representa un gran esfuerzo de consenso con pocos precedentes (55). Las citadas guías han sido desarrolladas y redactadas por expertos mediante una metodología de consenso (método Delphi), a partir de las presentadas en el año 2001 por el ISF. Las recomendaciones se han categorizado según el grado de evidencia, siguiendo el esquema propuesto por Sackett en 1989. Este esquema clasificatorio tiene algunos puntos débiles, y no refleja la importancia o prioridad de cada recomendación, sino el tipo de estudio en que se basa.

Las recomendaciones se han publicado en el 2004, 2008 y 2016. El documento que presentamos corresponde a la primera publicación contiene 18 apartados para pacientes adultos, con un total de 46 recomendaciones, clasificadas según el esquema abajo.

Esquema para el manejo de la sepsis grave y el shock séptico

1.- Resucitación inicial

2.- Tratamiento de la infección:

- Diagnóstico: del microorganismo y de localización
- Tratamiento: antibiótico y cirugía del foco, cuando esté indicada

3.- Tratamiento de la sepsis / tratamiento de soporte:

- Proteína C activada
- Corticoides

Pautas de actuación clínica en sepsis grave y shock séptico

Las pautas de actuación clínica ISF fueron tomadas por la Campaña de Sobrevida en la Sepsis. Hasta ese momento el grado de evidencia en que se basan las recomendaciones es escaso como se describirá más adelante. La ineficacia del uso de corticoides a megadosis y la consecución de niveles

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

supranormales de transporte de oxígeno, es decir lo que no tiene que hacerse, son parte de las escasas recomendaciones grado A de la campaña. La mayor parte son recomendaciones grado C, D, E. En general las recomendaciones que abordan las cuestiones más importantes tienen menor grado de evidencia.

Estas pautas de actuación clínica son criticadas por basarse en pruebas científicas insuficientes. La crítica tiene fundamento en el sentido de que muchos aspectos del tratamiento y manejo recomendados son discutibles y otros infundados e incluso erróneos. Estas recomendaciones de la Campaña más son recomendaciones de expertos que guías de práctica clínica producto de una revisión sistemática de la evidencia que no existía hasta ese entonces. Sin embargo, en las últimas revisiones (2012 y 2016) empieza a dar sus frutos en interesantes y valiosos trabajos de investigación con interesante poder de evidencia (3, 47-49). Las mencionadas pautas pueden resumirse de la siguiente manera:

Rivers y cols. le dieron un viraje importante a la aproximación terapéutica del paciente con sepsis severa y shock séptico. En su artículo publicado en el 2001 expusieron lo que ahora se convierte en paradigma en el manejo y que fundamenta las guías de manejo más recientes: la terapia de resucitación temprana basada en metas (*Early Goal-Directed Therapy* o EGDT) (58). La EGDT se refiere a la resucitación dirigida por protocolos para alcanzar metas predefinidas ajustando la precarga cardíaca, la poscarga y la contractilidad, en los pacientes con sepsis severa o hipoperfusión inducida por sepsis. La resucitación hemodinámica es necesaria para combatir las anomalías circulatorias que acompañan la transición de sepsis a sepsis severa y a shock séptico, como respuesta a las citoquinas proinflamatorias y a otros mediadores en la cascada séptica. La disminución en la resistencia vascular sistémica, el aumento de la capacitancia venosa, la depresión miocárdica, la depleción del volumen intravascular y el metabolismo aumentado, pueden llevar a un desbalance entre la entrega y la demanda de

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

oxígeno sistémico, lo que eventualmente puede resultar en hipoxia tisular, o en falla o disfunción orgánica reversible.

Parece haber acuerdo en que la optimización hemodinámica antes del inicio de la disfunción orgánica es crítica y tiene impacto en la mortalidad, de manera que la EGDT se debe empezar tan temprano como sea posible, incluso en el departamento de urgencias, sin esperar a que estos esfuerzos de resucitación se inicien en la UCI. La intervención hemodinámica temprana es capaz de restaurar la perfusión antes de que la disfunción celular pase de reversible a irreversible, previéndose así la falla orgánica o la muerte, como lo evidenció, entre otros estudios, el metaanálisis Kern & Shoemaker. La Campaña "Sobrevivir la Sepsis" (*Surviving Sepsis Campaign*) publicó en 2008 una actualización de las Guías Internacionales de Manejo de la Sepsis Severa y el Shock Séptico, como forma racional de manejo basado en la evidencia disponible (56). Tomando como base este documento y en asociación con el *Institute for Healthcare Improvement* (IHI), se desarrollaron "paquetes" de manejo para facilitar la implementación sistemática, rápida y consistente de las recomendaciones de las guías, de manera que en las primeras seis horas se implemente el paquete de resucitación y en las 24 horas el paquete de manejo. Con esta información se pretende que cada médico se aproxime al manejo del paciente con sepsis severa o shock séptico aún desde la sala de urgencias.

Además, se han creado herramientas que aseguren el cumplimiento de los objetivos de las guías, la medición de los resultados y la penetración en el ambiente clínico de la estandarización. Por ejemplo, tarjetas, pósteres educativos y hasta programas basados en sistemas operativos digitales para dispositivos portátiles, lo que permitan al tratante recordar y aplicar sistemáticamente las guías de manejo.

Paquete de resucitación (seis primeras horas)

Comprende las medidas que deben completarse y puntuarse dentro de las primeras seis horas de identificación de sepsis grave, por lo que su inicio

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

debe ser lo antes posible y cumplir en un 100% en estos pacientes. Hay algunos elementos que, aunque pueden no realizarse si la situación clínica no lo requiere (p.ej.: la monitorización de la presión venosa central o la saturación central de oxígeno en ausencia de shock o lactato > 4 mmol/L ó 36 mg/dL), se considera que todos sean puestos en práctica.

1. Medición del lactato sérico. La hiperlactacidemia es frecuente en los pacientes con sepsis grave o shock séptico, indicando habitualmente metabolismo anaerobio e hipoperfusión, aunque también puede deberse a un aclaramiento reducido de lactato en casos de insuficiencia hepática, o a disfunción metabólica celular sin hipoperfusión global. Diversos estudios han reportado que los niveles de lactato tienen un valor pronóstico independiente de la hipotensión, especialmente cuando persisten elevados tras la resucitación inicial. La hiperlactacidemia puede ser el único y más temprano indicador de hipoperfusión en pacientes normotensos, e indica la necesidad de llevar a cabo una resucitación agresiva, al igual que la presencia de hipotensión.

Aunque en los paquetes de medidas SSC/IHI no se especifica el momento de la determinación de lactato, salvo que es una medida a realizar en las seis primeras horas, se ha establecido que preferiblemente se haga en las dos primeras horas, con la primera determinación analítica y la toma de hemocultivos, teniendo en cuenta que su resultado puede modificar la actitud terapéutica inicial, pues es criterio que guía la resucitación hemodinámica.

2. Obtención de hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico. Son indicaciones para obtener hemocultivos cualquiera de los criterios que califiquen un paciente con sospecha de sepsis grave, al igual que la presencia aislada de fiebre, escalofríos, leucocitosis con desviación izquierda, neutropenia, o disfunción de órganos sin otra causa obvia. El porcentaje de hemocultivos positivos en pacientes con sepsis grave o shock séptico es del 30% al 50% y la toma de las muestras antes de iniciar el tratamiento antibiótico ofrece la mejor oportunidad para identificar el microorganismo causante;

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

cuando estas se obtienen después de iniciada la antibioticoterapia se puede retrasar o impedir la identificación porque en cuestión de horas las muestras potenciales se pueden esterilizar. Habitualmente, se recogen dos o tres hemocultivos de sangre periférica obtenidos por venopunción lo antes posible desde la sospecha de sepsis grave y cuando se sospecha de sepsis por catéter puede resultar útil la obtención de pares de muestras, obtenidas simultáneamente por venopunción y por extracción a través del catéter sospechoso.

3. *Administración precoz de antibióticos de amplio espectro.* Teniendo en cuenta que el inicio correcto y precoz de la antibioticoterapia de amplio espectro reduce la mortalidad de los pacientes con sepsis grave o con shock séptico, esta debe iniciarse en las tres primeras horas si el paciente es atendido en urgencias y en la primera hora si ingresa directamente en UCI. Aunque los dos focos más frecuentes de sepsis grave y shock séptico son el pulmonar y el abdominal, se deben considerar los seis más frecuentes del Consenso de Definiciones en Infección.

La elección del tratamiento antibiótico se debe guiar por la susceptibilidad de los patógenos probables en la comunidad y en el hospital, así como por las características individuales del paciente (foco, comorbilidades, edad, lugar de adquisición, etc.). Como casi siempre el inicio del tratamiento es empírico mientras se conoce el microorganismo causal, se debe recurrir a antibióticos de amplio espectro con cobertura para todos los patógenos probables, incluyendo siempre microorganismos Gram positivos y Gram negativos, revalorando siempre el tratamiento entre las 48 y 72 horas de su inicio. Posteriormente, al identificar el microorganismo causal y su sensibilidad a los antibióticos, se debe valorar la conveniencia o no de mantener un tratamiento de combinación, frente a la monoterapia. La reducción de la cobertura antibiótica reduce costos, toxicidad y la posibilidad del desarrollo de patógenos resistentes. Mientras que la duración del tratamiento antibiótico

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

debe ser entre siete y diez días, guiado por la respuesta clínica, las dosis e intervalos de administración se pautarán de acuerdo a las características farmacocinéticas del fármaco y a las alteraciones fisiológicas del paciente.

4. Presencia de hipotensión o de niveles de lactato mayores a 4 mmol/L.

Cuando el paciente con sepsis grave desarrolla hipotensión, o cuando sus valores de lactato son mayores de 4 mmol/L, la resucitación con líquidos debe ser inmediata, sea con cristaloides o coloides, en la ubicación inicial del enfermo mientras se prepara su traslado a la UCI, o al sitio en que se le realizarán las pruebas imaginológicas. Esta expansión volumétrica se realiza con un mínimo de 20 mL/Kg de cristaloides o con dosis equivalente de coloides, pudiendo también administrar albúmina o coloides artificiales en volúmenes y ritmos de infusión equivalentes, teniendo en cuenta que hay meta-análisis y reportes recientes que respaldan su uso, sin que se haya demostrado diferencias en la mortalidad. Habitualmente se requiere de la canulación de dos vías periféricas de grueso calibre, una para la extracción de muestras y hemocultivos (si éste no se había realizado previamente) y la otra para la administración inmediata de antibióticos de amplio espectro; este procedimiento no debe demorar ni alterar la administración de fármacos vasopresores a los pacientes hipotensos que no responden de forma rápida. Una vez en la UCI, los pacientes requieren de canulación arterial para el monitoreo de la presión arterial.

Para asegurar la infusión rápida de volumen, generalmente se requiere de bombas de infusión volumétricas, sirviendo las dos primeras para el suministro inicial de antibióticos. Es indispensable protocolizar estas medidas teniendo en cuenta las rutinas de cada centro hospitalario, si se desea alcanzar el máximo de efectividad en la resucitación volumétrica inicial. Se recomienda:

- Establecer en el protocolo de sepsis grave con hipotensión o hipoperfusión los cuatro componentes de la expansión volumétrica: A) tipo de fluido (cristaloides o coloides), B) ritmo de infusión (≥ 1.000 mL de

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

solución salina normal (SSN) o solución de Ringer en los primeros 30 minutos, 20 mL/kg en la primera hora, 500 a 1.000 mL / hora después), C) objetivos de la expansión (tensión arterial media superior a 65 o 70 mmHg), D) límites de seguridad (aparición de signos de edema pulmonar, PVC superior a 14 mm Hg).

- La resucitación con líquidos debe iniciarse de inmediato en todos los casos, independiente de la ubicación del enfermo y tampoco se debe retrasar por la colocación del catéter venoso central.
- Cuando no hay respuesta a la resucitación con líquidos, pensar en otras causas como disfunción miocárdica, insuficiencia suprarrenal, neumotórax a tensión, taponamiento cardíaco, etc.

5. *Tratar la hipotensión con vasopresores durante y después de la resucitación con líquidos.* En ocasiones se consigue la estabilización hemodinámica con la expansión inicial de volumen, pero en otros casos no se logra mantener ni la presión arterial ni la perfusión tisular, por lo que se debe iniciar un rápido suministro de vasopresores (noradrenalina o dopamina). Conseguir cuanto antes una tensión arterial media superior a 65mmHg (o mayor en sujetos previamente hipertensos) se considera esencial para mejorar la perfusión tisular y para prevenir deterioro en la función de órganos.

6. *En presencia hipotensión persistente a pesar de la resucitación con fluidos o con niveles de lactato superiores a 4 mmol/L.* En esta situación se debe alcanzar una PVC ≥ 8 mmHg y una ScvO₂ $\geq 70\%$ o SvO₂ $\geq 65\%$. Las medidas aquí especificadas se basan exclusivamente en el estudio de Rivers y cols. (38) y sus limitaciones constituyen el principal punto débil de los paquetes de manejo en sepsis. El principal mérito del estudio está en que se destaca la importancia de tres factores: A) La precocidad de la resucitación; B) La agresividad de la misma; C) El uso de protocolos de actuación en los que se especifiquen objetivos hemodinámicos precisos que guíen el tratamiento. Se recomienda:

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

- Incluir en el protocolo de sepsis grave, cuando el paciente siga hipotenso, la colocación de catéter venoso central (CVC), para medir la PVC y la ScvO₂ (51). Si se emplea un catéter de Swan-Ganz con otro propósito, se pueden medir la PCP y la SvO₂. La colocación del CVC no debe sufrir retrasos ni esperar el traslado del paciente a UCI.
- Mantener la tensión arterial con fármacos vasoactivos, o cuando presenta elevación del lactato > 4 mmol/L.
- Asegurar la disponibilidad inmediata de kits preparados para el CVC, así como de profesionales capacitados para la cateterización, para la medición de PVC y ScvO₂ y para resolver los problemas y complicaciones que se puedan derivar del CVC.
- En presencia de shock séptico o lactato > 4 mmol/L, mantener la PVC en 8-12mmHg, o en 12-15mmHg si el paciente está en ventilación mecánica, hipertensión abdominal o disfunción diastólica (52). El protocolo de sepsis grave debe incluir explícitamente el objetivo de PVC 8-12 mmHg.
- Destacar la importancia de priorizar el uso de líquidos para lograr la PVC propuesta, seguido de la posterior administración de concentrados de hemáties si existe anemia.
- Asegurar la educación del personal de urgencias en la importancia de una correcta técnica de medición de PVC, en la colocación del transductor y en la técnica exacta para mediciones manuales (aún frecuentes).
- Una vez conseguida la PVC ≥ 8 mmHg, mantener la ScvO₂ $\geq 70\%$ (o SVO₂ $\geq 65\%$) mediante transfusión si el hematocrito $\leq 30\%$ y dobutamina si el hematocrito > 30%
- Incluir en el protocolo la medición del hematocrito y la determinación del grupo sanguíneo y realización de pruebas cruzadas.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

- Incluir en el protocolo la monitorización de ScvO₂ (o SvO₂) en pacientes con shock séptico o lactato > 4 mmol/L.
- Incluir en el protocolo la transfusión de hematíes si tras conseguir la PVC con líquidos y vasopresores, la ScvO₂ es menor del 70% y el hematocrito es menor del 30%.
- Incluir en el protocolo la administración de dobutamina si la ScvO₂ sigue inferior al 70% una vez conseguidos los objetivos de PVC y hematocrito.
- Destacar la importancia de la prioridad de la administración de líquidos y transfusiones antes de la dobutamina. Asegurar la formación del personal de urgencias en el uso de inotrópicos.
- Ajustar la dosis de inotrópicos para mantener la ScvO₂ > 70%.
- No esperar al ingreso en UCI para administrar la dobutamina, esta se recomienda a máximo 20mg/Kg/min.
- No esperar al traslado a UCI para iniciar la monitorización.

Medidas a implementar en las primeras 24 horas

Una vez identificada la sepsis grave, estos elementos se deben completar dentro de las primeras 24 horas, cumpliéndolos todos en el 100% de los casos. Algunos de los cambios en las guías de 2008 respecto a los anteriores, del 2004, se centran precisamente en los manejos descritos a continuación:

1. *Administrar corticoides a dosis bajas en caso de shock séptico.* Posterior al estudio CORTICUS (*Corticosteroid Therapy for Septic Shock*), se bajó el grado de recomendación para el uso de corticoides en adultos con shock séptico que no respondían adecuadamente a resucitación con fluidos y a terapia vasopresora. Tampoco se debe usar el test de estimulación de ACTH para identificar los pacientes que se podrían beneficiar de la hidrocortisona, porque entre otras cosas, el etomidato, fármaco empleado en la secuencia

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

rápida de intubación traqueal, produce insuficiencia suprarrenal que puede persistir hasta 24 horas después de una dosis única y también altera la prueba de ACTH (aumento de cortisol de $>9\text{mg/dL}$ en 30 a 60 minutos posterior a la administración de ACTH), empleada con frecuencia para determinar la existencia de disfunción suprarrenal en casos de shock séptico y para valorar la interrupción del tratamiento con hidrocortisona. Se recomienda:

- Incluir en los protocolos de manejo de shock séptico el uso de hidrocortisona, con necesidad de vasopresores después de una adecuada resucitación con líquidos en las primeras 24 horas, solamente en los pacientes adultos en quienes se ha confirmado una pobre respuesta a los fluidos y a los vasopresores. Las dosis deben ser bajas ($200\text{-}300\text{ mg/día}$, divididos en tres o cuatro dosis) durante cinco a siete días. Nunca usar dosis superiores, comparables o iguales a 300mg de hidrocortisona al día.
- No retrasar el uso de corticoides por temor de agravar la infección o de provocar inmunosupresión y discontinuar su uso una vez el paciente no requiera de vasopresores.
- No realizar la prueba de ACTH para identificar pacientes que se pueden beneficiar de la terapia con hidrocortisona. Recordar que el uso de etomidato en las horas previas invalida los resultados porque suprime el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.
- Considerar la adición al tratamiento de mineralocorticoides (fludrocortisona oral) en pacientes para quienes la hidrocortisona no estaba disponible y cuando el corticoide usado no tiene actividad mineralocorticoide. Es opcional cuando se usa hidrocortisona.
- No usar esteroides en pacientes con sepsis sin shock.

2. *Administrar Proteína C activada en la sepsis grave de alto riesgo.* Las guías de práctica clínica recomiendan que se administre Proteína C activada

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

recombinante humana (rhAPC) [drotrecogina alfa activada], solamente en pacientes adultos con sepsis grave y alto riesgo de muerte sin contraindicaciones absolutas ni relativas, es decir, cuando hay disfunción aguda de dos o más órganos inducida por sepsis, o cuando la puntuación APACHE-II es ≥ 25 puntos en las 24 horas previas. La Proteína C Activada recombinante humana no está indicada en pacientes pediátricos ni en pacientes adultos de riesgo bajo (puntuación APACHE-II < 25 puntos y fallo de un solo órgano). Se excluyen del tratamiento los pacientes con contraindicaciones absolutas y los que, teniendo contraindicaciones relativas, a juicio del clínico exceden el beneficio potencial del tratamiento.

3. *Mantener la glucemia entre 70 y 150 mg/dL.* El papel del control estricto de las glucemias no se ha estudiado específicamente para la sepsis grave y la recomendación se basa exclusivamente en los trabajos de Van den Berghe, realizado predominantemente en pacientes quirúrgicos de menor gravedad. En la actualidad se viene desarrollando un ensayo clínico que puede dar una respuesta definitiva a esta cuestión. Como en estos pacientes la administración subcutánea de insulina puede ser menos fiable por el edema, o por los trastornos circulatorios, el tratamiento se debe iniciar mediante infusión continua intravenosa. El empleo de protocolos de administración ha demostrado eficacia y seguridad en el control estricto de las glucemias dentro del rango de la normalidad en pacientes críticos.

4. *Adoptar una estrategia de ventilación protectora en pacientes que reciben ventilación mecánica.* La mayoría de los enfermos con sepsis grave y shock séptico requieren intubación traqueal y ventilación mecánica y casi el 50% con sepsis grave desarrolla lesión pulmonar aguda (Acute Lung Injury - ALI), o síndrome de distress respiratorio agudo (ARDS) en las primeras 24 horas de evolución. Los pacientes con ALI o ARDS tienen infiltrados bilaterales, una $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ inferior a 300 mmHg (ALI) o 200 mmHg (ARDS) y, cuando se mide, una PCP (*Pulmonary Capillary Wedge Pressure* - PCWP) inferior a 18

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

cmH₂O. En los pacientes con ALI/ARDS la ventilación protectora, con limitación del volumen corriente a 6 mL/kg de peso predicho y de la presión meseta (Plateau Pressure) ≤ 30 cmH₂O, reduce la mortalidad.

La mayoría de las veces la ventilación protectora produce hipercapnia, que debe tolerarse dentro de determinados límites (pH > 7,20). Salvo en pacientes con hipertensión endocraneal, en la mayoría de los casos se requiere de profundos grados de sedación (hipercapnia permisiva). Es recomendable el empleo de las combinaciones de FiO₂ y PEEP empleadas en el estudio del ARDS-Network (56) y no se ha encontrado que el uso de niveles mayores de PEEP mejore el pronóstico de los pacientes. Se recomienda:

- Incluir en el protocolo para pacientes con sepsis grave que requieren ventilación mecánica. el uso de un volumen corriente ≤ 6 ml/kg de peso predicho y presión meseta ≤ 30 cmH₂O en las primeras 24 horas.
- Desarrollar un protocolo de ventilación protectora en ALI y SDRA que forme parte del protocolo de sepsis y que incluya la limitación de volumen corriente y presión meseta.
- Emplear modos mandatorios de ventilación (CMV o PCV) durante la fase aguda de la enfermedad, evitando SIMV y PSV, para evitar volúmenes corrientes espontáneos grandes.
- Salvo en acidemia marcada (pH < 7,20), no preocuparse del pCO₂. Cuando exista disfunción renal que dificulte la compensación metabólica, se puede administrar bicarbonato en infusión.
- Ajustar la PEEP para evitar colapso pulmonar extenso al final de la espiración.
- Posicionar en prono a los pacientes que requieran niveles potencialmente perjudiciales de FiO₂ o presión meseta que no tengan consecuencias adversas por este posicionamiento.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

- Considerar el uso de ventilación no invasiva con máscara sólo para pacientes con ALI/SDRA e hipoxemia leve a moderada, estables hemodinámicamente, que pueden expulsar secreciones o que se manejan fácilmente.
- Instaurar protocolos de extubación y evaluar diariamente a través de pruebas de ventilación espontánea si el paciente está hemodinámicamente estable, si hay riesgos adicionales potenciales, si están conscientes o alertables y si tienen bajos parámetros ventilatorios.
- Establecer protocolos conservadores de fluidos en pacientes con ALI

Manejo Actual Protocolizado o Personalizado

La Medicina Basada en la Evidencia está destinada a ofrecer el mejor tratamiento dentro de estándares científicamente probados. Es un tratamiento homogenizado y puede solventar la falta de experiencia básica del médico que asiste. Sin embargo, David Sackett expresó “Sin experiencia clínica, la práctica corre el riesgo de ser tiranizada por la evidencia, pues incluso una excelente evidencia externa puede ser inaplicable o inapropiada para un paciente individual”. Adicionalmente, Mervyn Singer en su link de la revista Springer Nature de junio 2019 expresa “el tratamiento de homogenización mediante guías y protocolos no puede ser aplicado en forma absoluta a pacientes sépticos en estado crítico pues ellos representan una población altamente heterogénea”. Es simplista considerar que la misma estrategia de manejo beneficiará a cada paciente independiente de la consideración que cada uno de ellos presenta una reserva fisiológica diferente, comorbilidades subyacentes, variable fenotipo biológico y variable respuesta a líquidos, medicamentos y otras terapias.

Las pautas para el manejo de sepsis son dignas, pero desgraciadamente son tomadas muy literalmente por administradores,

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

organismos gubernamentales, abogados con sanciones financieras, litigios e intenciones de avergonzar por lo cual el médico se ve obligado a adoptar protocolos rígidos dejando poco espacio a la aplicación del juicio clínico. Las guías de práctica clínica (GPC) son documentos que incluyen recomendaciones dirigidas a optimizar el cuidado de los pacientes, en base a la revisión sistemática de la evidencia y la valoración de los beneficios y riesgos de las distintas opciones alternativas.

Presentamos ya en detalle la primera edición publicada en el año 2004 de las Guías de Práctica Clínica para el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis. Era un momento en el que, por primera vez en varias décadas, parecían encontrarse por fin tratamientos eficaces para combatir la sepsis: la resucitación guiada por objetivos, la proteína C activada y la hidrocortisona. Al mismo tiempo, se constataba la importancia de la precocidad del tratamiento antibiótico en pacientes con shock séptico. Pero, por encima de todo, se abordaba de forma decidida y global el tratamiento de este síndrome, que hasta entonces había recibido solo una atención fragmentada.

En el 2007 se publicó un documento de consenso SEMES-SEMICYUC para el diagnóstico y el tratamiento inicial de la sepsis grave, poniendo el énfasis en la colaboración multidisciplinar, y en 2008 se publicó la segunda edición de las guías de la CSS, basándose sus recomendaciones por primera vez en el sistema GRADE. Mientras se publicaban resultados positivos y en algunos casos espectaculares con su aplicación en hospitales individuales y resultados positivos, pero no tan brillantes en grandes estudios multicéntricos con un menor grado de cumplimiento, se iba estableciendo el optimismo sobre la eficacia de las medidas terapéuticas en que se basaban las recomendaciones. Ahora se publica la tercera edición de las GPC para el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico de la CSS, que actualiza las previas a la luz de los nuevos conocimientos.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

A lo largo de la última década, la paradoja es que se han conseguido buenos resultados aplicando medidas que, en buena parte, se han mostrado ineficaces cuando se han evaluado de manera individual (proteína C activada, control estricto de las glucemias, indicación liberal de la hidrocortisona), o que carecen de una base fisiológica plausible, como la utilización de la presión venosa central para guiar la fluidoterapia durante la fase de resucitación. Mientras que las recomendaciones dependientes del tiempo y que requieren un abordaje organizado (resucitación temprana inicial, antibioticoterapia precoz) se mantienen, aunque con un nivel de evidencia insuficiente. Las medidas más específicas desaparecen de las recomendaciones (proteína C activada) o se opacan y reducen sus indicaciones (hidrocortisona). La clave importante de las guías radica probablemente en la organización del trabajo asistencial, más que la efectividad particular de las medidas individuales, que se insertan en un complejo plan de cuidados a aplicar dentro de una ventana temporal estrecha. Pronovost escribió “la mayor oportunidad para mejorar el pronóstico de los pacientes en los próximos 25 años vendrá no del descubrimiento de nuevas terapias, sino de aprender a hacer un uso más efectivo de las ya existentes” (51).

En general para la sepsis, las pautas son valiosas como recordatorio, pero la evidencia que apoya el uso de componentes individuales es baja. Se reconoce que, a pesar que las recomendaciones están basadas en la mejor evidencia disponible, estas no pueden considerarse un estándar de tratamiento, porque el grado de cumplimiento (y de aceptación) por parte de los profesionales de muchas de ellas ha sido y sigue siendo escaso. El intento de aplicación intrahospitalaria de los *bundles* o paquetes de recomendaciones, que consisten en un conjunto de medidas que aplicadas darían mejor resultado que aplicadas aisladamente, a pesar de que tiene lógica tampoco se han considerado como *standard*, pues sigue siendo la falta de una evidencia sólida de sus recomendaciones, a lo cual se suma la dificultad logística y económica

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

de aplicar todo el *bundle*, las principales causas por lo que esta recomendación no tiene acogida importante.

No obstante, a pesar del mediano poder de evidencia que presentan sus recomendaciones, el desarrollo de la Campaña ha contribuido a una mejor comprensión fisiopatológica del problema y por lo tanto a un cambio de actitud en el enfoque diagnóstico y terapéutico de la sepsis. Este valor educacional es indiscutible y permitirá la aplicación consensuada entre equipos de trabajo, de las mejores alternativas terapéuticas disponibles para un paciente individual y emprender investigación con hipótesis claras y valiosas (49, 50).

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

OBJETIVOS

General

Caracterizar la epidemiología de la sepsis severa y el choque séptico en adultos atendidos en la unidad de cuidados intensivos del hospital de especialidades Eugenio Espejo de Quito- Ecuador.

Específicos

1. Identificar demográficamente a los pacientes sépticos atendidos en la UCI del HEEE;
2. Determinar la prevalencia de sepsis severa y choque séptico en la UCI del HEEE;
3. Evaluar la frecuencia de aplicación y el rendimiento diagnóstico de las definiciones Consenso Sepsis 1 y Sepsis 3 en los pacientes de la UCI del HEEE;
4. Determinar severidad de los casos de sepsis atendidos en la UCI del HEEE;
5. Identificar los principales sitios anatómicos relacionados con sepsis en los pacientes atendidos en la UCI del HEEE;
6. Caracterizar el manejo protocolizado o personalizado en la resucitación inicial y tratamiento de sostén de la sepsis realizado en la UCI del HEEE;
7. Establecer que grado de adherencia a las recomendaciones de la Campaña de Sobrevida en la Sepsis (CSS) existe en el manejo y tratamiento de los pacientes sépticos atendidos en el HEEE;
8. Determinar si recomendaciones internacionales (*Stewarship Program*) para uso racional de antibióticos son consideradas en el tratamiento de los pacientes sépticos de la UCI del HEEE;

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

9. Quantificar la estancia en UTI y la estancia hospitalaria de los pacientes atendidos en la UCI del HEEE;
10. Determinar la mortalidad en la UCI o al egreso hospitalario de los pacientes sépticos atendidos en la UCI del HEEE;
11. Definir factores de riesgo independientes para mortalidad en la sepsis tratada en la UCI del HEEE.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

CASUÍSTICA Y MÉTODOS

Ubicación del estudio

El trabajo se lo realizó en la UCI del HEEE de Quito-Ecuador, la misma que cuenta con 23 camas. El Hospital es el principal centro de referencia del sistema público en la ciudad y tiene 540 camas de hospitalización.

Diseño del estudio

Estudio observacional de cohorte prospectivo, no experimental, analítico.

Consideraciones éticas

El estudio se presentó para su lectura y análisis al Comité de Ética del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo y fue aprobado. Se trata de un estudio observacional que por su naturaleza de no intervención el Comité de Ética consideró no necesario contar con el consentimiento informado.

Población de estudio

Todos los pacientes diagnosticados con sepsis grave y/o choque séptico ingresados en la UCI del Hospital Eugenio Espejo de Quito- Ecuador dentro de un año se consideraron elegibles para el estudio.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de sepsis severa y/o choque séptico con primer ingreso en la unidad de cuidados intensivos.
- Paciente hospitalizado en UCI durante al menos 24 horas.

Criterios de exclusión:

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

- Paciente con reingreso por un segundo episodio de sepsis en la misma hospitalización y que tenga menos de 24 horas en UCI.

Recolección de datos

Los datos demográficos, clínicos, de tratamiento y de resultados recogidos durante el estudio se han introducidos en la base de datos desarrollada en la plataforma de Microsoft Access diseñada para el estudio.

Definición de Variables

Datos demográficos

- Edad: años de vida; calculado a partir de la fecha de nacimiento;
- Género: hombre y mujer, según el documento de identidad;
- Lugar de residencia: sitio donde vive: urbana o rural;
- Instrucción: nivel de escolaridad: ninguna, primaria, secundaria, superior;
- Sitio de ingreso o admisión: servicio al que el paciente ingresó o se encontraba al ser considerado para estudio: sala de emergencia, unidad de cuidados intensivos (UCI) o sala general de hospitalización (SG);
- Comorbilidad: enfermedades simultáneas y preexistentes al padecimiento séptico actual; número de enfermedades concomitantes.

Datos clínicos

- Sepsis/ choque séptico: por definiciones recomendadas por el Consenso 91 o Sepsis 3 (Anexo 1);
- Scores de disfunción orgánica o multisistémica: APACHE II, SOFA (Anexos 3 e 4);

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

- Tipo de infección: comunitaria o nosocomial;
- Sitio de origen de la infección: al sitio anatómico asiento del proceso al que responde la sepsis;
- Disfunción sistémica multiorgánica (DSMO): fallas orgánicas secuenciales que complican la sepsis, clasificadas en 6 tipos: respiratoria, renal, hematológica, hepática, neurológica y cardiovascular.
 - o Lesión renal aguda definida por los criterios AKIN (*Acute Kidney Injury Network*)/ KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) y por la necesidad de terapia de sostén renal dialítica;
 - o Insuficiencia respiratoria aguda, por la necesidad de ventilación mecánica y clasificada en su gradación de severidad por los criterios de Berlín, la definición y severidad del SDRA frecuentemente asociado a la sepsis grave;
 - o Disfunción neurológica, por la Escala de Coma de Glasgow.

Monitoreo de resucitación temprana

Microcirculación

- Llenado capilar: tiempo en segundos del llenado capilar distal
- *Mottling score*: la puntuación de moteado se basa en una extensión del área de moteado en las piernas, variando desde 0, lo que significa que no hay moteado, hasta un puntaje de 5, un área de moteado extremadamente severa que va más allá del pliegue de la ingle.
- Lactato
- Saturación de oxígeno en sangre venosa (SvO₂)
- $\Delta\text{CO}_2\text{v-a}$: la diferencia de CO₂ venoso y arterial

Macrocirculación

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

- Presión Venosa Central (PVC)
- Catéter Swan-Ganz
- Línea arterial
- Ecocardiograma hemodinámico

Datos de tratamiento

- *Resucitación*: recuperación de la homeostasis orgánica y estabilidad hemodinámica. Se clasificó en:
 - Resucitación protocolizada: objetivo conseguido con la aplicación de protocolos y lineamientos definidos y recomendados;
 - Resucitación individualizada: objetivo médico conseguido sin la aplicación de protocolos;
 - Resucitación guiada por objetivos: resucitación protocolizada orientada a la consecución de objetivos específicos como marcadores de éxito;
 - Resucitación temprana exitosa: objetivo conseguido antes de las 8 horas de inicio del tratamiento.
- *Meta de reanimación*: objetivo de la reanimación temprana (macrocirculatoria, microcirculatoria, ambas).
- *Volumen de fluidos*: cantidad en ml que recibe el paciente séptico en las primeras 6 horas y hasta las primeras 24 horas.
- *Tipo de fluido*: cristaloides o coloides; sangre, si en la resucitación fue necesario componentes hemáticos.
- *Empleo temprano vasopresor*: inicio de vasopresor en las primeras 6 horas de resucitación en la UCI; *inovasopresor*: el inicio o la adición de otra amina con efecto inotrópico positivo, principalmente dobutamina.
- *Hidrocortisona*: empleo de esteroide en la resucitación inicial.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

- *Variables de terapia de sostén:*

- Tiempo exacto de alimentación: intervalo de tiempo que se inició la alimentación;
- Tipo de alimentación: enteral, parenteral, mixta;
- Ventilación mecánica: necesidad de asistencia respiratoria mecánica invasiva;
- Tiempo de terapia de reemplazo renal: cuando se inició el tratamiento dialítico o similar;
- Tromboprofilaxis: prevención de trombosis venosa profunda con heparina de bajo peso molecular;
- Profilaxis de hemorragia digestiva alta: profilaxis para sangrado digestivo con inhibidores de la acidez gástrica o bloqueadores de la bomba de protones;
- Nivel de glucosa: si se realizó intervención con insulina para disminuir a valores predefinidos el nivel de glucosa en sangre.

- *Variables de antibioticoterapia:*

- Cultivo: si se tomaron muestras de secreciones orgánicas para estudio microbiológico;
- Hemocultivo: si se tomaron muestras sanguíneas para cultivo;
- Terapia empírica: el inicio de antibióticos para cubrir posibilidades de gérmenes infectantes, todavía sin haberlos aislado.
- Tiempo de antibióticos: el momento que se inicia el tratamiento antibiótico empírico;
- Tiempo de resultado: el momento que se recibe el reporte del cultivo;

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

- Acierto empírico: si el microorganismo aislado en el cultivo ya estuvo cubierto con antibióticos desde la administración de terapia empírica;
- Desescalada: retirar antibióticos para no mantener cobertura de amplio espectro innecesaria y orientar el tratamiento específico al germen aislado.
- *Variables de estancia y desenlace:*
 - Estancia en UCI: días de hospitalización en UCI;
 - Estancia hospitalaria: días transcurridos en el hospital;
 - Duración da ventilación mecánica: días de ventilación;
 - Mortalidad en UCI: fallecimiento durante la estadía en la UCI;
 - Mortalidad hospitalaria: fallecimiento hasta el alta hospitalaria.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 22 y el STATA/ MP 130 para Windows. Los pacientes se dividieron en dos grupos según el resultado (supervivencia o muerte en UCI). Las variables continuas se expresaron en mediana (variación) y variables categóricas, en número (%). Las variables continuas se compararon usando la prueba U de Mann-Whitney y las variables categóricas, usando la prueba exacta de Fisher o Chi-cuadrado. Para identificar los factores de riesgo de mortalidad, los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% se obtuvieron después de ajustar los modelos de regresión log-binomial. Inicialmente, se ajustaron modelos simples de regresión log-binomial, lo que resultó en RRs brutos. Posteriormente, el ajuste de múltiples modelos de regresión log-binomial resultó en RRs ajustados, considerando edad, SOFA y APACHE II como covariables. Las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) se construyeron para evaluar

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

la capacidad de la puntuación SOFA y APACHE II para predecir la muerte en la UCI y la muerte hospitalaria. El nivel de significación se estableció en 5%.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

RESULTADOS

Características demográficas y clínicas

Del 1 de marzo de 2018 al 1 de marzo de 2019, 949 pacientes fueron ingresados en la UCI del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo; 345 ingresos fueron de sepsis grave y/o choque séptico en ese periodo. La prevalencia de sepsis grave y / o shock séptico en la UCI fue, por lo tanto, del 36.3%. Entre los 345 pacientes con sepsis grave y/o shock séptico ingresados en la UCI, 154 eran pacientes con sepsis grave y/o shock séptico con el primer ingreso a la unidad de cuidados intensivos, que se incluyeron en el estudio; 112 (72.7%) pacientes sobrevivieron y 42 (27.3%) murieron en la UCI. Se excluyeron 191 pacientes sépticos con reingreso en la misma hospitalización. La Figura 1 muestra el diagrama de flujo del estudio.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Figura 1: Diagrama de flujo del estudio

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

La Tabla 1 muestra los datos demográficos y clínicos de la población de estudio.

Tabla 1: Datos demográficos y clínicos de la población de estudio

Variable	Mediana (variación) o número (%)
Edad (años)	53 (16-92)
Grupos de edad	
≤ 50 años	69 (44.8)
51-71 años	54 (35.1)
≥ 72 años	31 (20.1)
Género masculino	81 (52.6)
Instrucción	
Ninguna	10 (6.5)
Primaria	78 (50.7)
Secundaria	57 (37)
Superior	9 (5.8)
Residencia	
Urbana	130 (84.4)
Rural	24 (15.6)
Tipo de infección	
Comunitaria	97 (63.4)
Nosocomial	56 (36.6)
Área de ingreso	
Urgencias	94 (61)
Unidad de Cuidados Intensivos	53 (34.4)
Sala general de hospitalización	7 (4.6)
Comorbilidades	
Sin	16 (10.4)
Una	66 (42.9)

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Dos	52 (33.8)
Tres o más	20 (13)
Origen de la infección	
Pulmón	45 (29.2)
Tracto urinario	24 (15.6)
Tejidos blandos quirúrgica	30 (19.5)
Torrente sanguíneo	7 (4.5)
Otro sitio	41 (26.7)
Desconocido	7 (4.6)
SOFA	10 (1-22)
APACHE II	21 (2-45)
Criterio de Berlín	2 (0-3)
KDIGO	2 (0-3)
AKIN	2 (0-3)
Escala de Coma de Glasgow	12 (3-15)
Disfunción sistémica multiorgánica	3 (1-6)
Volumen de líquido en las primeras 6 horas (ml)	600 (10-4000)
Volumen de líquido en las primeras 24 horas (ml)	1415 (10-6000)
Tiempo para comenzar a alimentarse (h)	24 (1-96)
Duración de la estancia en la UCI (días)	6 (1-33)
Duración de la estancia hospitalaria (días)	11 (1-52)
Duración de ventilación mecánica (días)	4 (0-29)

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Muerte en UCI	42 (27.3)
Muerte hospitalaria	52 (33.8)

La Figura 2 muestra a pirámide poblacional por edad y género de los pacientes sépticos.

Figura 2: Pirámide poblacional por edad y género de los pacientes sépticos

El diagnóstico de sepsis fue establecido en 67 (43.5%) pacientes con los criterios de la Conferencia Consenso 91; 76 (49.3%) fueron diagnosticados con los criterios de la Conferencia Sepsis 3; en 10 (6.5%) pacientes se empleó un criterio diagnóstico mixto, con superposición de ambos criterios. No se presentaron criterios de choque circulatorio, definido por hipotensión arterial y criterios de hipoperfusión tisular, en 41 (26.6%) pacientes diagnosticados de

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

sepsis; 113 (73.4%) pacientes de la población estudiada presentaron choque circulatorio. Ciento treinta y nueve (90%) pacientes fueron diagnosticados de choque séptico; de estos, 55 (39.5%) fueron diagnosticados de choque séptico con los criterios Consenso 91 y 62 (44.6%) con los criterios Sepsis 3, con superposición de criterios en 22 (15.8%) pacientes.

Disfunción sistémica multiorgánica (DSMO) se presentó en todos los pacientes de esta serie de casos; la menos frecuente fue de un órgano, generalmente sólo choque circulatorio en 9 (5.8%) casos y la más frecuente de tres órganos en 48 (31.2%) pacientes. Ciento siete (69.5%) pacientes presentaron disfunción de más de tres órganos y 15 (9.7%) pacientes presentaron el máximo grado de disfunción de seis órganos. Las principales disfunciones fueron: cardiovascular (n=129, 84.3%), renal (n=116, 75.8%), respiratoria (n=106; 68.8%), neurológica (n=61, 39.6%), hematológica (n=53, 34.4%) y hepática (n=44, 28.6%).

La reanimación individualizada se realizó en 73 (47.4%) pacientes, protocolizada en 53 (34.4%) y guiada por objetivos, en 27 (17.5%) pacientes.

La Tabla 2 muestra la comparación de los datos demográficos y clínicos de pacientes que sobrevivieron con aquellos que murieron en la UCI.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Tabla 2: Comparación de los datos demográficos y clínicos de pacientes que sobrevivieron con aquellos que murieron en la UCI

Variable	Sobrevivientes (n=112)	Muertos en UCI (n=42)	P valor
Edad (años)	53 (16-92)	52 (18-84)	0.96
Grupos de edad			1
≤ 50 años	50 (44.6)	19 (45.2)	
51-71 años	39 (34.8)	15 (35.7)	
≥ 72 años	23 (20.5)	8 (19.1)	
Género masculino	58 (51.8)	23 (54.8)	0.86
Instrucción			0.83
Ninguna	7 (6.3)	3 (7.1)	
Primaria	59 (52.7)	19 (45.2)	
Secundaria	40 (35.7)	17 (40.5)	
Superior	6 (5.4)	3 (7.1)	
Residencia			0.22
Urbana	97 (86.6)	33 (78.6)	
Rural	15 (13.4)	9 (21.4)	
Tipo de infección			0.85
Comunitaria	71 (64)	26 (61.9)	
Nosocomial	40 (36)	16 (38.1)	
Área de ingreso			0.07
Urgencias	73 (65.2)	21 (50)	
Unidad de Cuidados Intensivos	36 (32.1)	17 (40.5)	
Sala general de hospitalización	3 (2.7)	4 (9.5)	
Comorbilidades			0.12
Sin	13 (11.6)	3 (7.1)	
Una	49 (43.8)	17 (40.5)

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Dos	40 (35.7)	12 (28.6)	
Tres o más	10 (8.9)	10 (23.8)	
Origen de la infección			0.03
Pulmón	36 (32.1)	9 (21.4)	
Tracto urinario	19 (16.9)	5 (11.9)	
Tejidos blandos quirúrgica	19 (16.9)	11 (26.2)	
Torrente sanguíneo	2 (1.7)	5 (11.9)	
Otro sitio	32 (28.6)	9 (21.4)	
Desconocido	4 (3.6)	3 (7.1)	
SOFA	9 (1-19)	11.5 (4-22)	<0.01
APACHE II	20 (2-44)	22 (7-45)	0.09
Criterio de Berlín	1 (0-3)	2 (0-3)	0.14
KDIGO	2 (0-3)	2 (0-3)	0.23
AKIN	2 (0-3)	2 (0-3)	0.18
Escala de Coma de Glasgow	13 (3-15)	11 (3-15)	0.04
Disfunción sistémica multiorgánica			<0.01
Un	9 (8)	0 (0)	
Dos	34 (30.4)	4 (9.5)	
Tres	38 (33.9)	10 (23.8)	
Cuatro	18 (16.1)	12 (28.6)	
Cinco	6 (5.4)	8 (19.1)	
Seis	7 (6.3)	8 (19.1)	
Duración de la estancia en la UCI (días)	6 (1-33)	3 (1-26)	0.01
Duración de la estancia hospitalaria (días)	12 (1-52)	4 (1-43)	< 0.01
Duración de ventilación mecánica (días)	4 (0-29)	2 (0-26)	0.15

Los datos se expresan como mediana (variación) o número (%).

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

En el grupo que murió en la UCI, hubo una mayor proporción de pacientes con disfunción cardiovascular (97.6% vs. 79.3%; $p < 0.01$), respiratoria (85.7% vs. 62.5%; $p < 0.01$), neurológica (66.7% vs. 29.5%; $p < 0.01$) y hematológica (52.4% vs. 27.7%; $p < 0.01$), en comparación con los pacientes que sobrevivieron. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes con disfunción renal (83.3% vs. 72.9%; $p = 0.21$) y hepática (28.6% en ambos; $p = 1$) entre los dos grupos.

Manejo del paciente séptico en las seis primeras horas del diagnóstico

Monitoreo

La Tabla 3 muestra los parámetros de monitorización clínica y de laboratorio utilizados para monitoreo de resucitación temprana según la mortalidad en la UCI.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Tabla 3: Parámetros de monitorización clínica e de laboratorio en los grupos de supervivencia y muerte en la UCI

Parámetros	Sobrevivientes (n=112)	Muertos en UCI (n=42)	P valor
Llenado capilar	44 (39.3)	26 (61.9)	0.02
<i>Mottling score</i>	41 (36.6)	22 (52.4)	0.1
Lactato	51 (45.5)	26 (61.9)	0.1
SvO ₂	49 (43.8)	20 (47.6)	0.72
$\Delta\text{CO}_2\text{v-a}$	46 (41.1)	23 (54.8)	0.15
Presión venosa central	46 (41.1)	17 (40.5)	1
Catéter Swan-Ganz	58 (51.8)	13 (30.9)	0.03
Línea arterial	58 (51.8)	32 (76.2)	< 0.01
Ecocardiograma hemodinámico	58 (51.8)	18 (42.9)	0.37

Los datos se expresan como número (%).

Hubo una mayor frecuencia de uso de el catéter Swan-Ganz en pacientes que sobrevivieron, lo que sugiere que la monitorización hemodinámica invasiva puede ser beneficiosa en pacientes críticos.

Resucitación inicial del paciente séptico (primeras seis horas)

La Tabla 4 describe las características de la resucitación inicial en los pacientes sépticos.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Tabla 4: Características de la resucitación inicial en los pacientes sépticos

Variables	Sobrevivientes (n=112)	Muertos en UCI (n=42)	P valor
Resucitación hemodinámica			0.02
Protocolo	34 (30.4)	19 (46.3)	
Individualizada	61 (54.5)	12 (29.3)	
Por objetivos	17 (15.2)	10 (24.4)	
Meta resucitación			0.25
Macrocirculatoria	2 (1.8)	3 (7.3)	
Microcirculatoria	7 (6.2)	2 (4.9)	
Ambas	103 (92)	36 (87.8)	
Volumen de líquido en las primeras 6 horas (ml)	600 (10-4000)	800 (200-3960)	0.01
Tipo de fluido			0.37
Cristaloide	108 (96.4)	42 (100)	
Coloide	2 (1.8)	0 (0)	
Sangre	20 (17.9)	12 (28.6)	
Vasopresor al inicio	94 (83.9)	39 (92.9)	0.19
Inovasopresor	55 (49.1)	25 (59.5)	0.28
Hidrocortisona	63 (56.3)	22 (52.4)	0.72
Éxito resucitación temprana	57 (51.4)	8 (19)	< 0.01

Los datos se expresan como mediana (variación) o número (%).

La resucitación individualizada fue más frecuente en los pacientes que sobrevivieron, mientras que la resucitación por protocolo fue más frecuente en los fallecidos en la UCI. Hubo un mayor volumen de líquidos infundidos en las primeras 6 horas y menos éxito en la resucitación inicial en pacientes que murieron en la UCI (Figuras 3 y 4).

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Figura 3: Volúmenes de flúidos para resucitación inicial en pacientes fallecidos y vivos

Figura 4: Resucitación temprana exitosa antes de las 6 primeras horas y mortalidad en UCI

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Tratamiento de sostén del paciente séptico en la UCI

La Tabla 5 describe lo tratamiento de sostén de los pacientes sépticos en la UCI.

Tabla 5: Tratamiento de sostén de los pacientes sépticos en la UCI.

Variables	Sobrevivientes (n=112)	Muertos en UCI (n=42)	P valor
Volumen de líquido en las primeras 24 horas (ml)	1270 (10-6000)	1752 (400-6000)	0.11
Tiempo para el inicio de la alimentación (h)	26 (1-96)	24 (4-96)	0.47
Tipo de alimentación			0.02
Enteral	85 (75.9)	28 (66.7)	
Parenteral	22 (19.6)	5 (11.9)	
Mixta	1 (0.9)	3 (7.1)	
Ninguna	3 (2.7)	4 (9.5)	
Ventilación mecánica	65 (58)	33 (80.5)	0.01
Terapia de reemplazo renal	21 (18.8)	8 (19)	1
Tromboprolifaxis	65 (58)	29 (69)	0.27
Profilaxis de sangrado digestivo alto	59 (52.7)	27 (64.3)	0.21
Control de glicemia			0.53
120 mg/dl	22 (19.7)	8 (19.1)	
180 mg/dl	56 (50)	25 (59.5)	
No	34 (30.4)	9 (21.4)	

Los datos se expresan como mediana (variación) o número (%).

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Hubo una mayor proporción de pacientes que no recibieron soporte nutricional y que se sometieron a ventilación mecánica en el grupo de muerte en la UCI.

Antibioticoterapia en el paciente séptico de la UCI

La Tabla 6 muestra los aspectos relacionados con el diagnóstico de infección y el tratamiento con antibióticos de pacientes sépticos según la mortalidad en la UCI.

Tabla 6: Diagnóstico de infección y tratamiento con antibióticos de los pacientes sépticos según la mortalidad en la UCI

Variables	Sobrevivientes (n=112)	Muertos en UCI (n=42)	P valor
Hemocultivo	62 (55.4)	33 (78.6)	0.02
Tratamiento empírico	57 (50.9)	33 (78.6)	< 0.01
Inicio antibiótico en la primera hora	51 (45.5)	22 (52.4)	0.47
Inicio antibiótico $\leq$ 24 h	102 (91.1)	39 (92.8)	1
Recepción del resultado del cultivo $\leq$ 3 días	32 (31.4)	6 (17.7)	0.14
Acierto antibiótico empírico	53 (55.8)	9 (27.3)	< 0.01
Tratamiento dirigido	61 (54.9)	13 (33.3)	0.02
Desescalada de antibiótico	68 (61.8)	9 (23.1)	< 0.01
Duración antibiótico (días)	10 (2-21)	7 (1-20)	0.001

Los datos se expresan como mediana (variación) o número (%).

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Aunque la recolección de hemocultivos y el tratamiento empírico se realizaron con mayor frecuencia en los pacientes que murieron en la UCI, el acierto empírico, la terapia antibiótica dirigida y la desescalada fueron más frecuentes en los sobrevivientes (Figura 5).

Figura 5: Desescalada de terapia antibiótica empírica y mortalidad en UCI

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Factores de riesgo de mortalidad

La Tabla 7 muestra los factores de riesgo de mortalidad en UCI.

Tabla 7: Factores de riesgo de mortalidad en UCI

Variables	Sobrevivientes (n=112)	Muertos en UCI (n=42)	RR bruto (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)
Origen infección				
Otras	91 (77.8)	26 (22.2)	Ref.	Ref.
Tejidos blandos y torrente sanguíneo	21 (56.8)	16 (43.2)	1.94 (1.17-3.21)	2.01 (1.05-3.84)
Volumen de líquido en las primeras 6 horas				
≤ 2000 ml	107 (75.4)	35 (24.6)	Ref.	Ref.
> 2000 ml	4 (44.4)	5 (55.6)	2.25 (1.18-4.32)	1.71 (0.65-4.49)
Éxito resucitación temprana				
No	54 (61.4)	34 (38.6)	Ref.	Ref.
Si	57 (87.7)	8 (12.3)	0.31 (0.15-0.64)	0.45 (0.22-0.95)
DMSO				
≤ 2	43 (91.5)	4 (8.5)	Ref.	Ref.
> 2	69 (64.5)	38 (35.5)	4.18 (1.58-11.02)	3.61 (1.25-10.41)
Acierto antibiótico empírico				
No	42 (63.6)	24 (36.4)	Ref.	Ref.
Si	53 (85.5)	9 (14.5)	0.40 (0.20-0.79)	0.41 (0.19-0.91)
Tratamiento dirigido				
No	50 (65.8)	26 (34.2)	Ref.	Ref.
Si	61 (82.4)	13 (17.6)	0.51 (0.29-0.92)	0.51 (0.26-1.03)
Desescalada

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

No	42 (58.3)	30 (41.7)	Ref.	Ref.
Si	68 (88.3)	9 (11.7)	0.28 (0.14-0.55)	0.29 (0.14-0.63)

RRs ajustados: edad, SOFA y APACHE II como covariables.

El origen de la infección en los tejidos blandos (quirúrgica) y torrente sanguíneo, además de la disfunción multiorgánica en más de 2 órganos, fueron factores de riesgo independientes de mortalidad en UCI. Por otro lado, el éxito de la reanimación inicial, el acierto empírico de antibióticos y la desescalada fueron factores protectores.

La Tabla 8 muestra los factores de riesgo de mortalidad hospitalaria.

Tabla 8: Factores de riesgo de mortalidad hospitalaria

Variables	Sobrevivientes (n=102)	Muertos en hospital (n=52)	RR bruto (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)
Origen infección				
Otras	83 (70.9)	34 (29.1)	Ref.	Ref.
Tejidos blandos y torrente sanguíneo	19 (51.3)	18 (48.7)	1.67 (1.08-2.59)	1.69 (0.94-3.05)
Volumen de líquido en las primeras 6 horas				
≤ 2000 ml	97 (68.3)	45 (31.7)	Ref.	Ref.
> 2000 ml	4 (44.4)	5 (55.6)	1.75 (0.93-3.30)	1.38 (0.54-3.58)
Éxito resucitación temprana				
No	48 (54.5)	40 (45.5)	Ref.	Ref.
Si	54 (83.1)	11 (16.9)	0.37 (0.21-0.67)	0.38 (0.19-0.74)
DMSO				
≤ 2	41 (87.3)	6 (12.8)	Ref.	Ref.
> 2	61 (57)	46 (43)	3.36 (1.54-7.33)	3.08 (1.28-7.43)
Acuerdo antibiótico

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

empírico				
No	39 (59.1)	27 (40.9)	Ref.	Ref.
Si	49 (79)	13 (20.9)	0.51 (0.29-0.90)	0.53 (0.27-1.04)
Tratamiento dirigido				
No	49 (64.5)	27 (35.5)	Ref.	Ref.
Si	52 (70.3)	22 (29.7)	0.83 (0.52-1.33)	0.91 (0.51-1.65)
Desescalada				
No	40 (55.6)	32 (44.4)	Ref.	Ref.
Si	60 (77.9)	17 (22.1)	0.50 (0.30-0.81)	0.54 (0.29-0.98)

RRs ajustados: edad, SOFA y APACHE II como covariables.

La disfunción multiorgánica en más de dos órganos fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad hospitalaria, mientras que el éxito de la resucitación temprana y la desescalada fueron factores protectores.

Las curvas ROC de las puntuaciones SOFA y APACHE II para predecir la muerte en la UCI y la muerte hospitalaria se muestran en las Figuras 6 y 7. El punto de corte de 11 en la puntuación SOFA tenía una sensibilidad del 54.8% y una especificidad del 67.8% para predecir la muerte en la UCI (área bajo la curva 0.67; IC 95% 0.56-0.76) y una sensibilidad del 55.8% y especificidad del 70.6% para predecir la muerte hospitalaria (área bajo la curva 0.67; IC 95% 0.59-0.77). El punto de corte de 22 en la puntuación APACHE II tenía una sensibilidad del 53.7% y una especificidad del 55.8% para predecir la muerte en la UCI (área bajo la curva de 0.59; IC 95% 0.49-0.69) y sensibilidad del 50.9% y especificidad del 55.4% para predecir la muerte hospitalaria (área bajo la curva 0.58; IC 95% 0.48-0.67).

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Figura 6: Curvas ROC de las puntuaciones SOFA (A) y APACHE II (B) para predecir la muerte en la UCI

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Figura 7: Curvas ROC de las puntuaciones SOFA (A) y APACHE II (B) para predecir la muerte hospitalaria

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

DISCUSIÓN

Análisis de los resultados principales

El trabajo que presentamos es el primer estudio prospectivo en la epidemiología de la sepsis en el Ecuador y también es el primer estudio que compara el manejo guiado por protocolos internacionales con la conducta personalizada en el manejo y desenlace de pacientes sépticos graves.

En el mundo entre 6-54 % de pacientes admitidos a la UCI tiene sepsis. La prevalencia de sepsis en la UCI del principal hospital público de referencia y complejidad de la ciudad, fue de 36%, que en relación a la bibliografía es alta y confirma que la sepsis es un problema importante en el sistema de salud pública del Ecuador. Sin embargo, cabe considerar que se trata de prevalencia de punto que puede estar influenciada por algunos factores. Existió falta de concordancia entre los datos registrados administrativamente y los datos clínicos de prevalencia, lo cual no es raro, ya Gaiesky et al. en los Estados Unidos determinaron que las bases de datos administrativas pueden alterar hasta 3.5 veces la prevalencia real de sepsis (52-58).

Reportamos en este estudio una mortalidad en UCI de 27.3%, baja si la comparamos con estudios locales (13, 14) y otros de la región (6, 7) y cercana a la mortalidad de países de altos ingresos y desarrollo (52-55). Este resultado puede estar vinculado a un manejo con adherencia a guías y protocolos, que en países de altos ingresos representa uno de los factores que se atribuye la disminución de la mortalidad en los últimos años y en latinoamérica también se ha evidenciado que, al adoptar las medidas y recomendaciones de la CSS, los resultados son comparables a los de los países desarrollados (11, 12).

En nuestro medio, al igual que en otros ambientes latino-americanos y mundiales, el aporte educativo de la CSS ha sido importante para socializar, organizar y optimizar sus indicaciones, a pesar del mediano poder de evidencia

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

que tienen sus recomendaciones; el desarrollo de la Campaña ha contribuido a una mejor comprensión de la fisiopatología y a un cambio de actitud en el enfoque diagnóstico y terapéutico. Este valor educacional es indiscutible y ha permitido la aplicación consensuada de manejo y terapéuticas basadas en la evidencia. No obstante, en este trabajo sólo se aprecia discreta aplicación de las GPC de la CSS y al igual que en muchos países, el empleo de las guías se hace de una manera variable e inconstante (47, 56,58). En nuestros resultados presentamos una mayor frecuencia de manejo personalizado matizado con las recomendaciones de la Campaña de Sobrevida en la Sepsis.

En el estudio, los pacientes que murieron en la UCI tuvieron mas número y mas intensidad de fallas orgánicas con un puntaje mas alto en el score de SOFA, recibieron mayor cantidad de fluídos en las primeras 6 horas de reanimación y su manejo fue mas protocolizado, así mismo, la infección de tejidos blandos principalmente posquirúrgica y la infección del torrente sanguíneo fueron también factores de riesgo para mortalidad en la UCI; mientras que el éxito en la reanimación en las primeras 6 horas, el acierto en el tratamiento empírico temprano y el desescalamiento fueron factores protectores. El manejo adecuado de estos factores predictivos es la propuesta de nuestro trabajo para optimizar la atención asistencial temprana en los pacientes sépticos. Estos hallazgos son similares a otro reciente reporte (57).

Análisis de la caracterización demográfica y clínica de la sepsis atendida en la UCI del HEEE

Martin y cols. (59) ya señalaron que la incidência de sepsis estaba desproporcionadamente incrementada en los adultos mayores y que la edad es un factor independiente de mortalidad. Los datos de alta hospitalaria de 500 hospitales de Estados Unidos de América informaron que los pacientes que tuvieron más de 65 años fueron más del 65 % de los casos de sepsis con un

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

RR de 13.1 para desarrollar la enfermedad. Angus y cols. (60) describieron que las mujeres presentaban menor frecuencia, pero mayor gravedad del cuadro séptico, que la edad extrema y la raza negra presentaban mayor predisposición, severidad y mortalidad. Sin embargo, la muestra poblacional que presentamos es diferente, tiene aproximadamente el 50% de pacientes menores de 50 años y sólo 20% superan los 72 años, todos son mestizos con prevalencia similar de sepsis en ambos sexos, por lo que no fue posible confirmar esas asociaciones.

En el estudio EPISS de los 7000 pacientes considerados como infectados, el sitio de infección en el 64% era el pulmón (61). En general, los resultados de nuestro trabajo son similares a otros reportes en relación al sitio original de infección. Sin embargo, a pesar del predominio de la infección respiratoria, mayor mortalidad presentó la infección de tejidos blandos y sitio quirúrgico que ha sido calificada en muchos reportes de complicado manejo y mal pronóstico vital. Este dato se relaciona con los hallazgos del estudio local en la Seguridad Social de Pazmiño y cols. en 1993 y pone en evidencia que al cabo de mas de 25 años el manejo quirúrgico de soporte en nuestras UCIs sigue siendo defectuoso.

Comorbilidad asociada constituye una variable de peso estadístico para severidad y pronóstico, y se destaca el impacto negativo de trastornos inmunitarios, cáncer, cirrosis, asplenia, entre otros. En un estudio francés publicado en el 2011 (61) realizado en pacientes de 11 UCIs con sepsis grave o choque séptico, 31% eran inmunodeprimidos. En otro estudio de pacientes con cáncer y sepsis grave el RR fue de 4 para mortalidad. El trabajo que presentamos tiene importante frecuencia de comorbilidades (aproximadamente 90%). Sin embargo, los resultados en este trabajo indican que la presencia de comorbilidad no se asoció con mortalidad. Esta situación puede tener explicación en un error técnico en la construcción de esta variable, pues sólo se las enumeró y se omitió el tipo de comorbilidad y el peso pronóstico de cada

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

una de ellas (62) lo que posiblemente subestimó su importancia estadística o se atribuiría a que la faja etaria promedio de nuestra población no es avanzada y eso disminuyó el mal pronóstico de la comorbilidad asociada.

Análisis de la estratificación de la gravedad y determinación del pronóstico de los pacientes sépticos tratados en la UCI HEEE

La gravedad de los pacientes sépticos del estudio se evaluó con los scores APACHE II y SOFA. La mediana de APACHE II fue 21 y de SOFA 10. La gravedad de la sepsis tratada es comparable con los reportes de otras series. La mortalidad esperada para esta cuantificación de scores fue 40% y 25%, respectivamente (63) (anexo 3).

Ante la disparidad en la predicción de la mortalidad levantamos curvas ROC que evaluaron el poder discriminativo y pronóstico de cada escala. La construcción ROC-AUC, demostró baja capacidad predictiva para SOFA y no capacidad de predicción para APACHE II. Otros informes ya mencionan el escaso rendimiento predictivo del APACHE II para pacientes con enfermedades clínicas de dinámica evolución, como la sepsis (64). La mortalidad de nuestro estudio es cercana a la mortalidad predecida con el SOFA score.

La sepsis actualmente parece mas grave que hace 20 años, seguramente por mejor implementación de medios de monitoreo e imagen para detectar disfunción de órganos, cuando se inicia. Se observa en nuestro estudio, que la falla respiratoria y renal fueron las mas frecuentes. La disfunción neurológica tuvo el mayor peso estadístico para mortalidad, se citan trabajos que destacan a la falla neurológica como marcador de mal pronóstico en la sepsis grave (65). En el grupo que murió en la UCI, hubo una mayor proporción de pacientes con disfunción cardiovascular predominante, respiratoria,

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

neuroológica y hematológica. Sin embargo, la frecuencia y la importancia de la disfunción cardiovascular pueden ser argumentadas por reportes que plantean la necesidad de construir nuevos parámetros cardiovasculares dentro del SOFA, que valoren con propiedad el estado hemodinámico en un paciente crítico séptico (66).

Análisis del impacto del diagnóstico y definiciones de sepsis severa y choque séptico en la mortalidad

En el tercer consenso de sepsis se sugiere establecer el SOFA para diagnóstico. La mayoría de los pacientes de este estudio fueron diagnosticados de sepsis y choque séptico por las definiciones de la Conferencia Sepsis 3. Sin embargo, siempre se deben tener presentes las limitaciones del SOFA diagnóstico, como lo han referido varias publicaciones, y se debe insistir en la ambigüedad importante con la utilización de la definición de la Conferencia Consenso 91, lo que permite visualizar a futuro una aplicación mixta con superposición de estas dos recomendaciones diagnósticas, a la par de la tendencia actual en el mundo (67, 68).

El problema de las definiciones ha sido un factor negativo para la calidad de la investigación en sepsis. Desde Roger C Bone y el primer consenso de expertos en sepsis en 1991 (34), la presencia de SIRS ha sido condición obligatoria para considerar el diagnóstico. La publicación en el 2016 del tercer consenso internacional (SEPSIS 3) rompió muchos paradigmas diagnósticos mantenidos hasta ese momento, sin embargo, ha planteado controversia y confusión. Nuestro trabajo evidencia un posicionamiento importante de la definición Sepsis 3, especialmente para choque séptico. Muchos estudios consideran que esta definición es menos sensible, pero mas específica que la definición Consenso 91 e identifica pacientes que realmente tienen infecciones graves. En este escenario, en investigaciones que apliquen esta definición es

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

probable que se reporte mayor falla orgánica y mayor mortalidad ante estudios que apliquen la definición Consenso 91 o Sepsis 2. Con esta apreciación, la nueva definición de sepsis se considera que puede cambiar, en los estudios clínicos, la epidemiología de la sepsis (69, 70).

Es interesante apreciar que, en nuestro medio, la tendencia a la definición SEPSIS 3 ha establecido otra tendencia a un tratamiento de resucitación inicial temprano con criterio celular microdinámico guiado por las recomendaciones de la CSS (71). En este estudio que presentamos se aprecian preferencias de monitoreo hacia lactato sérico, llene capilar, motting score, con menor importancia a indicadores como hipotensión arterial, considerando que esta no permite identificar el choque, no marca severidad y, principalmente, no reconoce tempranamente el nexo entre el dato obtenido y la progresión del problema de hipoperfusión celular que caracteriza y califica el pronóstico de esta enfermedad (72-77). En este trabajo, la determinación del llenado capilar supera el rendimiento estadístico de la medición de lactato sérico como marcador de hipoperfusión tisular, tanto que lo proponemos como alternativa ante la frecuente ausencia de la determinación laboratorial de lactato sérico en nuestro medio. Esta recomendación será válida si se normatiza su técnica de medición y se controlan ciertos factores ambientales para su determinación. El reciente estudio ANDROMEDA avaliza nuestro resultado en relación a la significativa relación entre llene capilar y perfusión tisular (73-75).

No obstante, a pesar que en los últimos años se cuestiona especialmente la PVC y se plantean alternativas no invasivas para monitoreo (78, 79), se apreció en nuestro estudio una frecuencia importante de pacientes que sobrevivieron con monitoreo invasivo con catéter Swan-Ganz, sobre lo cual recomendamos su utilidad, pues permite el diagnóstico del tipo de shock que presenta el paciente crítico, permitiendo monitoreo dinámico de la respuesta a fluídos y a otras intervenciones, en forma continua. El metanálisis

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

de Bednarczyk y cols. avala esta recomendación, pues sus resultados se asocian a disminución de la mortalidad, disminución de estancia en UCI y menor tiempo de ventilación mecánica en el paciente séptico, sugiriendo incluso su incorporación al tratamiento de resucitación temprana guiado por metas (80,81).

Guías de manejo para sepsis severa y choque séptico (CSS)

Resucitación temprana (6-24 horas del diagnóstico)

Con respecto a las recomendaciones de la CSS, resucitación temprana orientada por objetivos de Rivers (82,83) en el 2001 y publicaciones posteriores con el mismo principio en Australia y Reino Unido y algunos metanálisis (84-86) han proporcionado la evidencia científica para perseguir la consecución de esta meta como un factor de buen pronóstico para mortalidad en la sepsis. En el estudio que presentamos, la mayoría de los pacientes que murieron no repondieron a la resucitación temprana.

Mediante estas directrices en los últimos años guiados por los componentes educativos de la CSS, hemos optimizado el manejo de los flúidos y existe consenso en la utilización de vasopresores desde etapas tempranas inmediatas a la determinación de refractariedad a fluído y empleo de hidrocortisona, con mediana frecuencia, en estados refractarios a vasopressor (87, 92). Cabe citar a Ospina Tascon y cols. Que publicaron hace poco en Critical Care la administración muy temprana de vasopressor (antes de los flúidos en la resucitación inicial) reportando disminución en los requerimientos totales de flúidos, sin compromiso renal sobreimpuesto, con disminución de la mortalidad (93).

Ante las últimas recomendaciones de menos fluido en el paciente séptico, nosotros observamos resucitación temprana exitosa y menor

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

mortalidad con cantidades de líquidos menos generosas que lo que recomienda la CSS, especialmente dentro de las primeras 6 horas, replicando la evidencia reciente que destaca la tendencia a resucitar con menor cantidad de volumen (94-97). Nuestro hallazgo tiene significación estadística para mortalidad y las coincidencias con la literatura nos permiten insistir en las recomendaciones de menor cantidad de volumen en la resucitación del paciente séptico.

El éxito en la resucitación temprana que se presentó en el 42,2% de pacientes de este estudio se marcó como un factor protector de mortalidad estadísticamente significativo, lo que guarda relación con otros reportes (98).

Aplicación de Guías de manejo para sepsis severa y choque séptico (CSS)

Manejo de sostén terapéutico en la sepsis

En el tratamiento de sostén, la necesidad de ventilación mecánica fue estadísticamente significativa para mortalidad. el estudio que presentamos evidencia que los sépticos graves que requirieron ser ventilados mecánicamente se murieron mas. La insuficiencia respiratoria tipo I asociada fue por SDRA moderado a severo (BERLIN 2-3) y se la manejo con criterios de ventilación protectora (99, 100). El abordaje de esta disfunción y sus características de manejo ventilatorio se encuentran descritas en las recomendaciones de la CSS; además de la ventilación protectora recomendada, existen varias publicaciones en relación al manejo de la PEEP, dejando atrás las maniobras de reclutamiento alveolar (101, 102) e incorporando parámetros que optimizan la mecánica respiratoria y protección alveolar para minimizar VILI y biotrauma (103-107).

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Diálisis temprana en cerca del 20% de pacientes se realizó dentro de las primeras 24 horas y se orientó por los criterios de riesgo renal y procedimiento temprano AKIN-KDIGO (108,109) que forman parte de las recomendaciones de la CSS y representan el producto de amplios debates y controversias sobre el beneficio del procedimiento temprano (110,111). Nuestra posición es favorable a las recomendaciones de la Campaña.

El inicio temprano de alimentación por vía enteral en este estudio fue más frecuente en pacientes que sobrevivieron, lo cual está avalado en recomendaciones ESPEN y otros numerosos reportes que destacan el beneficio en reducir mortalidad de la vía enteral y su temprano abordaje (112-114).

El control de glicemia no tuvo significación estadística para mortalidad, se adaptaron las recomendaciones de la tercera revisión de los lineamientos de la CSS en relación a mantener controles de glicemia entre los 150 y 180 mg/dl para evitar episodios de hipoglicemia.

Estos elementos en conjunto, son parte de los *bundles* de la CSS que, a nuestro nivel económico, no será posible aplicarlos de esa forma nunca y tampoco existe predisposición para ello. La aplicación individual encuentra su sostén en la evidencia todavía no categórica de la Campaña de Sobrevida a la Sepsis.

Manejo de la infección y antibioticoterapia

Los resultados de antibioticoterapia en el paciente séptico atendido en la UCI del HEEE se relacionaron con las recomendaciones de los programas de uso racional de antibióticos *Stewardship* (*Antimicrobial Stewardship Program*) y de la CSS para terapia temprana y restrictiva de antibióticos, para no generación o control de cepas resistentes.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

En efecto, el manejo del tratamiento antibiótico y sus variables en el presente trabajo mostró importante relación estadísticamente significativa con reducción de la mortalidad. Este resultado tiene que ver con la producción de menor resistencia bacteriana y control de la generación de bacterias MDR alcanzado con estos programas de optimización en la prescripción de antibióticos.

En relación a lo expuesto, las variables de manejo antibiotico de mayor significancia estadística para reducir la mortalidad en nuestro estudio fueron el inicio temprano de antibióticos y el posterior desescalamiento para implementar una terapia dirigida germen específica. El acierto empírico es decir determinar si el esquema antibiótico usado en el empirismo es el adecuado al recibir el informe de bacteriología, es también una variable estadísticamente significativa para mortalidad. Esta disponible amplia bibliografía actual (115-119) que efectivamente destaca los programas o acciones enfocadas al uso racional de antibióticos como medida efectiva para la no generación de resistencia bacteriana nosocomial que tiene relación directa con disminución de la mortalidad en la infección grave.

Limitaciones

Los autores reconocemos que el trabajo presentado tiene limitaciones por haber sido realizado en un solo centro y sería recomendable estructurar investigaciones prospectivas multicéntricas con mayor población.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

CONCLUSIONES

Se ha presentado un estudio metodológicamente particular en nuestro medio, en el cual la validéz de la hipótesis de investigación se descarta y se reporta, en un país de medianos recursos, una mortalidad en la sepsis grave, comparable a países de altos ingresos, con manejo y tratamiento guiado por protocolos.

La sepsis grave se presentó como una disfunción orgánica que amenaza la vida en la que su diagnóstico temprano y adecuado con el SOFA score, resucitación hemodinámica temprana exitosa sin exceso de fluídos, junto con tratamiento antibiótico empírico acertado, con cercana vigilancia de su efecto clínico para desescalamiento oportuno y corta duración, fueron los principales factores que se asociaron a la baja mortalidad referida.

Por lo expuesto, tener un manejo basado en evidencias para sepsis grave/choque séptico salva vidas en países en desarrollo, pero supone y propone evaluar, adaptar, implementar y actualizar conocimientos que permitan estar al día con el avance científico mundial, siendo esto una responsabilidad de las diversas sociedades y/o grupos de trabajo relacionados con el tema.

Por último, la caracterización de la sepsis que presentamos demostró una población demográficamente distinta a países desarrollados que potencialmente podría incluir una genética y respuesta diferente ante la enfermedad y su tratamiento, lo que constituye hipótesis para futuras investigaciones.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés de ninguna naturaleza para la elaboración de esta investigación.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

REFERENCIAS

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 43, Intensive Care Medicine. 2017. 304-377 p.
2. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2018 Apr 3];32(3):858–73. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-200403000-00038>
3. Gmbh KSK, Tapanã B, César BC, Acegrasas SA, Jimeno D, Josefina E, et al. Lista de participantes. IATREIA [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 11];31(4):339–41. Available from: <https://search.proquest.com/openview/f431078a3a1c821f22bc967444f1eca6/1?pq-origsite=gscholar&cbl=1806351>
4. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. JAMA - J Am Med Assoc. 2014;311(13):1308–16.
5. Com I. WORLD HEALTH STATISTICS [Internet]. 2018 [cited 2020 Jun 15]. Available from: <http://apps>.
6. Silva E, De Almeida Pedro M, Beltrami Sogayar AC, Mohovic T, Lika De Oliveira Silva C, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). Crit Care August [Internet]. 2004 [cited 2017 May 26];8(4). Available from: <http://ccforum.com/content/8/4/R251>
7. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. Lancet Infect Dis [Internet]. 2017 Nov [cited 2018 Apr 3];17(11):1180–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309917303225>
8. Salas AM, Carlos Vicente Juan Carlos de, Antón GJ, Fuentes PI, Martinez QJ, Díaz SJ. Documento de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y Shock séptico en pediatría [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: <http://www.survivingsepsis.org/>,
9. Souza DC de, Shieh HH, Barreira ER, Ventura AMC, Bousso A, Troster EJ. Epidemiology of Sepsis in Children Admitted to Picus in South America*. Pediatr Crit Care Med [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2017 Nov 14];17(8):727–34. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=27362850&isFromRelatedArticle=Y>

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

10. Ruiz GO, Castell CD. Epidemiology of severe infections in Latin American intensive care units. *Rev Bras Ter intensiva* [Internet]. 2016 Sep [cited 2017 Nov 14];28(3):261–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27737431>
11. José, Silva E, Westphal G, Filho RC, Machado FR. Surviving Sepsis Campaign In Brazil. *Shock* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2017 Nov 14];30(7):47–52. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=18704009>
12. José, Silva E, Westphal G, Filho RC, Machado FR. Surviving Sepsis Campaign In Brazil. *Shock* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2017 Nov 14];30(7):47–52. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=18704009>
13. Pazmiño Narváez, Leonardo; Cifuentes Segarra, Anabella. Estudio epidemiológico de 435 pacientes sépticos en una unidad de cuidados intensivos general. *Rev. Hosp. Eugenio Espejo*: 3(1): 1-13 Dic.1993.
14. H Ramos E; Cevallos C; Herdoíza A; Gabela M. Perfil demográfico y epidemiológico de la sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital de especialidades Carlos Andrade Marín.
15. Reinhart K, Daniels R, Kisson N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *N Engl J Med*. 2017;377(5).
16. Historical recount and epistemological analysis of the sepsis derived from wounds and its surgical control. From the papyrus of Edwin Smith to the “pus bonum et laudabile” [Internet]. [cited 2019 Nov 3]. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-
17. De Pablo Sánchez R, Monserrat Sanz J, Prieto Martín A, Reyes Martín E, Alvarez De Mon Soto M, Sanchez Garcia M. Balance entre citocinas pro y antiinflamatorias en estados sépticos. Vol. 29, *Medicina Intensiva*. Ediciones Doyma, S.L.; 2005. p. 151–8..
18. Groeneveld PHP, Kwappenberg KMC, Langermans JAM, Nibbering PH, Curtis L. Relation between pro- and anti-inflammatory cytokines and the production of nitric oxide (NO) in severe sepsis. *Cytokine*. 1997 Feb 1;9(2):138–42.
19. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Il-6 in inflammation, Immunity, And disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2020 Jun 18];6(10):a016295–a016295. Available from: <http://cshperspectives.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a016295>
20. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock; Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest*. 1993;103(2):565–75.
21. Hunt BJ. Bleeding and Coagulopathies in Critical Care. *N Engl J Med*. 2014;370(9).
22. Vincent J-L, Castro P, Hunt BJ, Jörres A, Praga M, Rojas-Suarez J, et al.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

- Thrombocytopenia in the ICU: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathies—what intensivists need to know. *Crit Care*. 2018;22(1).
23. Yanxia G, Li L, Li Y, Yu X, Sun T, Lan C. Change of platelet parameters in septic shock patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* [Internet]. 2014;26(1):28–32. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85009231245&doi=10.3760%2Fcma.j.issn.2095-4352.2014.01.006&partnerID=40&md5=a2cc566a4e199f5352dcc8dbacdd43e8>
 24. Zampieri FG, Ranzani OT, Sabatoski V, de Souza HP, Barbeiro H, da Neto LMC, et al. An increase in mean platelet volume after admission is associated with higher mortality in critically ill patients. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2014;4(1):1–8. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84947022206&doi=10.1186%2Fs13613-014-0020-1&partnerID=40&md5=13b07310c086eced81728917d8a38d9d>
 25. Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. Vol. 34, *Critical Care Clinics*. 2018.
 26. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care*. 2016;4(1).
 27. Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, Zechendorf E, Reuter DA, Thiemermann C, et al. The Septic Heart: Current Understanding of Molecular Mechanisms and Clinical Implications. Vol. 155, *Chest*. 2019.
 28. Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care* [Internet]. 2015;3(1):48. Available from: <http://www.jintensivecare.com/content/3/1/48>
 29. Kornecki A, Singh RN. 38 - Acute Respiratory Distress Syndrome. In: *Kendig's Disorders the Respiratory Tract in Children*. 2019.
 30. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. Vol. 96, *Kidney International*. 2019.
 31. Sonnevile R, Verdonk F, Rauturier C, Klein IF, Wolff M, Annane D, et al. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1).
 32. Suetrong B, Walley KR. Lactic acidosis in sepsis: It's Not All anaerobic: Implications for diagnosis and management. Vol. 149, *Chest*. 2016.
 33. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12)
 34. Bone RC, Alan Fein CM, Robert Balk FA, WiUiam Knaus FA, Cerra FB, H Schein RM, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

- Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* [Internet]. 1992 [cited 2018 Apr 3];101:1644–55. Available from: [http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(16\)38415-X/pdf](http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)38415-X/pdf)
35. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* [Internet]. 1996 Jul [cited 2019 Jul 30];22(7):707–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01709751>
 36. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. [cited 2018 Apr 3]; Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-200304000-00038>
 37. Cho SY, Choi JH. Biomarkers of Sepsis. Vol. 46, *Infection and Chemotherapy*.
 38. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2018 Apr 3];315(8):801. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0287>
 39. Vincent JL, Taccone F, Schmit X. Classification, incidence, and outcomes of sepsis and multiple organ failure. *Contrib Nephrol* [Internet]. 2007 [cited 2017 Nov 14];156:64–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17464116>
 40. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* [Internet]. 2006 Feb [cited 2017 May 26];34(2):344–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424713>
 41. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: Time for change. Vol. 381, *The Lancet*. 2013.
 42. JA J, Jacob JA. New sepsis diagnostic guidelines shift focus to organ dysfunction. *Jama*. 2016;315(8).
 43. Pool R, Gomez H, Kellum JA. Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis. Vol. 34, *Critical Care Clinics*. 2018. p. 63–80.
 44. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T, Tsangaris I, Lada M, Routsis C, Sinapidis D, et al. Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. *Clin Microbiol Infect*. 2017;
 45. Perner A, Gordon AC, De Backer D, Dimopoulos G, Russell JA, Lipman J, et al. Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(2).
 46. Mukherjee V, Evans L. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

- guidelines. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2017 Nov 14];23(5):412–6. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28858918&isFromRelatedArticle=Y>
47. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2018 Apr 3];36(1):296–327. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-200801000-00043>
 48. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2).
 49. Palencia Herrejón E, Bueno García B. Nuevas guías de práctica clínica de la «Campaña sobrevivir a la sepsis»: Lectura crítica. *Med Intensiva*. 2013 Dec 1;37(9):600–4.
 50. Singer M. Sepsis: Personalization vs protocolization? Vol. 23, *Critical Care*. 2019
 51. <http://hws.vhebron.net/formacion-BZero/docs/traducci%C3%B3n-curso-peter-pronovost.pdf>
 52. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* [Internet]. 2006 Feb [cited 2017 May 26];34(2):344–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424713>
 53. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013;41(5).
 54. Gohil SK, Cao C, Phelan M, Tjoa T, Rhee C, Platt R, et al. Impact of Policies on the Rise in Sepsis Incidence, 2000-2010. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2017 Nov 14];62(6):695–703. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26787173>
 55. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311(13):1308–16.
 56. Singer M. Sepsis: Personalization v protocolization? Vol. 23, *Critical Care*. 2019.
 57. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. Vol. 87, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

58. Westphal M. Science and fiction in critical care: Established concepts with or without evidence? Vol. 23, Critical Care. 2019.
59. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis*. Crit Care Med [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2020 Jun 24];34(1):15–21. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200601000-00003>
60. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med [Internet]. 2001 Jul [cited 2017 May 26];29(7):1303–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445675>
61. Group TES. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2017 May 26];30(4):580–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-003-2121-4>
62. Charlson Comorbidity Index. <http://www.samiuc.es/indice-de-comorbilidad-de-charlson-cci/>
63. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. JAMA. 2017;317(3).
64. Savastano L BO. Análisis de la mortalidad en la unidad de cuidados Intensivos del Hospital central de Mendoza- Argentina. [cited 2020 Jun 21]; Available from: https://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/3439/savastanormu5-3.pdf
65. Ziaja M. Septic Encephalopathy. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013;13(10).
66. Validación de la «escala evaluación de fallo orgánico secuencial» (SOFA) con modificación del componente cardiovascular en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital San Ángel Inn Universidad [Internet]. [cited 2020 Jun 21]. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092016000100319&lng=es&nrm=iso
67. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K, Myles P. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. BJA Br J Anaesth [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2017 Nov 14];119(4):626–36. Available from: <http://academic.oup.com/bja/article/119/4/626/4083349/Epidemiology-of-sepsis-and-septic-shock-in>

68. Sterling SA, Puskarich MA, Glass AF, Guirgis F, Jones AE. The Impact of the Sepsis-3 Septic Shock Definition on Previously Defined Septic Shock Patients. Crit Care Med. 2017;45(9).
69. Simpson SQ. New sepsis criteria A change we should not make. Vol. 149, Chest. 2016.
70. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Bennett V, Board J, et al. Potential Impact of the 2016 Consensus Definitions of Sepsis and Septic Shock on Future Sepsis Research. Ann Emerg Med. 2017;70(4).
71. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013 Feb;41(2):580–637.
72. Hiemstra B, Koster G, Wiersema R, Hummel YM, van der Harst P, Snieder H, et al. The diagnostic accuracy of clinical examination for estimating cardiac index in critically ill patients: the Simple Intensive Care Studies-I. Intensive Care Med. 2019;45(2).
73. Hariri G, Joffre J, Leblanc G, Bonsey M, Lavillegrand JR, Urbina T, et al. Narrative review: clinical assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock. Vol. 9, Annals of Intensive Care. 2019.
74. Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, Meessen J, Romitti F, Pasticci I, et al. Understanding lactatemia in human sepsis potential impact for early management. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(5).
75. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality among Patients with Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. In: JAMA - Journal of the American Medical Association. 2019.
76. Pettilä V, Merz T, Wilkman E, Perner A, Karlsson S, Lange T, et al. Targeted tissue perfusion versus macrocirculation-guided standard care

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

- in patients with septic shock (TARTARE-2S): study protocol and statistical analysis plan for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 2016 Aug 2 [cited 2020 Jun 24];17(1):384. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27484695>
77. Dumas G, Lavillegrand JR, Joffre J, Bigé N, De-Moura EB, Baudel JL, et al. Mottling score is a strong predictor of 14-day mortality in septic patients whatever vasopressor doses and other tissue perfusion parameters. *Crit Care* [Internet]. 2019 Jun 10 [cited 2020 Jul 4];23(1):211. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2496-4>
 78. De Backer D, Vincent JL. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Crit Care*. 2018;22(1).
 79. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40(12).
 80. De Backer D, Bakker J, Cecconi M, Hajjar L, Liu DW, Lobo S, et al. Alternatives to the Swan–Ganz catheter. Vol. 44, *Intensive Care Medicine*. 2018.
 81. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, et al. Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness into Goal-Directed Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 45, *Critical Care Medicine*. 2017.
 82. Dubin A, Loudet C, Kanoore Edul VS, Osatnik J, Ríos F, Vásquez D, et al. Characteristics of resuscitation, and association between use of dynamic tests of fluid responsiveness and outcomes in septic patients: results of a multicenter prospective cohort study in Argentina. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2020 Jun 24];10(1):40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32297028>
 83. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368–77.
 84. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, Semler MW, Hegab S, Yataco AC, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock:

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

- Insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. Vol. 20, Critical Care. 2016.
85. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong CR, Coats TJ, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med.* 2015;41(9).
 86. Investigators TP. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock — A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jun 8 [cited 2018 May 17];376(23):2223–34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1701380>
 87. Lesur O, Delile E, Asfar P, Radermacher P. Hemodynamic support in the early phase of septic shock: a review of challenges and unanswered questions [Internet]. Vol. 8, *Annals of Intensive Care*. Springer Verlag; 2018 [cited 2020 Jun 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30374729/>
 88. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(13).
 89. Burrell AR, McLaws ML, Fullick M, Sullivan RB, Sindhusake D. SEPSIS KILLS: Early intervention saves lives. *Med J Aust.* 2016;204(2)
 90. Marik PE. Early management of severe sepsis: Concepts and controversies. Vol. 145, *Chest*. 2014.
 91. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER) a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(9).
 92. Hamzaoui O, Scheeren TWL, Teboul JL. Norepinephrine in septic shock: When and how much? Vol. 23, *Current Opinion in Critical Care*. 2017.
 93. Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Alvarez I, Calderón-Tapia LE, Manzano-Nunez R, Sánchez-Ortiz AI, et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: A propensity score-based analysis. *Crit Care.* 2020;24(1).
 94. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, Sahatjian J, Hansell D. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes:

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

- an analysis of a large national database. *Intensive Care Med.* 2017;43(5).
95. Vincent JL. Fluid management in the critically ill. Vol. 96, *Kidney International*. 2019.
 96. Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DMD, Kinnear F, Arendts G, Fatovich DM, et al. Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Medicine*. 2018;
 97. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, Yates D, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: A conceptual model. *Br J Anaesth.* 2014;113(5).
 98. Angus DC. How Best to Resuscitate Patients with Septic Shock? *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019;321(7).
 99. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301–8.
 100. Young CC, Harris EM, Vacchiano C, Bodnar S, Bukowy B, Elliott RRD, et al. Lung-protective ventilation for the surgical patient: international expert panel-based consensus recommendations. Vol. 123, *British Journal of Anaesthesia*. 2019.
 101. Pensier J, de Jong A, Hajjej Z, Molinari N, Carr J, Belafia F, et al. Effect of lung recruitment maneuver on oxygenation, physiological parameters and mortality in acute respiratory distress syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2019;
 102. Guërin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel JM. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care.* 2016;20(1).
 103. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;
 104. Lanspa MJ, Peltan ID, Jacobs JR, Sorensen JS, Carpenter L, Ferraro JP, et al. Driving pressure is not associated with mortality in mechanically ventilated patients without ARDS. *Crit Care.* 2019;23(1).

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

105. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, et al. Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology*. 2016;124(5).
106. Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, Bos LD, Amorim P, Pereira SM, et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018 Nov 5 [cited 2019 Feb 6];44(11):1914–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-018-5375-6>
107. Gattinoni L, Quintel M. How ARDS should be treated. *Crit Care*. 2016;20(1).
108. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V., Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2020 Jul 3];11(2):R31. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc5713>
109. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 2016;375(2).
110. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med*. 2018;379(15). (26)
111. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The elain randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(20).
112. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38(1).
113. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. Vol. 43, *Intensive Care Medicine*. 2017.
114. Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, Lascarrou JB, Ait Hssain A, Anguel N, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet*. 2018;391(10116).

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

115. Ferrer R, Martin-loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour: Results From a Guideline-based Performance Improvement Program*. Crit Care Med [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2017 Nov 13];42(8):1749–55. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=24717459>
116. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. Vol. 45, Intensive Care Medicine. 2019.
117. Garnacho-Montero J, Gutirrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernndez-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med. 2014;40(1):32–40.
118. Pruinelli L, Westra BL, Yadav P, Hoff A, Steinbach M, Kumar V, et al. Delay Within the 3-Hour Surviving Sepsis Campaign Guideline on Mortality for Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. Crit Care Med. 2018 Apr 1;46(4):500–5.
119. Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, Ferrer R, Lat I, Machado FR, et al. Surviving sepsis campaign: Research priorities for sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2018;46(8):1334–56

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ANEXOS

ANEXO 1

CAMPAÑA DE SOBREVIVENCIA EN SEPSIS- GUÍAS DE MANEJO CLÍNICO

TRATAMIENTO PROTOCOLIZADO DE SEPSIS SEVERA Y CHOQUE SEPTICO

CALIFICACIÓN DEL GRADO DE EVIDENCIA DE LAS RECOMENDACIONES

(The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group)

(Rivers E, N Engl J Med 2001)

Las definiciones conceptuales y operativas que se manejarán en este protocolo serán las correspondientes a la Conferencia Consenso 91 (Bone RC 1992). Si el diagnóstico corresponde a sepsis severa, se considera que la sepsis presenta hipoperfusión. Se añade a las definiciones conocidas un valor de ácido láctico mayor a 4 mmol/L. Bajo este mismo criterio manejamos el concepto de choque séptico y su definición consenso- Ante la presencia de estas alteraciones QUE EN CONJUNTO SE DENOMINARAN SEPSIS GRAVE se procede:

Objetivos durante las **primeras 6 horas** de resucitación

1. Presión venosa central de 3-12 mmHg
2. Presión arterial media (PAM) mayor a 65 mmHg
3. Producción de orina mayor a 0.5 ml/Kg/h
4. Saturación venosa central (vena cava superior (SVcO) mayor a 70% o saturación venosa mixta de oxígeno mayor al 65 % (**Grado 1C**)
5. En pacientes con niveles elevados de lactato la resucitación debe estar dirigida a normalizar el mismo (Grado 2 C)

Deben de **tomarse cultivos antes** del inicio de la **terapia antimicrobiana** si esto no retrasa de forma significativa (> 45 minutos) el inicio del antimicrobiano (s) (**Grado 1C**).

2 grupos de cultivos de sangre (aerobio y anaerobios) se obtendrán antes de la terapia antimicrobiana.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

La administración de **antibióticos intravenosos** de amplio espectro dentro de la **primera hora** del reconocimiento de shock séptico (**Grado 1B**) y la Sepsis severa sin shock séptico (**Grado 1C**).

Para los pacientes con infecciones graves asociadas con insuficiencia respiratoria y shock séptico, terapia empírica de combinación de amplio espectro con un **beta-lactámico y aminoglucósido o bien una quinolona**. Si la sospecha en bacteriemia por *P. aeruginosa* (**Grado 2B**). Una combinación de beta-lactámicos y macrólidos en pacientes con shock séptico y sospecha bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* (**Grado 2B**). La terapia empírica no debe administrarse durante más de 3-5 días, pues debe transformarse lo más rápido posible en terapia dirigida por el antibiograma.

Los **cristaloides** serán el **fluido de elección inicial** en la resucitación de la sepsis severa y el shock séptico (**Grado 1B**).

La exposición a fluidos inicial en la Sepsis con hipoperfusión tisular con sospecha de hipovolemia debe lograr un mínimo de **30 ml / kg de cristaloides**. La administración rápida y una mayor cantidad de fluido puede ser necesaria en algunos pacientes (**Grado 1C**). **Albúmina u otro tipo de coloides (Grado 1C) no será parte habitual de esta reanimación**

La terapia con vasopresores debe de iniciarse una vez que se ha completado el aporte de líquido y no se ha logrado una PAM (MAP) de 65 mm Hg (**Grado 1C**)

La **norepinefrina** es catalogada como el vasopresor de **primera elección (Grado 1B)**.

La **dopamina** como agente vasopresor **alternativo** a la norepinefrina se reserva sólo para pacientes muy seleccionados (por ejemplo, los pacientes con bajo riesgo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa) (**Grado 2C**).

La dopamina en bajas dosis no debe ser utilizado para la protección renal (**Grado 1A**).

No usar **hidrocortisona intravenosa** para el tratamiento de pacientes adultos con shock séptico **si** la reanimación adecuada de **líquidos y vasopresores** son capaces de restaurar la **estabilidad** hemodinámica. En caso de que esto no sea alcance estabilidad hemodinámica con líquidos y dosis de norepinefrina de más de 0.3 ug /kg/min se sugiere hidrocortisona intravenosa a una dosis de 200 mg por día (**Grado 2C**).

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Los corticosteroides no se administrarán para el tratamiento de la Sepsis en ausencia de shock (**Grado 1C**).

Manejar concentración de hemoglobina entre 7,0 -9,0 g / dl en adultos (**Grado 1B**). Se recomienda que la **transfusión** de glóbulos rojos se realice sólo cuando la concentración de **hemoglobina** desciende a $<7,0$ g / dl.

En los pacientes con Sepsis grave, administrar profilácticamente **plaquetas** cuando el recuento es **<10.000 / mm³ en ausencia de sangrado** aparente. Sugerimos transfusión **profiláctica** de plaquetas cuando los recuentos son **<20.000 / mm³** si el paciente tiene un riesgo significativo de hemorragias. En presencia de sangrado activo, cirugía o procedimientos invasivos se recomienda recuentos plaquetarios mayores a 50000/mm³ (**Grado 2D**).

Sedación continua o intermitente debe ser minimizada, sugerimos sedación basada en analgesia (opiáceo) o dexmedetomidina, en pacientes con Sepsis respiratoria, y esta debe estar dirigida a los puntos establecidos como máximos según las metas del equipo (**Grado 1B**). **RAAS sugerido menos de 5**

Protocolo de insulina con el criterio de control estricto en valores normales no será utilizado. Pacientes que se encuentran con Sepsis grave debe ser aplicado s insulina cuando 2 niveles consecutivos de glucosa en sangre sean > 180 mg / dL. Este enfoque protocolizado debería procurar la glucosa en sangre **menor a los 180 mg/dl** en lugar de un objetivo de glucosa en sangre menor a 110 mg / dL (**Grado 1A**).

Los **valores de glucosa** en sangre se controlarán **cada 1-2 horas** hasta que los valores de glucosa y las tasas de infusión de insulina se estabilicen y luego cada 4 horas a partir de entonces (**1C grado**).

No se recomienda bicarbonato de sodio con el fin de mejorar la hemodinámica o la reducción de los requerimientos de vasopresores en pacientes con acidosis láctica inducida por hipoperfusión cuando el pH es menor a 7,15 (**Grado 2B**).

Los pacientes con sepsis grave **deben recibir farmacoprofilaxis diaria** contra la enfermedad tromboembólica venosa (**ETV**) (**Grado 1B**). Heparina subcutánea de bajo peso molecular (HBPM) (**Grado 1B dos veces al día en comparación con la HNF, Grado 2C**). Si el aclaramiento de creatinina es <30

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ml / min, usar dalteparina **(Grado 1A)** u otra forma de HBPM que tenga un bajo grado de metabolismo renal (Grado 2C) o HNF **(Grado 1A)**.

Los pacientes sépticos que tienen contraindicación para el uso de heparina (por ejemplo, trombocitopenia, coagulopatía severa, sangrado activo, hemorragia intracerebral reciente) no reciben farmacoprofilaxis (Grado1B) Las profilaxis de úlceras de estrés mediante el uso bloqueador H2 o inhibidores de la bomba de protones se administra a pacientes con Sepsis grave / shock séptico que tengan factores de riesgo o ya han presentado SDA (Grado 1B), se preferirán inhibidores de la bomba de protones en lugar de ARH2 **(Grado 2D)**

Los pacientes sin factores de riesgo no reciben profilaxis **(Grado 2B)**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EPIDEMIOLOGIA DE LA SEPSIS									
NOMBRE _____									
historia clínica _____									
EDAD _____	INSTRUCCIÓN _____		RESIDENCIA Urbana _____		rural _____				
SEXO M _____ F _____	RAZA _____		IAAS _____		COMUNIDAD _____				
SERVICIO DE INGRESO _____		SALA DE EMERGENCIA _____		UCI _____		SALA GENERAL _____			
INGRESO A UCI SI _____ NO _____		TIEMPO PREVIO AL INGRESO A UCI _____							
COMORBILIDAD		Índice de Charlson		1 _____		2 _____		3 _____	
DIAGNÓSTICO									
SIRS _____		SEPSIS _____		SEPSIS SEVERA _____		CHOQUE SEPTICO _____		DSMO _____	
SEPSIS (SOFA - qSOFA) _____		CHOQUE SÉPTICO (Lactato-vasopresor) _____		Conferencia Consenso 1991		3th Conference Sepsis 2016 (SEPSIS 3)			
Diagnóstico de base									
ORIGEN DE LA SEPSIS		Neumo _____		ITU _____		ITB-IQ _____		ITS _____ ITS cateter _____ OTRO sepsis quirúrgico _____	
DISFUNCIONES ORGÁNICAS									
Respiratoria		SOFA _____		SDRA: BERLÍN		Leve _____		Moderado _____ Severo _____ PaFi _____ PEEP _____	
Renal		SOFA _____		AKIN _____		KDIGO _____			
Hepática		SOFA _____							
Hematológico		SOFA _____							
Neurológico		SOFA _____		GCS - Glasgow _____					
Cardiovascular		SOFA _____		dosis de inopresores		norepinefrina _____		Dopamina _____ Adrenalina _____ Dobutamina _____	
TOTAL SOFA _____									

BIOMETRIA HEMATICA		LEUCOCITOS _____		PLAQUETAS _____					
		cayados _____		Hcto _____ Hb _____					
Creatinina: _____									
Sodio _____									
Potasio _____									
GASOMETRIA ARTERIAL SI _____ NO _____				GASOMETRIA VENOSA SI _____ NO _____					
Bilirrubinas _____		directa _____		Indirecta _____					
APACHE II _____									
RESUSCITACIÓN TEMPRANA		Por Protocolo _____		Individualizado _____					
OXIGENACION		CATER NASAL _____		MASCARA _____		NIV _____		IOT _____ FIO2 _____	
LINEA VENOSA PERIFERICA _____		CATETER VENOSO CENTRAL _____		LINEA ARTERIAL _____		Swan Ganz _____			
REANIMACIÓN		VOLUMEN DE FLUIDO		primeras 6 horas _____ cc		primer día _____ cc			
		TIPO DE FLUIDO		CRISTALOIDE _____		COLOIDE _____		SANGRE _____ ALBÚMINA _____	
INFUSION DE VASOACTIVO		DESDE EL INICIO _____		<6 HS _____		>6 hs _____			
TIPO DE VASOACTIVO		NOREPINEFRINA _____		EPINEFRINA _____		DOPAMINA _____		DOBUTAMIN _____	
ESTEROIDE SI _____ NO _____		Dosis con horario _____		Infusión continua _____					
MONITOREO DE LO EFECTIVO DE LA REANIMACIÓN									
objetivo de TAM		SI _____		NO _____		Objetivo microcirculación SI _____ NO _____		Ambos _____	
PREDICTORES ESTÁTICOS DE REANIMACIÓN		PVC _____		Lactato Sérico: _____		CAP _____			
		SuO2 _____		Delta CO2 _____		Mottone _____		DP _____	
								LLENADO CAPILAR _____

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

	SvO2 _____	Delta CO2 _____	Motting _____	PP _____	LLENADO CAPILAR _____
	ECO hemod _____				
ÉXITO EN LA REANIMACIÓN HASTA LAS 6 HORAS	NO _____	< 6hs _____	> 6hs _____		
TRATAMIENTO DE SOSTÉN					
ALIMENTACIÓN	entera _____	parenteral _____		tiempo exacto de inicio _____	*
TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL	NO _____	SI _____	HEMOFILTRACION _____	DIÁLISIS _____	HEMODIÁLISIS _____
INICIO DE TERAPIA DIALÍTICA			TIEMPO EXACTO DE INICIO _____	*	
VENTILACIÓN MECÁNICA	SI _____	NO _____	PEEP inicio _____		
TROMBOPROFILAXIS	SI _____	NO _____	HBPM _____	otros _____	
PROFILAXIS HDA	SI _____	NO _____	ARH2 _____	otros _____	
ESTEROIDES SUPLEMENTARIOS	SI _____	NO _____			
CONTROL DE GLUCEMIA	110 _____	150-180 _____	>180 _____	SI _____	NO- _____
VAOPRESOR	SI _____	NO _____	initópico SI _____	NO _____	
SANGRE O DERIVADOS	SI _____	NO _____	HCTO valor _____		
DÍAS DE UTI	DÍAS DE VM _____				
LET	SI _____				
BACTERIOLOGÍA					
CULTIVO	SI _____	NO _____			
HEMOCULTIVO	SI _____	NO _____			
TIEMPO DE TOMA DE MUESTRAS DESDE	antes del antibiótico i _____		Después del antibiótico _____		
TRATAMIENTO EMPÍRICO	SI _____	NO _____			
		MICROORGANISMO	SENSIBILIDAD		MIC
HEMOCULTIVO	POSITIVO _____	NEGATIVO _____

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ANEXO 3

Sistema de puntuación APACHE II y cálculos aproximados de mortalidad (sistema II de clasificación fisiológica de enfermedades agudas y crónicas , Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II)

Temperatura (grados centígrados)

≥ 41 (4 puntos) 39-40,9 (3 puntos) 38,5-38,9 (1 punto) 36-38,4 (0 puntos) 34-35,9 (1 punto) 32-33,9 (2 puntos) 30-31,9 (3 puntos) $\leq 29,9$ (4 puntos) _____

Tensión arterial media (mmHg)

≥ 160 (4 puntos) 130-159 (3 puntos) 110-129 (2 puntos) 70-109 (0 puntos) 50-69 (2 puntos) ≤ 49 (4 puntos) _____

Frecuencia cardíaca

≥ 180 (4 puntos) 140-179 (3 puntos) 110-139 (2 puntos) 70-109 (0 puntos) 55-69 (2 puntos) 40-54 (3 puntos) ≤ 39 (4 puntos) _____

Frecuencia respiratória

≥ 50 (4 puntos) 35-49 (3 puntos) 25-34 (1 punto) 12-24 (0 puntos) 10-11 (1 punto) 6-9 (2 puntos) ≤ 5 (4 puntos) _____

A-aPO₂(FiO₂>50 %) o PaO₂(FiO₂<50 %)

≥ 500 (4 puntos) 350-499 (3 puntos) 200-349 (2 puntos) < 200 o PaO₂ > 70 (0 puntos) PaO₂ 61-70 (1 punto) PaO₂ 55-60 (3 puntos) PaO₂ < 55 (4 puntos) _____

pH arterial o HCO₃

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

$\geq 7,7$; ≥ 52 (4 puntos) 7,6-7,69 ; 41-51,9 (3 puntos) 7,5-7,59 ; 32-40,9 (1 punto) 7,33-7,49 ; 22-31,9 (0 puntos) 7,25-7,32 ; 18-21,9 (2 puntos) 7,15-7,24 ; 15-17,9 (3 puntos) $< 7,15$; < 15 (4 puntos) _____

Na⁺ sérico (mEq/l)

≥ 180 (4 puntos) 160-179 (3 puntos) 155-159 (2 puntos) 150-154 (1 punto) 130-149 (0 puntos) 120-129 (2 puntos) 111-119 (3 puntos) ≤ 110 (4 puntos) _____

K⁺ sérico (mEq/l)

≥ 7 (4 puntos) 6-6,9 (3 puntos) 5,5-5,9 (1 punto) 3,5-5,4 (0 puntos) 3-3,4 (1 punto) 2,5-2,9 (2 puntos) $< 2,5$ (4 puntos) _____

Creatinina sérica (ARF significa insuficiencia renal aguda)

$\geq 3,5$ (4 puntos) $> 3,5$ en ARF (8 puntos) 2-3,4 (3 puntos) 2-3,4 en ARF (6 puntos) 1,5-1,9 (2 puntos) 1,5-1,9 en ARF (4 puntos) 0,6-1,4 (0 puntos) $< 0,6$ (2 puntos) _____

Hematocrito

≥ 60 (4 puntos) 50-59,9 (2 puntos) 46-49,9 (1 punto) 30-45,9 (0 puntos) 20-29,9 (2 puntos) < 20 (4 puntos) _____

Recuento de leucocitos ($10^9/l$)

≥ 40 (4 puntos) 20-39,9 (2 puntos) 15-19,9 (1 punto) 3-14,9 (0 puntos) 1-2,9 (2 puntos) < 1 (4 puntos) _____

Glasgow

15 (0 puntos) 14 (1 punto) 13 (2 puntos) 12 (3 puntos) 11 (4 puntos) 10 (5 puntos) 9 (6 puntos) 8 (7 puntos) 7 (8 puntos) 6 (9 puntos) 5 (10 puntos) 4 (11 puntos) ≤ 3 (12 puntos) _____

Edad en años

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

>= 75 (6 puntos) 65-74 (5 puntos) 55-64 (3 puntos) 45-54 (2 puntos) <= 44 (0 puntos) _____

Problemas crónicos de salud: 1) Cirrosis hepática confirmada mediante biopsia 2) Clase IV según la New York Heart Association 3) EPOC grave -- hipercapnia, uso domiciliario de O₂, o hipertensión pulmonar 4) en diálisis periódica o 5) con deficiencias inmunológicas

Ninguno (0 puntos)

No quirúrgico (5 puntos)

Operación quirúrgica urgente (5 puntos)

Operación quirúrgica programada (2 puntos)

Recuento total de puntos de criterios:

Puntuación Apache II / puntos de mortalidad aproximada

0 - 4 : 4 % sin operación, 1 % después de operación
5 - 9 : 8 % sin operación, 3 % después de operación
10 - 14 : 15 % sin operación, 7 % después de operación
15 - 19 : 24 % sin operación, 12 % después de operación
20 - 24 : 40 % sin operación, 30 % después de operación
25 - 29 : 55 % sin operación, 35 % después de operación
30 - 34 : Aprox. 73 % ambos
35 - 100 : 85 % sin operación, 88 % después de operación

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ANEXO 4

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiración^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
Cardiovascular^b Hipotensión	No hipotensión	PAM <70	Dopamina ≤5 o dobutamina (cualquiera)	Dopamina >5 o norepinefrina ≤0.1	Dopamina >15 o norepinefrina >0.1
SNC Score Glasgow de Coma	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 or <500	>5.0 or <200

PAM, presión arterial media; SNC, sistema nervioso central; SaO₂, Saturación arterial de oxígeno periférico.

^aPaO₂/FIO₂ relación utilizada preferentemente. Si no es disponible, la SaO₂/FIO₂ es usada; ^bmedicamentos vasoactivos administrados por al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina ug/kg/min).