

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN – MANAGUA



Tesis para optar al título de Especialista en Medicina Interna

**IMPACTO DEL CUMPLIMIENTO EN EL MANEJO DEL SHOCK SÉPTICO
SOBRE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS INGRESADOS EN EL
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL ALEMÁN
NICARAGÜENSE. ENERO- DICIEMBRE 2016.**

Autor:

Dra. Tamara Xilonem Coca Estrada
Residente 3er año Medicina Interna

Tutor:

Dra. Patricia Baca
Especialista en Medicina Interna

Managua, Nicaragua 2018

DEDICATORIA

Dedico este proyecto a Dios, por haberme permitido culminar mis estudios con éxito, por haberme dado la fuerza para atravesar las adversidades que se presentaron en mi camino durante mi preparación.

A mi padre porque siempre creyó en mí, porque siempre se sintió orgulloso de su hija y nunca permitió que ninguna dificultad me doblegara.

A mi madre y hermanas por estar conmigo en las dificultades y entender la noble decisión de sacrificar mi propia vida por ayudar a los demás.

A todas las personas que estuvieron vinculadas de manera directa con mi educación, gracias por permitirme crecer en conocimientos y como ser humano.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios, por darme la fuerza para mantenerme en este largo y difícil trayecto de mi vida y permitirme luchar día a día en las dificultades.

Agradezco a mis tutores, que me guiaron y asesoraron en la realización de esta tesis, con mucha paciencia y entrega.

A mis amigos que me ayudaron a crecer durante estos 3 años y a sentirme en casa y sentirlos a ellos como parte de mi familia.

APROBACIÓN DEL TUTOR CIENTIFICO

Managua, 12 Enero del 2018

Sirva la presente para hacer de su conocimiento que yo Dra. Patricia Baca Especialista en Medicina Interna, como tutor científico de la tesis: **IMPACTO DEL CUMPLIMIENTO EN EL MANEJO DEL SHOCK SÉPTICO SOBRE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS INGRESADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL ALEMÁN NICARAGÜENSE. ENERO- DICIEMBRE 2016**

Considero que reúne los requisitos académicos y he dado mi aprobación para la entrega de la misma.

Dra. Patricia Baca
Especialista en Medicina Interna
Hospital Alemán Nicaragüense

RESUMEN

El shock séptico corresponde a una de las principales causas de muerte en nuestro país, con una incidencia y mortalidad elevadas. A pesar de esto, en nuestro país la información es limitada ya que no se encontraron estudios previos existentes.

El objetivo del presente estudio fue conocer el comportamiento del shock séptico en pacientes adultos ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital Alemán Nicaragüense, del Enero a Diciembre del 2016.

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, prospectivo de corte transversal. Se revisaron los expedientes clínicos de 71 casos de shock séptico, obteniéndose información sobre las características de los pacientes adultos, diagnóstico de ingreso, comorbilidades, resultados de laboratorio hematológico e infectológicos, resultados de hemocultivo e indicadores de disfunción orgánica, así como la mortalidad de los mismos.

En cuanto a la frecuencia de morbilidad o diagnóstico de base el más frecuente fue neumonía con un 46.5%, seguido infección del tracto urinario con un 15.5%. En cuanto a la frecuencia de comorbilidades, la Diabetes Mellitus fue la más frecuente con un 18.3%, seguido de HTA con un 15.5%. Predominó en los pacientes del estudio los que no se les realizó hemocultivo con un 74.6%, a los que no se les realizó medición de Presión Venosa Central con un 85.9% y a los que no se les midió Saturación Venosa Central con un 90.1%. El tipo de disfunción orgánica más frecuente fue la disfunción renal con el 33.8% seguido de respiratoria con un 16.9%. El resto de disfunciones se presentaron con frecuencias menores al 5%. Predominó los pacientes que egresaron fallecidos con un 77.5%.

ÍNDICE

NO.	CONTENIDO	NO. DE PÁGINA
I	Introducción	1
II	Antecedente	2
III	Justificación	4
IV	Problema	5
V	Objetivos	6
VI	Marco teórico	7
VII	Hipótesis	47
VIII	Diseño Metodológico	48
IX	Resultados	56
X	Discusión	78
XI	Conclusiones	82
XII	Recomendaciones	83
XIII	Bibliografía	84
XIV	Anexos	92

I. INTRODUCCIÓN

El término sepsis, se trata de un síndrome de anormalidades fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por infección. Es una de las enfermedades más costosas, aproximadamente 20 millones del total del costo de los hospitales en Estados Unidos en el 2011. El reporte de la incidencia de sepsis ha ido en incremento, sin embargo la verdadera incidencia es desconocida, estimaciones indican que la sepsis es la principal causa de mortalidad y enfermedad crítica en el mundo.

En 1991, el ACCP (American College of Chest Physicians) y la SCCM (Society of Critical Care Medicine) convocaron una conferencia de acuerdo general para desarrollar una amplia serie de definiciones que podrían mejorar la capacidad de los médicos de diagnosticar, supervisar y tratar la sepsis y otros aspectos relacionados con ésta. Así se definió el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), determinado por las manifestaciones clínicas de la respuesta inflamatoria ocasionadas por causas infecciosas (bacterias, virus, hongos, parásitos, otros) y no infecciosas (quemaduras, daños por isquemia/reperfusión, trauma múltiple, pancreatitis, cirugía mayor, etc.)

En el 2011, se reconoció las limitaciones de este concepto, expandiéndose la lista de criterios diagnósticos. En efecto la definición de sepsis, shock séptico y disfunción orgánica ha tenido largos cambios por más de dos décadas.

La incidencia actual de este cuadro de Sepsis es de 81 casos por 100, 000 habitantes, uno de cada tres pacientes con sepsis tiene sepsis grave y se estima que dos tercios de la mortalidad global son atribuibles al propio shock séptico; la muerte asociada con la presencia de sepsis y shock séptico oscila en torno al 30% y 50% respectivamente, aunque se instaure un tratamiento agresivo precoz.

II. ANTECEDENTES

Liu Y, et al (China, 2012); llevaron a cabo un estudio con el objeto de precisar la exactitud del índice de shock modificado en determinar el pronóstico de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de shock séptico, por medio de una revisión de pruebas diagnósticas retrospectivas en el que se incluyeron a 22,161 pacientes; observando que hubo una correlación significativa entre los signos vitales y el riesgo de mortalidad intrahospitalaria ($p < 0.05$); así mismo la integración de estos signos vitales por medio del índice de shock, constituyo una herramienta de utilidad en la predicción de mortalidad en este tipo de pacientes ($p < 0.05$)⁷⁸

Singh A, et al (Norteamérica, 2014); desarrollaron una investigación con la finalidad de precisar la utilidad del índice de shock modificado en relación al pronóstico de pacientes con shock séptico; por medio de un estudio de pruebas diagnósticas prospectivo en el que se incluyeron a 9860 pacientes; encontrando que los predictores relacionados con mortalidad intrahospitalaria fueron el tener una presión diastólica inferior a 60 mm hg y la presencia de un índice de shock modificado mayor a 1.3; condiciones que se relacionaron significativamente con letalidad ($p < 0.05$)⁷⁹.

Shangguan Q, et al (China, 2015); desarrollaron un estudio con el objetivo de precisar la utilidad pronostico del índice de shock modificado en relación a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock séptico, por medio de un estudio de pruebas diagnósticas en el que se incluyeron a 160 pacientes; encontrando que 72 de los pacientes presentaron valores patológicamente elevados del índice de shock modificado (> 1.4); la mortalidad intrahospitalaria en esta corte fue de 9%; y se encontró que el grupo de pacientes con índice de shock modificado por encima del punto de corte establecido, se asociaba a un incremento significativo respecto a letalidad: odds ratio 6.8 ($p < 0.05$)⁸⁰.

Trivedi S, et al (Norteamérica, 2015); llevaron a cabo un estudio con el objeto de precisar la utilidad del índice de shock modificado en relación al pronóstico de pacientes atendidas en unidad de cuidados críticos, por medio de un diseño de pruebas diagnósticas en el que se incluyeron a 140 pacientes; observando que la presencia de un índice de shock modificado elevado se asoció de manera significativa con ventilación mecánica prolongada ($p < 0.05$); mortalidad intrahospitalaria ($p < 0.05$) y mayor estancia hospitalaria ($p < 0.05$)⁸¹.

Torabi M, et al (Arabia, 2016); llevaron a cabo un estudio con la finalidad de precisar la utilidad del índice de shock modificado en relación a precisar el pronóstico de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de shock séptico, por medio de un diseño de pruebas diagnósticas en el que se incluyeron a 1285 pacientes; observando que las variables relacionadas significativamente con letalidad fueron el índice de shock modificado y la edad; observando que al integrar las variables identificadas, la sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica fueron de 61%; 66% y 68% respectivamente⁸².

III. JUSTIFICACIÓN

A pesar de los avances terapéuticos, la mortalidad del shock séptico sigue siendo elevada. La actitud ante la sospecha de situación de shock, debe ser la de una urgencia.

La rapidez y contundencia de la intervención terapéutica es determinante en la evolución y pronóstico. Se ha comprobado que cada hora de demora en la instauración de medidas de reanimación incrementa la mortalidad un 50%.

Pretendemos con este estudio definir y caracterizar el manejo de los pacientes diagnosticados como shock séptico, para evaluar su eficacia en la reducción de la mortalidad.

Cabe destacar que en el Hospital Alemán Nicaragüense, no existe ningún trabajo con relación a esta temática, lo que permitirá servir de bases a futuras investigaciones, además de mejorar la atención y los manejos oportunos ante casos similares a este.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el impacto del cumplimiento en el manejo del shock séptico sobre la mortalidad en pacientes adultos ingresado en el servicio de Medicina Interna del Hospital Alemán Nicaragüense. Enero- diciembre 2016?

V. OBJETIVOS

A. GENERAL:

Determinar el Impacto del cumplimiento en el manejo del shock séptico sobre la mortalidad en pacientes adultos de la unidad de cuidados intensivo Hospital Alemán Nicaragüense. Enero- Diciembre 2016.

B. ESPECÍFICOS:

- 1) Identificar las características demográficas de la población a estudio.
- 2) Mencionar las comorbilidades relacionados con los pacientes que ingresaron con diagnóstico de shock séptico.
- 3) Clasificar el origen de la sepsis.
- 4) Mencionar el tipo de tratamiento o procedimiento realizado.
- 5) Identificar el tipo de disfunción orgánica al momento del ingreso.
- 6) Determinar la condición de egreso de los pacientes en estudio.

VI. MARCO TEÓRICO

para El término sepsis fue introducido por Hipócrates en el siglo IV a.C. como un proceso por el cual la carne se descompone y las heridas se infectan ¹. Sin embargo, ante la inexistencia de una definición o criterios diagnósticos uniformes, en 1992 se publicó el consenso del American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine Consensus Conference para uniformizar los criterios diagnósticos y lograr la oportuna “sospecha diagnóstica”, criterios que provocaron controversia desde el momento en que fueron presentados ². En los últimos años, los avances en los conocimientos de la fisiopatología, han demostrado que las infecciones provocan una respuesta compleja y variable del huésped, con mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios que pueden contribuir por un lado a la eliminación de la infección y la recuperación de los tejidos y por otro lado a la injuria de los órganos e infecciones secundarias; la respuesta va a depender del patógeno causal (carga y virulencia) y de las características genéticas y enfermedades coexistentes del huésped ^{3,4}.

A los cuestionamientos mencionados, se agrega el hecho de que en el “Simposio Merinoff, Foro Internacional de Sepsis”, se propuso una nueva definición, “sepsis es una afección potencialmente mortal que se produce cuando la respuesta del cuerpo a una infección ataca a sus propios tejidos y órganos”, y a la vez propone una definición molecular “las moléculas derivadas del huésped y productos extraños de la infección convergen sobre los mecanismos moleculares que producen una activación desequilibrada de la inmunidad innata. Las moléculas extrañas y endógenas interactúan con los receptores de reconocimiento de los patógenos expresados sobre o en las células del sistema inmune. La activación de los receptores de reconocimiento de los patógenos culmina en la liberación de mediadores inmunes que producen los signos y síntomas de la sepsis. ⁵

Recientemente, el Grupo de Trabajo de las Definiciones de Sepsis (Sepsis Definitions Task Force) ha publicado el consenso SEPSIS-3, ⁶ con las definiciones actualizadas de sepsis y shock séptico y dos reportes con evidencia para validar estas nuevas definiciones ^{7,8}.

El consenso define “sepsis” como “una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta disregulada del huésped a la infección” ⁶. Esta nueva definición implica una respuesta no homeostática del huésped a la infección e incluye el concepto de disfunción orgánica, lo cual implica severidad, necesidad de diagnóstico y manejo precoz y convierte en superfluo el término “sepsis severa”. El Grupo de Trabajo propone la puntuación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, por sus siglas en inglés), que incluye una serie de criterios clínicos, de laboratorio y de manejo, se asume que la puntuación SOFA basal es CERO, en pacientes sin disfunción orgánica pre-existente, mientras que, para definir los criterios clínicos que identifican los pacientes infectados con sepsis, el Grupo de Trabajo recomienda emplear un cambio en la puntuación SOFA inicial de 2 puntos o más para representar la

disfunción orgánica.

Otro concepto que introduce este consenso es el Qsofa (quick SOFA, por sus siglas en inglés) que puede servir para considerar una posible infección en pacientes en quienes no se ha diagnosticado infección previamente, no requiere pruebas de laboratorio, se puede realizar de manera rápida y se puede utilizar para el tamizaje de pacientes en quienes se sospecha un cuadro de sepsis probable. Se sugiere que los criterios qSOFA pueden ser utilizados de manera inmediata por los clínicos para evaluar la disfunción de órganos, iniciar o intensificar la terapia en su caso, y para considerar la derivación a la atención crítica o aumentar la frecuencia de seguimiento, si aún no lo han llevado a cabo este tipo de acciones.

El artículo de Seymour CW et al. ⁸ describe que dentro de las UCIs la validez predictiva de la mortalidad hospitalaria de la puntuación SOFA fue significativamente mejor que los criterios de SIRS y la puntuación del qSOFA, pero, este análisis se realizó en pacientes en los que se sospechaba infección. Este mismo artículo concluye que en pacientes fuera de la UCI, la validez predictiva de la puntuación qSOFA para la mortalidad hospitalaria fue estadísticamente mayor que los criterios de SIRS y la puntuación SOFA.

Epidemiología

La sepsis es la principal causa de muerte en pacientes críticamente enfermos en los Estados Unidos. En ese país la sepsis se desarrolla en 750.000 personas anualmente y más de 210.000 de ellos mueren ⁹. Recientes datos recogidos de 61.874 admisiones a 92 unidades de cuidado intensivo en Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte mostraron que la prevalencia de sepsis severa en las primeras 24 horas de admisión es de 27,7%, con una tasa de mortalidad global del 44,7%. Otro estudio refiere que de 1618 admisiones a unidades de cuidado intensivo en Escocia demostraron que el 46% de los pacientes desarrollaron sepsis severa durante su estadía en cuidados intensivos con muchos pacientes que progresaron a shock séptico. El shock séptico fue asociado a una mortalidad del 61,5% comparado con un 31,8% en pacientes con sepsis severa ($p > 0,0001$) por lo que se demuestra una relación directa entre el nivel de severidad y la mortalidad. El estudio además confirmó un elevado riesgo de mortalidad con un incrementado número de disfunciones orgánicas. La presencia de un órgano en falla fue asociado con tasas de mortalidad de 14% y 29% respectivamente, mientras que todos los pacientes con cinco o seis órganos en falla demostraron tasas de mortalidad del 90-100% ⁸. De todo ello debemos concluir que la sepsis severa y el shock séptico son entidades no solo altamente frecuentes en las unidades de cuidados intensivos en el mundo sino que constituyen per se un elevado riesgo de muerte en países desarrollados.

Bases moleculares y patogenia del shock séptico

Durante los años 70 Lewis Thomas popularizó la teoría de que la sepsis es más una incontrolada respuesta defensiva del huésped que un efecto directo

de los microorganismos 9. Tal planteamiento cobra fuerza hoy en día una vez que numerosas investigaciones ponen de manifiesto que un gran número de mediadores humorales y de productos celulares están involucrados en esta exagerada respuesta sistémica.

El sistema inmune innato es la primera línea de defensa contra la infección y es activado cuando un patógeno cruza las barreras de defensa naturales del huésped. Estas consisten en elementos solubles (vía alterna del sistema de complemento, proteínas de fase aguda, inmunoglobulinas y citoquinas) y elementos celulares (monocitos, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y células natural killer).

A. La Presentación del Antígeno y la Producción de Citoquinas: La detección de microorganismos invasores es mediada por una familia de receptores de reconocimiento expresados sobre la superficie de las células de inmunidad innata llamados Toll-Like-Receptors o TLR. Los TLRs son receptores de señalización transmembrana esenciales del sistema inmune innato de los mamíferos que alertan al hospedero de la presencia de un invasor microbiano y constan de un dominio extracelular y un dominio intracelular. La familia de receptores TLR consta de más de diez componentes descritos en el ser humano hasta la fecha, de los cuales, solo siete interactúan con modelos bacterianos. De ellos los más importantes son el TLR-4, el TLR-2, el TLR-5 y el TLR-9. Dichos receptores reconocen las estructuras llamadas modelos moleculares asociados a patógenos que incluyen endotoxinas (lipopolisacáridos), peptidoglicanos, ácido lipoteicoico, lipopeptidos, flagelinas y RNA viral.

Los lipopolisacáridos (LPS) liberados por las bacterias Gram negativas son transportados por una proteína denominada proteína de unión a lipopolisacárido (LBP). El receptor celular del complejo LPS-LBP es una molécula llamada CD-14, que es un antígeno de diferenciación presente en monocitos y macrófagos. Los complejos CD14-LPS liberan el LBP para permitir su unión al dominio extracelular del receptor de reconocimiento Toll-Like-Receptor 4 (TLR-4) 10. Existe una proteína secretada llamada MD-2 que es asociada con el dominio extracelular del TLR-4 la cual recientemente ha demostrado uniones directas al LPS independientemente del CD14 o LPS-LBP lo que sugiere un rol específico en el reconocimiento del LPS que contribuye a la modulación de la respuesta proinflamatoria de las células efectoras 11,12.

Las bacterias Gram positivas pueden causar sepsis por dos mecanismos. El primero de ellos por producción de exotoxinas que se unen a moléculas del MHC-II de células presentadoras de antígeno y a cadenas V β de receptores de células T las que a su vez activan un gran número de células T para producir cantidades masivas de citoquinas proinflamatorias (es el caso de enterotoxinas estafilococicas, toxina-1 del síndrome de shock tóxico y exotoxinas pirogénicas del estreptococo) y el segundo probablemente por estimulación de respuesta inmune innata a través de mecanismos similares a los identificados en la sepsis por Gram negativos como el que involucra a los Toll-Like-Receptors 2 (TLR-2) que han demostrado mediar respuestas celulares contra bacterias Gram positivas y sus estructuras celulares (peptidoglicano, lipoproteínas, ácido lipoteicoico y modulina fenol-soluble) 13

Por su parte el TLR-5 es el receptor para la flagelina bacteriana y el TLR-9 es

requerido para la activación celular por DNA bacteriano permitiendo su distinción del DNA humano.¹⁰

Cuando un receptor de reconocimiento se une a una de esas estructuras, activa varias vías de señalización intracelular resultando en la activación de factores de transcripción como el NF- κ B, la AP-1, el Fos y el Jun. De ellos tal vez el más estudiado es el NF- κ B el cual está compuesto de una familia de proteínas que regulan la transcripción de una variedad de citoquinas, quemoquinas, moléculas de adhesión y genes productores de enzimas involucrados en el SRIS, todos los cuales, se encargan de orquestar la respuesta inmune innata o adquirida contra patógenos invasores ^{11,14}.

Múltiples trabajos han permitido establecer que el factor de necrosis tumoral (TNF) es la citoquina responsable del inicio del shock séptico. Se describen dos tipos de TNF, el alfa (TNF α) o caquetina, que es producido por los macrófagos, y el beta (TNF β) o linfotoxina que es producida por los linfocitos T. Una vez liberado, el TNF α actúa sobre dos subtipos de receptores de alta afinidad presentes en la mayoría de las células mediando la producción de respuesta inflamatoria, fiebre, liberación de Vasodilatadores (óxido nítrico), disminución de la contractilidad miocárdica, síndrome de pérdida capilar y apoptosis, entre otras. Hoy en día se reconoce la presencia de un polimorfismo en el ADN en los genes de respuesta temprana (receptores del TNF, IL1, Fc γ y TLRs) que podría contribuir a un aumento del riesgo para desarrollar sepsis, DMO, shock séptico y un aumento de riesgo de muerte por shock séptico ^{10,15,14}.

Además de su efecto directo el TNF α es un inductor de la liberación de otras citoquinas como la IL1, IL2 y la IL6 que junto la IL12 y el F γ constituyen las denominadas citoquinas proinflamatorias. Aun cuando hasta hace poco tiempo se decía que la IL1 solo tenía un efecto potenciador de la injuria producida por el TNF hoy día se reconoce que tiene efectos similares a este condicionando una respuesta de tipo bifásica al haber un aumento inicial de los niveles de TNF seguido por un aumento posterior de IL1. Existe un sistema organizado de contraregulación dado por proteínas que inhiben la actividad de estas dos citoquinas, tales son la forma soluble del receptor de la membrana celular para el TNF α (STNF α R tipos I y II) y el antagonista del receptor de IL1; y un conjunto de citoquinas como la IL4, la IL10, la IL13 y el IF γ con efecto predominantemente antiinflamatorios. Así las células activadas TCD4 son programadas para secretar citoquinas con dos perfiles antagonistas: un perfil inflamatorio denominado "type 1 helper T-cell" (Th1) o un perfil antiinflamatorio denominado "type 2 helper T-cell" (Th2). Los factores que determinan cuando las células T-CD4 tienen una respuesta Th1 o Th2 son desconocidos pero pueden ser influenciados por el tipo de patógeno, el tamaño del inóculo bacteriano y el sitio de la infección. Por ejemplo las células mononucleares de pacientes quemados o traumatizados reducen los niveles de citoquinas tipo Th1 incrementando los niveles de citoquinas tipo Th2 como la IL4 e IL10 e inversiones de la respuesta Th2 mejora la supervivencia en pacientes con sepsis ⁷. La IL10 ha sido denominada la "citoquina desactivadora de los monocitos" pues esta elevada en plasma de pacientes con shock séptico y ha sido implicada en la inhibición de síntesis de citoquinas proinflamatorias, producción de óxido nítrico, expresión de varias moléculas de superficie, y el

fenómeno de tolerancia de endotoxinas. Además induce in vitro la regulación hacia la baja de expresión de superficie de HLA-DR de monocitos normales lo que se traduce clínicamente en una mayor susceptibilidad a infecciones secundarias y se correlaciona de manera inversa al grado de severidad de la sepsis 16.

B. La Vasodilatación: La regulación del tono vasomotor depende del adecuado equilibrio entre la contracción y relajación del músculo liso vascular. La vasoconstricción requiere el buen funcionamiento de los receptores de Angiotensina II y Norepinefrina ubicados en la superficie de la membrana celular, los que por medio de segundos mensajeros incrementan las concentraciones de calcio en el citosol. Este incremento del calcio resulta de la liberación desde los depósitos en el retículo sarcoplásmico y de la entrada a la célula a través de los canales de calcio voltaje dependientes. A altas concentraciones el calcio forma complejos con la calmodulina y este complejo activa una quinasa que fosforila las cadenas livianas de miosina. La fosforilación de la miosina permite la activación de una ATPasa de miosina por la actina lo que activa a su vez los filamentos de actina, un proceso que lleva a la contracción muscular. Contrariamente, vasodilatadores como el péptido natriurético auricular y el óxido nítrico activan una quinasa que por interacción con una fosfatasa de miosina desfosforila la miosina y entonces previene la contracción muscular.

Existen tres mecanismos implicados en el shock por vasodilatación: Activación de los canales de potasio sensibles a ATP (KATP) en la membrana plasmática del músculo liso vascular, activación de la forma inducible de óxido nítrico sintetasa y la deficiencia de la hormona Vasopresina.

1. Activación de los Canales de Potasio sensibles a ATP: El potencial de membrana del músculo liso vascular ejerce un rol crítico en la regulación del tono vasomotor. El potencial de reposo de membrana del músculo liso se encuentra en rangos de -30 a -60 mV. Un potencial más positivo (despolarización) abre los canales de calcio voltaje dependientes, incrementando el calcio citosólico e induciendo la vasoconstricción. Contrariamente la hiperpolarización cierra esos canales por lo que disminuye el calcio citosólico induciendo relajación.

En tal sentido concluimos que severas condiciones que comprometen la oxigenación y resultan en acidosis láctica probablemente activan los KATP en el musculo liso vascular causando shock por vasodilatación. 17

2. Activación de la Óxido Nítrico Sintetasa: El óxido nítrico es sintetizado a partir de la Larginina, dando como resultado óxido nítrico y L-citrulina. Las células endoteliales, algunas neuronas, el endocardio, el miocardio y las plaquetas tienen una óxido nítrico sintetasa constitutiva, calciodependiente, calmodulina dependiente responsable de la síntesis del óxido nítrico encargado de mantener el tono vascular.

Existe un segundo tipo de óxido nítrico sintetasa que es inducible en una amplia variedad de células en respuesta a la exposición a endotoxinas y citoquinas en especial el $TNF\alpha$, $IL1\beta$, $IL6$ e $IF\gamma$ y adenosina. Tanto en el shock séptico como en el shock hemorrágico tardío no controlado, la producción de

óxido nítrico se ve incrementada a consecuencia de la expresión aumentada de óxido nítrico sintetasa inducible.

La acción vasodilatadora del óxido nítrico es mediada por la activación de fosfatasa de las cadenas livianas de miosina vía guanosinmonofosfato cíclica (CGMP), no obstante este también puede causar vasodilatación por activación de los KATP de la membrana.

De particular interés es el canal de potasio que es sensible al calcio citosólico (KCa) ya que bajo condiciones normales una de las funciones de este canal es hacer a la célula indiferente a los efectos de los vasoconstrictores lo que es una característica de todos los tipos de shock por vasodilatación. El incremento de en el calcio citosólico del músculo liso vascular que es inducido por los vasoconstrictores (por ejemplo Norepinefrina y Angiotensina II) abre los KCa. La apertura de los KCa hiperpolarizan la membrana plasmática previniendo la vasoconstricción. El óxido nítrico puede activar los KCa por dos mecanismos: por nitrosilación directa del canal y por activación de una protein-kinasa dependiente del CGMP. 10,17

3. La Deficiencia de Vasopresina: Oliver y Scafer en 1895 fueron los primeros en observar el efecto vasopresor del extracto de pituitaria y en 1913 Farini en Italia y von den Velden en Alemania fueron los primeros en tratar satisfactoriamente a pacientes con diabetes insípida con extracto de neurohipófisis. La vasopresina también conocida como hormona antidiurética (ADH) es un nonapéptido sintetizado como una prohormona en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo por neuronas magnocelulares de donde migra a través del tracto supraóptico hipofisiario a los axones terminales de las neuronas magnocelulares localizados en la pars nerviosa de la pituitaria posterior donde es almacenada en gránulos. Solo un 10-20% del total de la hormona esta lista para ser liberada. Una vez descargada a la circulación la vasopresina continua siendo secretada en respuesta a un apropiado estímulo (regulación osmótica, hipovolémica, hormonal y metabólica) pero disminuyendo dramáticamente su velocidad de liberación. Esta hormona media el fenómeno de vasoconstricción actuando a nivel de los receptores V1a activando el músculo liso vascular a través del bloqueo de los receptores KATP de manera dosis dependiente un efecto que puede restaurar el tono vascular en pacientes con shock séptico. Además se ha descrito que esta hormona mejora la sensibilidad de la vasculatura a otros agentes presores como la Norepinefrina 18.

Otros mecanismos señalados incluyen la disminución de la estimulación para su liberación por deterioro de los reflejos autonómicos, inhibición tónica por los receptores atriales e inhibición de la liberación de Vasopresina por el óxido nítrico y Norepinefrina liberados en la sepsis 17,18.

La corrección de las bajas concentraciones de Vasopresina en el shock por vasodilatación a dosis capaces de emular concentraciones similares a aquellas encontradas en la hipotensión aguda incrementa significativamente la presión arterial (aproximadamente en 25-50mmHg). Tales respuestas presoras a la Vasopresina ocurren en pacientes con shock séptico o shock hemorrágico que no responde al tratamiento con expansión de volumen ni catecolaminas 19,20,21, además la Vasopresina tiene una acción vasopresora en pacientes con arresto cardiaco que es refractario a resucitación cardiopulmonar 17.

C. La Fuga Capilar: Estudios experimentales y clínicos sugieren que el encharcamiento venoso en el lecho esplácnico y en otros lechos regionales, asociado a un aumento de la presión capilar, determinan un aumento de la permeabilidad endotelial que facilita la trasudación de fluidos hacia el intersticio con la formación del edema intersticial. El aumento generalizado en la permeabilidad microvascular es particularmente prominente en áreas de infección localizadas como el peritoneo durante la peritonitis, determinando el desplazamiento extravascular de grandes volúmenes de agua y proteínas plasmáticas. Esto último lleva a una disminución de la presión coloidosmótica lo que a su vez contribuye a agravar el aumento de la permeabilidad y la llamada fuga del líquido intravascular desde los capilares o “fuga capilar” elemento crucial en la disminución del volumen efectivo circulante. 10

D. Alteraciones de la coagulación: Es reconocido que la sepsis aguda involucra una compleja interacción entre el sistema de coagulación y la respuesta inflamatoria que puede resultar en disfunción orgánica. La molécula que puede ser considerada el centro de esos efectos es la trombina. En adición a su bien conocido efecto procoagulante, la trombina puede tener efectos anticoagulantes a través de la activación de la proteína C e inducción de la prostaciclina. La trombina también puede causar proliferación celular e inflamación a través de la inducción de moléculas de adhesión y activación del factor activador de las plaquetas 22.

Los agentes infecciosos y las citoquinas inflamatorias como el $\text{TNF}\alpha$ e IL1 pueden activar la cascada de la coagulación estimulando la liberación de factor tisular de los monocitos y el endotelio.

La presencia del factor tisular lleva a la formación de trombina y del coagulo de fibrina.

Las citoquinas y la trombina pueden a su vez deteriorar el potencial fibrinolítico endógeno por estimulación de la liberación del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) desde las plaquetas y el endotelio, el cual, es un potente inhibidor del activador del plasminógeno tisular, que a su vez es la vía endógena de la lisis del coagulo de fibrina. La trombina es capaz de estimular múltiples vías inflamatorias y suprimir el sistema fibrinolítico endógeno por activación del Inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (IFAT). La unión de la trombina a la trombomodulina sobre las células endoteliales lleva a la activación de la proteína C. La injuria endotelial por la inflamación resulta en una disminución de los niveles de trombomodulina. Al final la respuesta del hospedero a la infección puede resultar en una injuria endovascular difusa, trombosis que lleva a obstrucción microvascular que reduce el número de capilares disponibles para el intercambio gaseoso y de allí a isquemia de órganos, disfunción multiorgánica y muerte.

La proteína C activada puede intervenir en múltiples puntos durante la respuesta sistémica a la infección:

1. Ejerciendo un efecto antitrombótico por inactivación de los factores V y VIII
2. Efecto antiinflamatorio por inhibición de la producción de citoquinas ($\text{TNF}\alpha$, IL1 , IL6)
3. Limitando el “rolling” de monocitos y neutrófilos sobre el endotelio lesionado por las selectinas ligadoras.

4. Incrementando la respuesta fibrinolítica por inhibición del PAI-1. 22. Estudios recientes en donde usan proteína C activada exógena en sepsis esta redujo el riesgo de muerte en un 6,1% lo que hoy en día ha justificado su uso en dicha patología 23.

E. La Insuficiencia Adrenal Relativa: El cortisol es el principal corticoesteroide secretado de la corteza adrenal en el ser humano. En sujetos sanos no estresados el cortisol es secretado de acuerdo a un patrón diurno bajo la influencia de la corticotropina liberada por la hipófisis. La corticotropina a su vez es liberada por influencia de la hormona liberadora de la corticotropina hipotalámica y ambas hormonas son objeto de un control de retroalimentación negativo por el mismo cortisol. El cortisol circulante está ligado a la proteína de unión al corticoesteroide, con menos de un 10% en forma libre biodisponible. Durante infecciones severas, trauma, quemaduras, enfermedad o cirugía, hay un incremento en la producción de cortisol mucho más de seis veces en relación proporcional a la severidad de la enfermedad.

Durante enfermedades críticas los niveles de globulina de unión al corticoesteroide disminuye rápidamente lo que lleva a elevados niveles de corticoesteroide libre circulante. Niveles de cortisol pueden además estar elevados en los sitios de inflamación debido a la escisión de la globulina de unión al corticoesteroide por la elastasa de neutrófilos, un efecto que libera cortisol. Además aumentos moderados de las citoquinas inflamatorias pueden incrementar los niveles de cortisol tisular a través de cambios en el metabolismo del cortisol periférico y puede incrementar la afinidad de los receptores de glucocorticoides por el cortisol. Todos estos cambios parecieran ser un mecanismo adaptativo que regula la respuesta inflamatoria. No obstante durante enfermedad severa muchos factores pueden empeorar la respuesta normal al corticoesteroide como lo son las condiciones pre-existentes que afectan el eje hipotálamohipofisiario adrenal, hemorragia adrenal de pacientes con septicemia y coagulopatía subyacente, extensión de tumores e infección propia de la glándula.

Fisiopatología

Como ya hemos mencionado los procesos patológicos que llevan a shock séptico tienen sus bases en primera instancia en la vasodilatación, la reducción del volumen efectivo circulante y posteriormente en una disminución de la contractilidad miocárdica. La vasodilatación arterial origina una caída de la resistencia vascular sistémica por lo que hay una caída de la tensión arterial a menos que el gasto cardíaco aumente proporcionalmente en forma compensatoria. Esta situación es la que ocurre en fases iniciales de la sepsis cuando en sujetos con una reserva cardíaca adecuada la función cardiovascular es normal. Esta situación es la que el gasto cardíaco aumenta ante la vasodilatación se expresa clínicamente en un aumento en la amplitud del pulso lo que caracteriza el estado hiperdinámico. La hipotensión obviamente aparece cuando el gasto cardíaco no se mantiene en un nivel adecuado en presencia de resistencia vascular sistémica baja, lo cual es característico de fases tardías, en las que se presentan grandes pérdidas de volumen efectivo circulante, vasodilatación excesiva y sostenida o una

insuficiente reserva miocárdica 24, 25

Aun cuando en las primeras fases del shock séptico ocurre depresión de la contractilidad miocárdica, esta no reviste importancia hemodinámica por los mecanismos compensadores que aumentan el gasto cardiaco, no obstante en fases tardías esta se hace más notoria llevando a hipotensión que afecta otros órganos a distancia como cerebro, riñón e hígado entre otros. Según recientes revisiones no hay evidencia de daño al miocito cardiaco en pacientes con sepsis que hacen depresión miocárdica. Algunos autores se atreven a especular acerca de que la disfunción orgánica en pacientes con sepsis pudiera ser explicada por un mecanismo de “hibernación celular” o “aturdimiento celular” como el descrito durante la isquemia miocárdica. Presumiblemente la sepsis activa mecanismos de defensa que reducen los procesos celulares a estados funcionales netamente básicos 15.

Aun cuando la presión sanguínea y el gasto cardiaco sean aceptables desde el punto de vista clínico, existen razones para creer que la distribución sistémica del flujo sanguíneo es anormal y que la utilización de sustratos energéticos y oxígeno está afectada por la vasodilatación sistémica con daño de la capacidad microvascular para distribuir el flujo sanguíneo de manera óptima. Esto hace que la sangre arterial oxigenada pase a los tejidos que no requieren este flujo sanguíneo para mantener su metabolismo (“flujo sanguíneo no nutriente”), al mismo tiempo, otros tejidos reciben un flujo sanguíneo nutriente insuficiente para sostener el metabolismo aeróbico. Esto se manifiesta clínicamente por un gasto cardiaco (GC) alto con aporte de sangre oxigenada (DO₂) mayor del normal, menor consumo de oxígeno desde la microcirculación (VO₂) en presencia de una tensión venosa de oxígeno alta (CvO₂) indicativa de la baja extracción de oxígeno (EO₂) junto con evidencia clínica de hipoperfusión en algunos sistemas y acidosis láctica sistémica, la cual, a su vez es secundaria a una alteración del metabolismo del piruvato. Estos trastornos de flujo microvascular se han asociado a un peor pronóstico 24, 25, 26,27.

FACTORES DE RIESGO Y MANIFESTACIONES CLINICAS

Los factores que son potencialmente responsables del aumento de la incidencia de sepsis y de shock séptico quedan reflejados en la tabla II. La existencia de alguno de estos factores junto con las manifestaciones clínicas permite el diagnóstico de sepsis, de tal modo que permita instaurar un tratamiento antibiótico precoz, lo cual ha demostrado disminuir la aparición del shock y la mortalidad asociada a sepsis.

La sepsis evoluciona con frecuencia a la disfunción multiorgánica. El riesgo de muerte aumenta un 15 – 20% por cada órgano disfuncionante y así, una media de dos órganos fallando durante una sepsis severa se asocia a una mortalidad del 30 al 40%. Las disfunciones orgánicas más comunes son las siguientes:

1. DISFUNCION TERMORREGULADORA

Caracterizada por la presencia de hipertermia o hipotermia, apareciendo ésta última especialmente en caso de edades extremas, sepsis profunda o enfermedad debilitante subyacente.

2. DISFUNCION RESPIRATORIA

La sepsis se detecta casi siempre por la aparición de taquipnea o hiperventilación e hipoxemia. La sepsis provoca demandas extremas a los pulmones, requiriendo un volumen minuto alto precisamente en un momento en el que la compliance del sistema respiratorio está disminuida y la resistencia en la vía aérea aumentada por broncoconstricción, dificultándose la eficacia de la musculatura respiratoria. Casi el 85% de los pacientes necesitan ventilación mecánica de 7 a 14 días y más de la mitad desarrollan lesión pulmonar aguda moderada o severa (síndrome de distress respiratorio del adulto), detectándose en la radiografía de tórax infiltrados alveolares intersticiales reflejando la existencia de edema pulmonar por aumento de la permeabilidad alveolocapilar, produciéndose hipoxemia marcada.

3. DISFUNCION CARDIOVASCULAR

Aparece hiperdinamia (taquicardia e hipotensión), con mala distribución del flujo sanguíneo a los diferentes órganos (shock distributivo). Aunque el gasto cardíaco puede aumentar inicialmente, pronto aparece una depresión miocárdica con disfunción ventricular izquierda, pudiendo añadirse un componente cardiogénico al edema pulmonar. Por otro lado, la hipoxemia origina una respuesta refleja en forma de vasoconstricción (vasoconstricción pulmonar hipóxica), dando lugar a hipertensión pulmonar con disfunción ventricular derecha por incremento de su postcarga.

4. DISFUNCION METABOLICA

La situación de shock se produce por un inadecuado aporte del sustrato metabólico, especialmente del oxígeno, o por un uso inadecuado del mismo (disminución de la extracción tisular de oxígeno), resultando una acidosis láctica. En un primer momento el consumo de oxígeno tisular es normal o está aumentado en dependencia del aporte, para luego estar disminuido. Otras alteraciones metabólicas encontradas en la sepsis son: hiperglucemia (fase precoz), hipoglucemia (fase tardía), hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipokalemia, hiponatremia e hipocalcemia.

5. DISFUNCION RENAL

Es común la oliguria transitoria, en relación a la hipotensión. Sin embargo, el restablecimiento del flujo urinario optimizando la volemia y normalizando la presión arterial no previene la aparición de necrosis tubular aguda y fracaso renal. Menos del 5% de pacientes con fallo renal requieren diálisis.

6. DISFUNCION GASTROINTESTINAL

Es frecuente la existencia de íleo, que dura típicamente uno ó más días a pesar de haber corregido la hipoperfusión tisular, con disminución del pH gastrointestinal, y hemorragia digestiva por lesiones de stress.

7. DISFUNCION HEPATICA

En pacientes con función hepática normal previamente, son comunes las elevaciones de bilirrubina y de los niveles séricos de aminotransferasas, aunque no es frecuente el fallo hepático severo.

8. DISFUNCION HEMATOLOGICA

Aparece leucocitosis, leucopenia o desviación izquierda, trombocitopenia o coagulopatía subclínica con alargamientos moderados bien del INR, bien del TPTA. La coagulación intravascular diseminada no es frecuente, aunque la sepsis severa si es común que curse con ella. La activación masiva del sistema de la coagulación puede ocasionar la producción y depósito de fibrina, dando lugar a trombosis microvascular en varios órganos, contribuyendo así a la aparición del fracaso multiorgánico. Esta situación origina una depleción de los factores de coagulación y de las plaquetas, incrementando paradójicamente el riesgo de hemorragia.

9. DISFUNCION NEUROMUSCULAR Y DEL SNC

A lo largo de la evolución de la sepsis existe riesgo para el desarrollo del síndrome de debilidad neuromuscular prolongada (polineuropatía del enfermo crítico) por degeneración axonal. Son comunes las alteraciones del estado mental en forma de confusión, desorientación, letargia, agitación, obnubilación e incluso coma.

10. PARTICULARIDADES EN EL ANCIANO

En los pacientes de edad avanzada las manifestaciones pueden cambiar algo. Con frecuencia no hay fiebre sino hipotermia por la existencia previa de una disfunción termorreguladora, las manifestaciones neurológicas son muy frecuentes y las disfunciones aparecen en órganos anteriormente disfuncionantes. En comparación con los pacientes más jóvenes, los ancianos sépticos tienden a desarrollar más shock y MODS, acompañándose de una mayor mortalidad. 28,29

DIAGNÓSTICO

1. CLINICO

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, ya comentado (fiebre o hipotermia, obnubilación, hiperventilación, piel roja y caliente, e hipotensión). Es posible que los pacientes ancianos, los debilitados o los inmunosuprimidos no manifiesten las características obvias de una infección localizada, puesto que en ellos los mecanismos inflamatorios están disminuidos, y la incapacidad de formar pus hace que sea difícil demostrar el origen de la sepsis o que no presenten fiebre.

También es probable que las personas con mala función cardiaca o hipovolemia experimenten hipotensión más grave inducida por la sepsis, y piel fría, similar a la que se observa en el shock cardiogénico o hipovolémico. También se produce oliguria y obnubilación, manifestaciones no específicas de sepsis, a menos que la obnubilación o la confusión precedan al inicio de la hipotensión grave.

2. DATOS DE LABORATORIO

Los estudios básicos de laboratorio son útiles para sugerir un cuadro séptico como causa del estado de shock. Se practicará obligatoriamente un hemograma, función renal, ionograma, oximetría arterial y equilibrio ácido-base, estudio de la coagulación, sedimento de orina, y cualquier otra determinación

analítica que la clínica del paciente requiera.

La leucocitosis y desviación izquierda son casi constantes; cuando la cifra leucocitaria es baja, casi todos los leucocitos periféricos son formas jóvenes o inmaduras, en pacientes sépticos que no reciben tratamiento citotóxico previo.

La trombopenia es frecuente, Incluso cuando no hay hiperventilación clínica evidente, los gases sanguíneos arteriales con frecuencia demuestran alcalosis respiratoria, a veces con ligera hipoxemia. También es frecuente la acidosis metabólica, con ascenso de la concentración de lactato, antes de la reanimación adecuada, con alcalosis respiratoria para intentar compensar dicha acidosis.

Procalcitonina

Estudios recientes han propuesto a la procalcitonina como guía en la terapia antibiótica.⁶⁹ La procalcitonina (PCT), una prohormona de la calcitonina producida por la tiroides, con un rol fisiológico desconocido, de la cual se ha sugerido que podría ser un mediador que incrementa y/o mantiene la respuesta inflamatoria como la hacen la IL-6 y IL-8 y que integra la respuesta del huésped. Sus valores normales se encuentran debajo de 0.1 ng/ml.^{71,72} Un campo nuevo de investigación, es la utilización de los valores de PCT para la evaluación del comienzo, duración, y precisión del tratamiento antibiótico empleado. Este nuevo uso de la procalcitonina, continúa bajo el escrutinio clínico, por lo que los resultados no son concluyentes. A pesar de esto, el interés en el tema continúa y continuará latente porque de comprobarse, la evaluación del correcto esquema antibiótico sería más rápido y eficaz, la exposición a los antibióticos considerablemente menor y posiblemente, disminuirá el riesgo creciente de la resistencia bacteriana a los antibióticos.

Con los resultados de este estudio descritos anteriormente y su relación con el tratamiento antibiótico empleado (adecuado o no) se comprobó, la importancia de la cinética de la procalcitonina dentro de las primeras 48 horas de inicio del tratamiento y además, su poder pronóstico respecto a la mortalidad. Los pacientes cuyos valores de PCT a las 48 horas disminuyeron más o igual al 30% del valor inicial, en la mayoría se empleó el tratamiento adecuado para su etiología y una menor tasa de mortalidad; mientras que los pacientes con valores de PCT que aumentaron por encima de 0.25ng/mL o disminuyeron menos del 30%, se comprobó posteriormente con los resultados de cultivos y antibiogramas haber recibido tratamientos inadecuados y por ende, una mayor tasa de mortalidad. En otro estudio, Charles et al.¹⁶ no hallaron que la supervivencia estuviera influenciada por la propiedad del tratamiento antibiótico empírico.

En este caso, a muchos de los pacientes se les modificó sus terapias tempranamente (<48 horas) debido al curso indeseable de la PCT y en otros se obtuvo los resultados microbiológicos también antes del segundo día.

Algunos estudios prospectivos encontraron que con el uso de la procalcitonina disminuyó la exposición y duración de la terapia antibiótica en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior ^{73,74}. Otros estudios, en pacientes con neumonía de distintas etiologías, concluyeron que un descenso de la procalcitonina por debajo de 0.25 ng/mL o más del 90% del valor inicial puede sugerir la suspensión del tratamiento antibiótico.

El uso de la PCT para evitar el inicio de la antibióticoterapia y la reducción del tratamiento ha sido ampliamente estudiado en el ámbito no crítico. Schuetz et

al.20 y Burkhardt et al.21 realizaron ambos grandes ensayos clínicos randomizados bien diseñados en el que probaron el uso de la PCT y reportaron la disminución del uso antibiótico sin aumento de complicaciones en las infecciones de las vías respiratorias inferiores. Similares resultados se reportaron en estudios en pacientes con exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹⁸ y la neumonía adquirida en la comunidad.⁷⁶

Nobre et al.⁸ realizaron un estudio randomizado en el que compararon la terapia guiada por PCT versus terapias y guías usuales en pacientes con sepsis severa o shock séptico. Los resultados demostraron una reducción significativa en la duración de la antibiótico terapia en los pacientes guiados por PCT (6 días vs. 12.5 días), además se redujo la estadía en la unidad de cuidados intensivos en el mismo grupo de pacientes. En otros grupos similares de pacientes se encontraron los hallazgos concordantes. Hochreiter et al.²², en 110 pacientes en unidades de cuidados intensivos quirúrgicas, con alta sospecha o confirmación de infección, el grupo guiado por PCT recibió un curso antibiótico más corto (5.9 vs. 7.9 días). Así mismo, en 101 pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica, el grupo PCT redujo su exposición antibiótica en un 27%.

Un estudio importante, es el ensayo PRORATA²⁴. En él participaron ocho unidades de cuidados intensivos francesas y se evaluó la terapia guiada por PCT comparada con las guías tradicionales en pacientes con sospecha de sepsis bacteriana. Como resultado, reportaron de manera significativa que los pacientes del grupo PCT estuvieron más días libre de antibióticos y menor cantidad de días con tratamiento antibiótico que los del grupo con guías tradicionales (14.3 vs 11.6 días; 10.3 vs. 13.3 días, respectivamente). En otra investigación que incluyó 180 pacientes, los tratamientos empíricos apropiados estaban asociados a reducciones significantes de la PCT entre las 48 y 72 horas.⁷⁶

En contraste, en un estudio observacional más pequeño Venkatesh et al.⁹ encontraron que los pacientes críticos con cultivos positivos de sepsis, los niveles PCT permanecieron elevados durante el curso antibiótico sólo disminuyendo en los días 10 y 14.

Algunas limitaciones de este estudio deben ser mencionadas. Primero, la cantidad limitada de pacientes incluidos en este estudio pudo haber introducido un sesgo en nuestros resultados. Segundo, muchos datos de los pacientes no pudieron ser recolectados pues no se encontraban en las historias clínicas de manera consistente como la puntuación SOFA o APACHE para comparar la gravedad de los pacientes en ambos grupos. Otro dato importante no reportado en este estudio fueron los valores de creatinina, que según Amour et al. Al 25 pueden ser responsables de la diferencia entre la mortalidad de los pacientes en ambos grupos.

3. ETIOLOGICO

Es muy importante efectuar el diagnóstico microbiológico del agente infectante, pues ello nos permitirá a posteriori adaptar la pauta antibiótica empírica que inicialmente se adopte. Para ello se efectuarán un mínimo de dos hemocultivos, un urocultivo y cultivo de esputo y/o de cualquier otra secreción o producto biológico del paciente que pueda estar infectado. La búsqueda de posibles focos como origen de sepsis obligará a efectuar una radiología de tórax y abdomen, ecografía abdominal o tomografía axial computarizada, punción

lumbar u otra exploración pertinente, según la clínica del paciente. La ecografía abdominal puede ser de gran utilidad para localizar colecciones o para demostrar dilatación y/u obstrucción de vísceras huecas, como colédoco y uréter.

Proteína C reactiva (PCR)

La proteína C reactiva es una proteína plasmática con estructura pentamérica, sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de daño tisular. Los responsables de su inducción son la interleucina 6, IL 1 β , TNF α y el interferón gamma, producido por monocitos y macrófagos de la zona inflamada.

La PCR como muchas proteínas de fase aguda, se encuentran normalmente en niveles séricos menores de 10mg/l. Frente al estímulo inflamatorio los valores aumentan en las primeras 4 a 6 horas, se dobla el valor cada 8 horas y alcanza el pico máximo a las 36-50 horas.

Se detectan niveles elevados de PCR en la mayoría de las infecciones invasivas, por gram positivos y gram negativos, así como las infecciones fúngicas sistémicas producen gran incremento, incluso en pacientes inmunodeficientes.

En contraste la PCR es baja en las infecciones víricas agudas, sin embargo hay excepciones: las infecciones no complicadas por adenovirus, virus del sarampión, virus de la parotiditis, virus de la influenza.

Las infecciones crónicas como la tuberculosis o la lepra pueden estar ligeramente elevadas. 77

Niveles altos de PCR orientan hacia la existencia de una infección sistémica, grave y/o bacteriana en lugar de viral o inflamatoria, por lo que son de utilidad para el manejo y control evolutivo de dichos cuadros. Niveles de PCR > 20 mg/l y PCT > 2 ng/ml en pacientes con clínica compatible con sepsis grave y leucocitosis y/o leucopenia orientarían a un origen bacteriano en lugar de viral. Niveles de PCR < 8 mg/l y PCT < 0,5 ng/ml se asocian a una probabilidad de bacteriemia-sepsis por debajo del 1-2% (salvo en pacientes con hepatopatía). Hoy en día la PCT está considerada como el marcador más específico y precoz, aunque existen otros marcadores en fase de estudio muy prometedores como la IL-8 o el factor soluble TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells).

Hemocultivo

La recomendación es extraer 2-3 sets (1 set = 1 botella aeróbica + 1 botella anaeróbica) por episodio bacteriémico antes del tratamiento antibiótico. Se recomienda su realización con temperatura > 38° o < 36°C, pero también en cualquier otra situación a criterio del facultativo. Se deben extraer de sitios distintos, en condiciones de asepsia (limpiando la piel y los tapones de las botellas con alcohol de 70°, aplicando alcohol iodado sobre la piel 1-2 min y si es posible sin volver a palpar la zona de punción) y evitando obtenerlos de la vía periférica. La cantidad recomendada de sangre es de 10 ml por botella. El tiempo recomendado entre las extracciones de los sets varía de 15 min a 2 horas, aunque en situaciones de sepsis se puede reducir a 5-10 min.

Muestras microbiológicas en función del foco

Foco respiratorio. Sangre (hemocultivo, serología frente a bacterias atípicas y virus), esputo (cultivo, considerar la tinción de gram), líquido pleural (tinción de Gram y cultivo), se recomiendan las determinaciones antigénicas en orina de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*.

Foco abdominal. Sangre (hemocultivo), considerar la prueba de imagen para descartar colecciones abdominales y para valorar la viabilidad técnica de drenajes percutáneos. Material purulento obtenido por punción o en el lecho quirúrgico (tinción de Gram y cultivo).

Foco urológico. Sangre (hemocultivo), orina espontánea u obtenida mediante sondaje o talla suprapúbica (urocultivo), material purulento obtenido mediante manipulación urológica interna o externa (tinción de Gram y cultivo).

Foco piel y partes blandas. Sangre (hemocultivo), muestras de tejido (Gram y cultivo). Se enviará al laboratorio de microbiología preferentemente la aspiración de secreciones frescas de la úlcera, herida o biopsia del fondo de la misma. El rendimiento de la torunda estéril o la punción-aspiración de 1 cc de suero fisiológico estéril son muy bajos.

Foco dispositivos intravasculares. Sangre (hemocultivo). Se recomienda hemocultivo extraído simultáneamente del extremo del catéter y de otra localización. Diferencias superiores a 2 horas entre el tiempo de crecimiento del hemocultivo obtenido del catéter sugieren infección relacionada con el mismo. Se enviarán además a microbiología los 5 últimos cm del catéter extraído (cultivo).

Foco sistema nervioso central. Sangre (hemocultivo), líquido cefalorraquídeo (LCR) (tinción de Gram, determinación antigénica y cultivo), material obtenido mediante punción percutánea o cirugía estereotáxica de un absceso cerebral en caso de drenaje del mismo (tinción de Gram, Ziehl y cultivo). Podría ser útil la determinación serológica frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en paciente con absceso cerebral de causa desconocida.

4. HEMODINAMICO

Deben adoptarse rápidamente y de forma simultánea, una serie de medidas encaminadas a diagnosticar etiológicamente al paciente, mientras se mantiene la hemodinámica, pero lo cual nos será de gran utilidad la colocación de un catéter en arteria pulmonar (Swan- Ganz): siendo lo característico del shock séptico: un estado hiperdinámico con índice cardiaco elevados de 3.5 – 7 L/min.m² después de corregir la hipovolemia, indicada por una presión en cuña de la arteria pulmonar mayor de 10mmHg ; con una disminución de las resistencias vasculares sistémicas que conducen a hipotensión (PAS < 90 mmHg) a pesar de un índice cardiaco normal ó por encima de lo normal, FC elevada, con un índice de trabajo ventricular tanto izquierdo como derecho disminuidos, que no aumenta a pesar de aumentar la precarga como ocurre en otros pacientes críticos no sépticos o bien sépticos pero en shock; con un consumo de oxígeno normal o reducido incluso en presencia de una aporte de

oxígeno aumentado, con índice de extracción de oxígeno disminuido, una diferencia arteriovenosa de oxígeno disminuida, con una saturación venosa mixta elevada.

Otras enfermedades con desviación de la sangre arterial a la circulación venosa también producen estos patrones; incluyen fístulas arteriovenosas, cortocircuitos intracardiacos de izquierda a derecha por defectos en el tabique interauricular o interventricular y enfermedad ósea de Paget. Los pacientes con hipotensión atribuible a múltiples causas pueden presentar un patrón hemodinámico que no es típico de ninguna alteración en particular. La circunstancia más común es el compromiso grave de la función cardíaca relacionado con la sepsis. En estos casos la RVS es baja o sólo menor a la esperada en un paciente con disfunción cardíaca. Sin embargo, el gasto cardíaco no es tan alto como podría encontrarse en un shock séptico, ni tan bajo como se observaría en un shock cardiogénico.^{30,31,32}

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS

Fiebre (> 38,3°C)

Hipotermia (temperatura base < 36°C)

Frecuencia cardíaca > 90/min o más de dos sd por encima del valor normal según la edad

Estado mental alterado

Edema importante o equilibrio positivo de fluidos (> 20 mL/kg ml/kg durante más de 24h)

Hiperglicemia (glucosa en plasma > 140 mg/dL) en ausencia de diabetes.

Variables inflamatorias

Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos [WBC] > 12 000 μL^{-1})

Leucopenia (recuento de glóbulos blancos [WBC] < 4 000 μL^{-1})

Recuento de blancos con más del 10% de formas inmaduras

Proteína C reactiva en plasma superior a dos desviaciones por encima del valor normal

Procalcitonina en plasma superior a dos desviaciones por encima del valor normal

Variables hemodinámicas

Presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg, PAM < 70 mm Hg o una disminución de la PAS > 40 mm Hg en adultos o inferior a dos desviaciones standard por debajo de lo normal según la edad)

Variables de disfunción orgánica

Hipoxemia arterial ($\text{Pao}_2/\text{FIO}_2 < 300$)

Oliguria aguda (diuresis < 0,5 ml/kg/h durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos)

Aumento de creatinina > 0,5 mg/dL.

Anomalías en la coagulación (Tiempo de protrombina > 1,5 o TTPK > 60 s)

Íleo (ausencia de ruidos hidroaereos)

Trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100 000 μL^{-1})

Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma > 4 mg/dL)

VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR

Hiperlactacidemia (> 1 mmol/L)

Reducción en llenado capilar. 33

Manejo

1. Resucitación inicial

La resucitación del paciente con sepsis grave que presenta shock séptico, hipotensión o hipoperfusión (acidosis láctica) es una emergencia a corregir con plazos cortos y definidos: debe iniciarse de inmediato aunque el enfermo no esté ingresado en UCI, y

COMPLETARSE EN LAS SEIS PRIMERAS HORAS desde el diagnóstico de sospecha, por medio de un protocolo de actuación dirigido a alcanzar los siguientes objetivos: una presión venosa central entre 8 y 12 mmHg (entre 12 y 15 mmHg en pacientes en ventilación mecánica o con aumento de la presión intraabdominal), una presión arterial media superior a 65 mmHg, una diuresis superior a 0,5ml/kg/hora, y una saturación venosa central o venosa mixta de oxígeno superior a 70%. Si no se consiguen dichos objetivos a pesar de alcanzarse el rango de presión venosa central mediante la fluidoterapia, se debe transfundir para mantener un hematocrito superior al 30% (hemoglobina superior a 10 gr/dl), si es inferior a esta cifra, y/o administrar dobutamina si con el hematocrito en dicho rango la saturación venosa central o venosa mixta de oxígeno sigue siendo inferior al 70%. Para mantener la presión arterial durante la fase inicial puede ser necesario asociar noradrenalina durante la administración de líquidos.

No hay pruebas de la superioridad de cristaloides o coloides. El ritmo de infusión debe ser rápido: 20-30 ml/kg de cristaloides en los primeros 30 min. (1.500-2.000 ml para sujetos de 70 kg) si hay hipotensión, 500 ml de cristaloides cada 30 min. después; típicamente, el paciente con shock séptico requerirá alrededor de 5 L de cristaloides en las primeras seis horas, y una proporción importante precisan noradrenalina, transfusión o dobutamina con este esquema terapéutico.

Estas recomendaciones reciben un grado B, y se basan enteramente en el estudio de Rivers, que tiene las siguientes limitaciones: 1) se trata de un estudio realizado en un solo centro, con un escaso número de pacientes, y debería ser obligado en dichas circunstancias intentar replicarlo; 2) las intervenciones no se realizaron a ciegas, lo que introduce la posibilidad de sesgos; y 3) en el estudio no se aplicó una medida terapéutica única, sino un protocolo que incluyó diversas medidas diagnósticas y terapéuticas, lo que no demuestra que cada una de dichas medidas sea eficaz. En estas condiciones, recomendar la adopción en bloque de todas ellas, resulta arriesgado. De hecho, muchas de las medidas individuales empleadas son de utilidad y eficacia dudosas.

Así, se han criticado el valor de la presión venosa central como indicador de la precarga en el enfermo crítico, la recomendación de monitorizar la saturación venosa central de oxígeno y la de mantener el hematocrito por encima del 30%.

Los autores de las guías asumen que la saturación venosa central de oxígeno (de vena cava superior) y la saturación venosa mixta de oxígeno (de arteria pulmonar) son equivalentes, lo que no es cierto (Reinhart et al. 2004).

- Analizando el estudio de Rivers et al⁹ se observa que la administración de líquidos fue superior en el grupo optimizado (+ 1,5 l de media). Por tanto, una rápida e intensa administración de volumen contribuye a la disminución de mortalidad. La primera incógnita es determinar qué tipo de líquidos se debe utilizar, cristaloides o coloides. Desgraciadamente en el trabajo de Rivers el tipo de líquido se dejó a criterio del investigador. Ambos tipos de soluciones son utilizadas en la actualidad, no existiendo diferencia significativa a favor de ninguno de los dos tipos en los trabajos publicados ^{38,39,40}.

Aunque no se han comunicado diferencias en los resultados entre coloides y cristaloides, la administración de los primeros necesita de 2 a 4 veces menos volumen que los segundos, con el consiguiente ahorro de tiempo de infusión ³⁹. En cuanto al suero salino hipertónico no existen pruebas por ahora que justifiquen su utilización en el shock séptico.

En los pacientes en shock séptico se aconseja mantener niveles de hemoglobina entre 8-10 g/dl (28%-30% de hematocrito), no aconsejando transfundir hasta los 7 g/dl.^{38,39,40} Por encima de esta cifra no se han demostrado ventajas y sí complicaciones derivadas del aumento de la viscosidad e inmunodepresión. Durante la administración de líquidos se espera un descenso de la hemoglobina de entre 1 y 3 g/dl.

Los volúmenes deben administrarse de forma rápida, en forma de "carga" cada 15-30 minutos. Para los cristaloides el volumen de las cargas se recomienda de 500 ml, de los que sólo permanecen el 10%-20% en el compartimento intravascular a partir de la primera hora. Por otra parte, los coloides se administrarán mediante cargas de 250 ml. Un litro de coloide aumenta el volumen plasmático de 700 a 1.000 ml, de los que el 40% se mantienen intravascularmente a las 24 horas. Durante las 24 primeras horas las necesidades de aporte de volumen pueden oscilar entre 6 y 10 litros, de los cuales una gran parte se alojará en el intersticio, sobre todo si lo que se ha administrado son cristaloides.

Tras cada carga debe monitorizarse el objetivo terapéutico (PAM, signos de hipoperfusión, SvcO₂, gasto cardíaco) y el nivel alcanzado en las presiones límites de seguridad (PVC, PAPo). La infusión de líquidos tiene como objetivo restaurar la presión de flujo normal, lo que se debe conseguir con una PAM entre 65-75 mmHg. La PVC como guía de la administración de líquidos debe llevarse hasta un valor límite de 12mmHg en ventilación espontánea y en pacientes ventilados mecánicamente hasta 15mmHg.

El principal valor de las recomendaciones sobre la resucitación inicial, sin embargo, radica en el énfasis puesto en la precocidad y la agresividad de la resucitación, que debe iniciarse fuera de la UCI, y en la necesidad de implantar un protocolo para llevarla a cabo, que deberá adaptarse a nivel local para que se pueda traducir en una mejora asistencial.

Es necesario subrayar también que no es infrecuente encontrar pacientes sépticos sin hipotensión ni shock, pero con elevación del lactato, como único indicador de hipoperfusión, que es también un marcador de mal pronóstico; por tanto, es fundamental la determinación sistemática y precoz de lactato arterial en todo paciente séptico, aunque aparentemente presente estabilidad

hemodinámica.

En algunos centros la determinación inmediata de lactato arterial puede no estar inmediatamente disponible, y en dichos casos se recomienda emplear otros indicadores de hipoperfusión, como el anión gap o el déficit de bases. Si el único criterio de sepsis grave fuese, pongamos por caso, la trombopenia, no estaría indicada la resucitación.

No todos los pacientes con sepsis grave deben ser atendidos forzosamente en UCI, pero sí se debería ingresar lo antes posible a todos los que presentan hipoperfusión, hipotensión o shock, sin que el retraso en el ingreso en UCI suponga un retraso en la instauración del tratamiento.

2. Tratamiento de la infección

Como medidas iniciales consideradas también una emergencia, que se deben realizar simultáneamente con la resucitación inicial, se incluyen el diagnóstico del microorganismo (toma de muestras, siendo obligada la toma de hemocultivos, y del foco sospechoso) y la localización de la infección (exploración física y pruebas de imagen), así como el inicio de tratamiento antibiótico empírico adecuado (y casi siempre de amplio espectro) por vía intravenosa EN LA PRIMERA HORA desde el diagnóstico de sepsis grave. La elección del antibiótico debe tener en cuenta el contexto epidemiológico y el foco de la infección, así como los patrones de sensibilidad y resistencia locales (de la comunidad y del hospital) (Harbarth et al. 2003). El tratamiento de la infección incluye el control del foco adecuado a cada circunstancia (drenaje de colecciones, desbridamiento de tejidos, retirada de dispositivos, resección de órganos).

Una parte importante de las infecciones que en la actualidad son causa de sepsis grave son las infecciones nosocomiales, y las asociadas a la aplicación de medidas terapéuticas (dispositivos invasivos, fármacos quimioterápicos o inmunosupresores, etc.), y este aspecto importante no se ha tratado en las guías.

En el futuro se debería prestar mayor atención que en las actuales al desarrollo y mantenimiento de sistemas de vigilancia de la infección nosocomial, que, como el ENVIN han demostrado utilidad para conocer las tasas de infección y los patrones de susceptibilidad locales a antibióticos. 34

1. SELECCIÓN DE ANTIBIOTICOS PARA LOS PACIENTES CON SHOCK SEPTICO

A pesar de los avances en el tratamiento de soporte y en el uso de antibióticos de amplio espectro, la sepsis sigue siendo la principal causa de muerte en las UCIS no coronarias.

Los antibióticos combinados con la intervención quirúrgica cuando esté indicada como tratamiento de la infección y el soporte vital son el pilar principal para el tratamiento para los pacientes con sepsis.

Una vez que la infección ocurre, los factores que empeoran el pronóstico son: las edades extremas, la neutropenia, las enfermedades crónicas como cirrosis, diabetes mellitus, y neoplasias.

La fuente de infección parece ser un importante determinante del resultado

clínico. El mayor riesgo de desarrollar sepsis severa ocurre en pacientes con bacteriemia asociada a neumonía nosocomial. Los pacientes con infección intraabdominal y bacteriemia polimicrobiana o infecciones de la herida quirúrgica y bacteriemia tienen un riesgo significativo de desarrollar sepsis severa. La bacteriemia asociada con sonda vesical o catéteres intravasculares conllevan bajo riesgo de desarrollar shock séptico.

El resultado clínico también puede depender de factores microbiológicos. La incidencia de bacteriemia significativa ha aumentado, los organismos gram-positivos son responsables de aproximadamente el 50% de las bacteriemias, La mortalidad causada por la bacteriemia por gram-positivos ha igualado o excede a la bacteriemia causada por los gram-negativos. Pero la bacteriemia no es un requisito para desarrollar un shock séptico, sólo 30-50% de los pacientes con sepsis tienen hemocultivos positivos. Las bacterias gram-negativas como grupo continúa siendo la mayor causa de muerte de la sepsis. Varios patógenos se han identificado que incrementan el riesgo de shock y muerte. La infección del torrente sanguíneo causada por *Pseudomona aeruginosa*, *Candida albicans*, o *Enterococo faecium* multirresistente está asociado con aumento de la mortalidad.

La supervivencia mejora cuando se usa el antibiótico adecuado; sin embargo, la mortalidad continúa siendo significativa. En pacientes con bacteriemia por gramnegativos, el tratamiento antibiótico apropiado disminuye la frecuencia del shock al

50%. La combinación de un aminoglicósido y un beta-lactámico es superior a la monoterapia para los pacientes con infección invasiva por *Pseudomona*, y para pacientes con bacteriemia por *Klebsiella*.

La selección antibiótica para la sepsis generalmente es empírica y basada en la sospecha del lugar de infección, el organismo sospechado, si la infección se ha adquirido en la comunidad o en el hospital, y en los factores específicos del huésped. Cuando los resultados microbiológicos estén disponibles, el tratamiento antibiótico debería modificarse a un agente de actividad más específica con espectro más reducido.

En la selección antibiótica debe tenerse en consideración el patrón de resistencia local para los patógenos nosocomiales y los adquiridos en la comunidad. Han aumentado la resistencia de las Enterobacterias a cefalosporinas de amplio espectro, y el enterococo a los glicopéptidos, y más recientemente el *Stafilococo aureus* meticilin-resistente puede limitar la selección antibiótica para las infecciones adquiridas en el hospital ¹⁵. En las infecciones adquiridas en la comunidad ha aumentado la resistencia del *Streptococo pneumoniae* a la penicilina. La disminución en la susceptibilidad a las cefalosporinas de tercera generación y la resistencia a otras clases de antimicrobianos, incluidas quinolonas, puede limitar las opciones en el tratamiento de las enfermedades neumocócicas invasivas.

2. SELECCION ANTIBIOTICA BASADA EN LA FUENTE DE SEPSIS

A- INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

El síndrome del shock toxico Estreptocócico está causado por *Estreptococos* del grupo A, *Estreptococo pyogenes*. Comienza con invasión local del organismo en sitios de trauma menor de piel, la infección por varicela zoster

reciente, o más raramente de faringe. La infección precoz de la herida postoperatoria también puede estar causada por estos microorganismos y pueden dar lugar al desarrollo del síndrome de shock tóxico. La puerta de entrada no se identifica hasta en el 50% de los pacientes con este síndrome. La mayoría de los pacientes no son inmunocomprometidos.

Clínicamente, los pacientes presentan los signos de infección del tejido blando, bacteriemia, y desarrollo rápido de shock y fallo multiorgánico. La progresión a fascitis necrotizante, miositis o ambas ocurre por encima del 70% de los pacientes y requiere intervención quirúrgica.

A pesar del tratamiento antibiótico y el desbridamiento quirúrgico, la mortalidad se aproxima al 30% en el síndrome del shock tóxico estreptocócico. Los beta-lactámicos como penicilina y cefalosporinas tienen probada eficacia en el tratamiento de las infecciones estreptocócicas del grupo A.

El *Clostridium perfringens* o el *Clostridium septicum* pueden causar las infecciones necrotizantes del tejido blando. Estos organismos anaerobios pueden producir secundariamente infección del tejido necrótico o isquémico y producir celulitis, fascitis o miositis. Dolor local, eritema o edema con drenaje purulento y formación de gas ocurren rápidamente en lugares de un trauma reciente o cirugía.

Puede aparecer marcada toxicidad sistémica. Este síndrome puede ser difícil de distinguir de las formas polimicrobianas de la fascitis necrotizante causada por anaerobios como el *Bacteroides* sp. y el *Peptoestreptococo*, *Streptococos* no del grupo A, y bacterias gram-negativas. Son precisos los antibióticos de amplio espectro empíricos para las infecciones polimicrobianas tales como los carbapenem o la piperacilina-tazobactam combinados con aminoglicósidos y el desbridamiento quirúrgico emergente. El tratamiento antibiótico empírico se modifica posteriormente basándose en el resultado de los cultivos intraoperatorios.

Otras causas menos comunes de infección de los tejidos blandos asociadas con sepsis severa incluyen el *Vibrio vulnificus* y *Aeromona hidrófila*. La sepsis por el *Vibrio* puede ocurrir en pacientes con enfermedad hepática que comen moluscos crudos. Los pacientes que tienen bacteriemia, pueden desarrollar una enfermedad fulminante caracterizada por shock y lesiones cutáneas secundarias. La mortalidad se aproxima al 50%. Los pacientes pueden desarrollar la enfermedad tras la infección de heridas penetrantes después de exponerlas al agua del mar. En los pacientes con enfermedad hepática con sepsis severa la mortalidad es del 25%. Las tetraciclinas son el agente de elección. Las quinolonas y las cefalosporinas de tercera generación son también eficaces y son mejor elección como tratamiento empírico hasta que los cultivos estén disponibles.

Lesiones por agua pueden estar asociadas con infección por *Aeromonas*. Pueden desarrollarse fascitis necrotizante y mionecrosis pueden desarrollarse. Se han descrito casos de pacientes con enfermedades malignas hematológicas que ingieren agua contaminada. El trimetoprim-sulfametoxazol, las quinolonas, las cefalosporinas de tercera generación, y los aminoglicósidos son eficaces para el tratamiento.

El *Stafilococo aureus* es común en las infecciones de tejidos blandos y heridas. Ocasionalmente, la bacteriemia puede asociarse con fallo multiorgánico y shock en pacientes debilitados. Este síndrome, cuando produce una enfermedad invasiva, puede ser difícil de distinguir del síndrome del shock

tóxico. El síndrome del shock tóxico estafilocócico es una enfermedad mediada por toxinas. La colonización o localización de la infección causada por la toxina-1 producida por el *S. aureus* es responsable de este síndrome. Este síndrome se caracteriza por fiebre, hipotensión, rash descamativo, diarrea, y disfunción multiorgánica. La mortalidad es aproximadamente del 5% con cuidados de soporte agresivos y antibióticos antiestafilocócicos.

La *Capnocytophaga canimorsus*, un bacilo gram negativo que se encuentra en la mucosa oral de los perros y otros animales, puede producir infecciones severas, particularmente en individuos esplenectomizados o aquellos con enfermedad hepática crónica. La bacteriemia con el desarrollo de sepsis fulminante puede ocurrir después de la picadura de un animal. La celulitis necrotizante puede ocurrir en el sitio de la picadura. La mortalidad se aproxima al 30%. La tinción de Gram de la sangre periférica puede revelar bacterias gram negativas dentro de los neutrófilos y sugiere el diagnóstico en el contexto clínico adecuado. Este organismo es susceptible a la penicilina, a las cefalosporinas, y a las quinolonas, pero resistente a los aminoglicosidos y al trimetoprim-sulfametoxazol. 35

B- NEUMONIA NOSOCOMIAL

La neumonía nosocomial representa la infección nosocomial más común en las Unidades de Cuidados Intensivos. La mortalidad es significativa, especialmente para los pacientes con neumonía asociada con bacteriemia. La *Pseudomona aeruginosa* es el patógeno más temido.

Los factores de riesgo incluyen: enfermedad pulmonar crónica, aspiración gástrica, duración de la ventilación mecánica, uso de antibióticos previos, uso de antagonistas H₂, edad avanzada, cirugía torácica o abdominal previa, y tratamiento inmunosupresor.

Las enterobacterias gram-negativas, *Enterobacter* o *Klebsiella* sp., *P. aeruginosa*, y *S. aureus* son los patógenos mayores. Varios estudios que han examinado la utilidad del aspirado endotraqueal en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica usando técnicas de cultivos cuantitativos, sugieren que ésta técnica parece tener una seguridad diagnóstica razonable, similar a otras, más invasivas. El cultivo semicuantitativo del aspirado endotraqueal utilizando como diagnóstico un punto de corte entre 10⁵ y 10⁶, tiene una sensibilidad del 70% y especificidad del 72% para el diagnóstico de neumonía.

El catéter telescópado protegido, dirigido con fibrobroncoscopio, utilizando una técnica semicuantitativa, es positiva la presencia de > 10³ bacterias. Presenta algunos problemas como son, que puede haber falsos positivos, que los cultivos requieren de 24 a 48h para obtener los resultados (por tanto, no tenemos información disponible para comenzar un tratamiento antibiótico adecuado), y esta técnica puede dar resultado negativo en un estadio precoz de la infección. Estos métodos sin dirigirlos por fibrobroncoscopio tienen una sensibilidad comparable, con una concordancia del 80%, pero pueden no

facilitar el diagnóstico en casos de neumonías izquierdas.

El lavado broncoalveolar (BAL), según algunos autores, es la técnica que mejor refleja la carga bacteriana del pulmón. Sin embargo, otros autores consideran que tiene poca especificidad en pacientes con alta colonización traqueobronquial. La mayoría de los autores están de acuerdo en considerar el umbral de > 104 UFC/ml como positivo.

Finalmente el BAL protegido a través de fibrobroncoscopio, reúne las ventajas del catéter telescopado protegido y del lavado broncoalveolar; por contra esta técnica es más compleja y exige más tiempo que las otras. Chastre y colaboradores se basan en el análisis microscópico adicional de las células del BAL: al menos el 5% de las células deben de contener las bacterias intracelulares para aceptarlo como expresión de neumonía.

La punción aspirativa transtraqueal no se puede utilizar en pacientes sometidos a ventilación mecánica, ya que comporta riesgos considerables. Tiene alta sensibilidad pero baja especificidad, inferior al 25%.

La punción aspirativa transtorácica, es altamente específica pero con sensibilidad variable, entre el 30% y el 80%, debido a que el área y el volumen de la muestra son muy pequeños, además de la dificultad para localizar con precisión el área infectada. No puede utilizarse esta técnica de forma rutinaria en pacientes sometidos a ventilación mecánica por el riesgo de sangrado y sobre todo de neumotórax; a pesar de estos riesgos, algún autor lo ha utilizado en pacientes ventilados, sin complicaciones, en un número pequeño de pacientes.

De la evaluación de las distintas técnicas diagnósticas, se desprende que ningún método es absolutamente seguro para el diagnóstico de neumonía.

Ante la sospecha de neumonía nosocomial, debe comenzarse el tratamiento antibiótico empírico, según la sospecha del patógeno probable y el patrón de susceptibilidad. Si se sospecha *P. aeruginosa*, la combinación de un betalactámico antipseudomona y un aminoglicosido es el tratamiento indicado. Si se sospecha *Klebsiella* un beta-lactámico con un aminoglucósido. 36

C- NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

El *Streptococo Pneumoniae* es la causa más común de la neumonía adquirida en la comunidad; aproximadamente el 60% de todas las muertes atribuibles a neumonía adquiridas en la comunidad están causadas por este germen. La neumonía secundaria a infección por neumococo ocurre generalmente en pacientes ancianos con enfermedad crónica subyacente, como EPOC, diabetes mellitus, cáncer, insuficiencia renal crónica, o cirrosis. En ellos suele desarrollarse la enfermedad neumocócica más severa con incremento de la mortalidad. Pacientes con déficit inmune subyacente, como esplenectomía, déficit de alguna inmunoglobulina, o infección por HIV, también tienen aumentado el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva.

La *Neisseria meningitis* y el *Streptococo pyogenes* son causas infrecuentes de este tipo de neumonía, pero se asocian a sepsis fulminante. La neumonía adquirida en la comunidad causada por *P. aeruginosa* y otras bacterias gram-negativas aerobias como *Klebsiella*, *Escherichia coli*, y *S. aureus* son raras pero también están asociadas a una gran mortalidad. La *Legionella* también puede ser una causa mayor de neumonía letal.

Los pacientes ancianos, con EPOC, o inmunocomprometidos tipo celular tienen incrementado el riesgo de muerte en la neumonía por *Legionella*.

El tratamiento antimicrobiano empírico debe basarse en cubrir los patógenos más probables según la condición del paciente. En los pacientes normales, los patógenos que deben cubrirse son *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, o *Legionella*. En pacientes con EPOC o bronquitis crónica, *B. catarrhalis* es la causa más común de neumonía, pero raramente es causa de neumonía severa. Los pacientes con *B. catarrhalis* pueden estar bastante enfermos, pero esto es el resultado de la enfermedad pulmonar subyacente, no de la virulencia de su infección. Cualquier organismo puede producir una enfermedad severa en un huésped comprometido. Afectará a la potencia del agente seleccionado pero no a su espectro.

El enfoque tradicional en el tratamiento de la neumonía severa cubriendo los patógenos bacterianos típicos son los antibióticos beta-lactámicos, usualmente cefalosporinas de segunda o tercera generación (cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, o ceftizoxima) y un macrólido como eritromizina o azitromicina. Las cefalosporinas de primera generación (ej. Cefazolina), son una elección subóptima para la neumonía bacteriana, incluso en huésped normal, ya que su actividad contra el *H. influenzae* es limitada. Las cefalosporinas de segunda o tercera generación son activas contra todos los organismos usuales causantes de la neumonía adquirida en la comunidad, *S. pneumoniae* sensible o resistente a la penicilina, *H. influenzae* sensible o resistente a la penicilina, y *B. catarrhalis*.

La neumonía del estreptococo del Grupo A es relativamente infrecuente y se presenta de una manera similar a la neumonía neumocócica excepto por la presencia de grandes derrames pleurales. La neumonía por *S. aureus* ocurre casi exclusivamente post virus influenza. Los pacientes con endocarditis estafilocócica generalmente son drogadictos por vía parenteral con enfermedad en el lado derecho del corazón, pudiendo desarrollar émbolos sépticos pulmonares por *S. aureus*. Pero estos signos no deben confundirse con neumonía por *K. pneumoniae* que causa enfermedad severa y se encuentra casi exclusivamente en alcohólicos crónicos. La neumonía por *Klebsiella* es relativamente infrecuente en otros pacientes adultos, incluyendo pacientes ancianos y con asistencia domiciliaria. Es importante tener en mente que la virulencia del organismo, el estado de defensa del huésped, y la enfermedad sistémica grave subyacente afecta a la duración del tratamiento antimicrobiano, al pronóstico y a la probabilidad de complicaciones, pero no afecta a la elección del agente antimicrobiano, que debe basarse en el espectro y en la susceptibilidad.

En caso de neumonía con hipotensión y shock, el organismo infectante usual es el

Pneumococo. El tratamiento empírico en pacientes con sepsis neumocócica y asplenia es el mismo que pacientes inmunocompetentes con neumonía neumocócica no complicada.

La selección individual se basa en la historia de alergias, en las consideraciones farmacocinéticas (ej., insuficiencia renal o hepática), resistencia, y coste a la institución por día.

Los hallazgos extrapulmonares sugerentes de *Legionella* incluyen cambios en el estado mental, infiltrados pulmonares que rápidamente aumentan de forma

asimétrica en la radiografía de tórax, diarrea o dolor abdominal. Los hallazgos del laboratorio incluyen aumento moderado de las transaminasas y descenso del fósforo sérico. La presencia de una bradicardia relativa para la temperatura del paciente, esto puede darse también en la fiebre Q o en la psittacosis. Sin embargo, una bradicardia relativa es una constante de la

L. pneumófila así como de otras no pneumofilas.

Si se sospecha enfermedad de los legionarios, la eritromicina o la doxiciclina son de elección. Todas las quinolonas disponibles vía parenteral tienen potente actividad anti-

Legionella (ej: ciprofloxacino, levofloxacino). Si elegimos para tratar la neumonía adquirida en la comunidad severa una quinolona, como ofloxacino, levofloxacino, o

trovofloxacino, cubrirán todos los patógenos respiratorios tanto típicos como atípicos.

La ciprofloxacina debería evitarse por su actividad limitada contra el *S. Pneumoniae*. La

levofloxacina ofrece la ventaja de una dosis diaria, mínima resistencia potencial, y un perfil de efectos secundarios excelente.

En el paciente inmunodeprimido se debe comenzar con cefepime o meropenem. El cefepime, cefalosporina de 4ª generación, que tiene como ventaja con respecto a las cefalosporinas de tercera su actividad contra la *P. aeruginosa*, mínima resistencia potencial, puede administrarse cada 12 horas. El meropenem tiene un perfil de seguridad excelente, mínima resistencia potencial, y puede administrarse cada 8 horas.

Los pacientes con una neumonía adquirida en la comunidad severa pueden requerir un curso de tratamiento antibiótico largo. El tratamiento antibiótico debe administrarse durante 3 semanas. No se debe cambiar o añadir antibióticos innecesarios, ya que los antibióticos dichos anteriormente tienen buena cobertura. Los aminoglucósidos, el aztreonam o las penicilinas antipseudomonas no deben añadirse a estos regímenes, y la *P. aeruginosa* no es un patógeno importante en pacientes con un NAC severa. Una excepción son los pacientes con una fibrosis quística, o los que han estado hospitalizados recientemente o los inmunocomprometidos, generalmente con enfermedad multisistémica. En ellos, la cobertura antipseudomona con dos antibióticos es lo propio en el momento actual, hasta que el resultado del cultivo esté disponible.

Para pacientes infectados por el HIV, el tratamiento antibiótico empírico, se iniciará con

Trimetropim-sulfametoxazol para cubrir el *Pneumocystis*.

Si el paciente tiene fiebre de forma persistente o parece que los antibióticos no son eficaces, se debería revisar el curso clínico para determinar si existe un fallo antibiótico verdadero, lo cual es infrecuente, o se encuentra otra explicación alternativa para la persistencia de la fiebre, como la fiebre por drogas, el embolismo pulmonar, la pancreatitis aguda, el infarto agudo de miocardio, como causas no infecciosas, así como otras causas tales como infección por catéter, o colitis infecciosa por el *Costridium difficile*, ya que son entidades tratables. 37

D- INFECCION INTRA-ABDOMINAL

La peritonitis bacteriana espontánea suele ocurrir en pacientes con enfermedad hepática crónica y ascitis. Otras entidades clínicas asociadas con ascitis son el síndrome nefrótico, el lupus eritematoso sistémico o pacientes con cáncer. No hay foco primario obvio. Se postula como vía de infección la hematogena así como la translocación bacteriana del tracto gastrointestinal o del genital femenino. Aproximadamente el 70% de los casos están causados por bacterias gram-negativas aerobias, entéricas; *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae* son los patógenos más frecuentes aislados. Las bacterias anaerobias como el *Bacteroides* son responsables del 5% de los casos. La infección polimicrobiana es infrecuente y ocurre en el 8% de los pacientes. La paracentesis puede ser diagnóstica. Las cefalosporinas de tercera es el antibiótico de elección.

La peritonitis secundaria ocurre como consecuencia de: 1. una perforación del tracto gastrointestinal, 2. el trauma abdominal, 3. las neoplasias, 4. infecciones de órganos abdominales (apendicitis, diverticulitis), 5. la isquemia intestinal relacionada con obstrucción mecánica o insuficiencia vascular con necrosis y siembra bacteriana del peritoneo, 6. la dehiscencia de una anastomosis quirúrgica. Estas infecciones son polimicrobianas; *E. Coli*, *Bacteroides fragilis*, y enterococos son las bacterias aisladas con más frecuencia. El 30% tiene hemocultivos positivos. El tratamiento indicado es tanto la intervención quirúrgica urgente como el tratamiento antibiótico adecuado. El régimen antibiótico debería incluir cobertura para bacterias entéricas, gram-negativas aerobias, y el *Bacteroides fragilis*. Si se utiliza monoterapia los carbapenes o la piperacilina/tazobactam y el tratamiento dual combinando cefalosporinas de tercera generación, o una quinolona, o un aminoglicósido con metronidazol son buenas elecciones hasta el resultado de los cultivos. La clindamicina debería evitarse ya que no provee de una cobertura anaeróbica óptima. Hasta el 20% de los bacteroides son resistentes a la clindamicina. La hospitalización reciente y el uso de antibióticos puede modificar la flora intestinal produciendo bacterias resistentes al antibiótico, *P. aeruginosa* y *Cándida* que colonizan el tracto gastrointestinal. Para los pacientes que desarrollan una peritonitis secundaria mientras están hospitalizados después de haber recibido tratamiento antibiótico previo, se debe añadir agentes antipseudomona, y tratamiento antifúngico, o ambos pueden ser apropiados.

Los pacientes en diálisis peritoneal crónica tienen riesgo de peritonitis secundaria.

Aproximadamente un episodio por persona y por año. El *Staphilococo* es, en aproximadamente el 60-80% de los casos, el agente causal. Los bacilos gram-negativos aeróbicos aparecen hasta en el 20% de los casos. El tratamiento antibiótico empírico se basará en un agente anti-staphylocócico (cefalotina) y un aminoglicósido. El cambio de catéter de diálisis puede ser necesario para erradicar la infección en algunos casos.

El shock séptico puede manifestarse como resultado de una infección aguda del sistema biliar, la colecistitis y la colangitis que ocurre en el seno de una colelitiasis.

Generalmente el organismo aislado es una enterobacteria. Al menos un organismo se aísla en la muestra de bilis durante la cirugía en el 70% de los pacientes. La infección polimicrobiana es frecuente. *E. Coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter sp*, y enterococo son aislados frecuentemente. Las bacterias

anaerobias como *Bacteroides* y *Clostridium* se comienzan a aislar con más frecuencia. La bacteriemia ocurre hasta en el 45% de los pacientes con colecistitis supurativa. El tratamiento antibiótico empírico es similar al empleado en las peritonitis secundarias junto con la colecistectomía. El drenaje biliar endoscópico y los antibióticos se emplearán en el control inicial de la sepsis en los pacientes con colangitis.

La pancreatitis aguda severa puede parecerse a un síndrome séptico, con el desarrollo de hipotensión y fallo multiorgánico, y se asocia con una mortalidad total del 30%. Las complicaciones infecciosas incluyen necrosis pancreática infectada, absceso pancreático y pseudoquiste infectado. La necrosis pancreática infectada es la responsable de la mayoría de las muertes. La flora entérica son los agentes etiológicos habituales.

E- INFECCIONES POR CATÉTER

Los cocos gram-positivos (*Staphylococo coagulasa-negativo*, *S. aureus*) son responsables de la mayoría de las infecciones por catéter. Las bacterias gram-negativas como *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, y *Candida sp.* también se aíslan con frecuencia. En los pacientes con sepsis severa sin una fuente obvia de infección, se debería cambiar el catéter venoso central. Se debe comenzar el tratamiento antibiótico empírico con vancomicina y cefalosporinas de amplio espectro o aminoglicósido. Si la fiebre y la bacteriemia persisten, es preciso evaluar si está presente una endocarditis, una tromboflebitis séptica, o un foco metastásico de infección como artritis séptica.

F- MENINGITIS BACTERIANA

Hay un descenso en la incidencia de meningitis bacteriana en relación a la disminución en la incidencia de meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo B en los niños por la amplia utilización de la vacuna. La mortalidad y secuelas neurológicas a largo plazo de la meningitis bacteriana aguda continua siendo inaceptablemente alta.

El *Streptococo pneumoniae* es la principal causa de meningitis bacteriana en el adulto mayor a 18 años y en niños de 1 a 23 meses y se asocia con la mortalidad más alta.

También es el responsable de la meningitis bacteriana asociada con fístula de líquido cefalorraquídeo y con traumatismo craneoencefálico en dos tercios de los casos. Otros factores predisponentes incluyen la esferocitosis, el alcoholismo, le esplenectomía, la otitis media o mastoiditis, la neumonía, sinusitis y la deficiencia de inmunoglobulinas.

La *Neisseria meningitidis* es la segunda causa de meningitis bacteriana y es el agente responsable de la enfermedad entre los 2 y los 18 años. La invasión del torrente circulatorio del organismo puede producir una enfermedad que va del rango de la bacteriemia asintomática a la meningococemia fulminante con o sin meningitis. La púrpura fulminante ocurre del 5 al 15% de los pacientes con enfermedad invasiva y debería considerarse en el diagnóstico diferencial en el niño y en el adulto joven en pacientes con un síndrome de shock. La púrpura generalizada, equimosis, el fallo multiorgánico con colapso vascular, y alta mortalidad caracteriza la meningococemia fulminante. Los individuos con déficit en el complemento parece tener un riesgo aumentado para la enfermedad meningocócica invasiva.

El streptococo del grupo B y la *Listeria monocitógenes* son responsables de

más del

90% de los casos de meningitis bacteriana en el primer mes de vida. La *Listeria* también es una causa común de meningitis bacteriana en el paciente anciano y en pacientes con cáncer, trasplantados, con tratamiento inmunosupresor, o con SIDA.

La meningitis por *Haemophilus influenzae* es primariamente una enfermedad del adulto o del niño que no ha recibido la vacuna. Este organismo aparece en el 7% de todos los casos de meningitis bacteriana. Otros bacilos gram-negativos aerobios, *E. Coli*, y *Klebsiella* ocurren en un porcentaje pequeño de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad.

Una vez se sospecha la meningitis bacteriana, el tratamiento antibiótico empírico debe comenzarse sin retraso. Se deben obtener hemocultivos y los cultivos de líquido cefalorraquídeo incluyendo la tinción de Gram y los cultivos bacterianos, seguido de la rápida administración de antibióticos. Si el TAC cerebral está indicado (por papiledema, o déficit neurológico focal), se toman los hemocultivos y se comienza el tratamiento antibiótico empírico; la punción lumbar se realiza si los hallazgos del TAC no lo contraindican.

El tratamiento antibiótico empírico combina las cefalosporinas de tercera generación

(ceftriaxona, cefotaxima) y ampicilina, proporcionando cobertura para la mayoría de los patógenos adquiridos en la comunidad. En las áreas donde el neumococo tiene alta resistencia a la penicilina o a las cefalosporinas de tercera generación o bien es desconocido, el tratamiento antibiótico a utilizar es vancomicina y una cefalosporina de tercera generación.

Los corticoides se administran antes del tratamiento antimicrobiano, siendo eficaces para disminuir las secuelas neurológicas y auditivas en el niño con meningitis por *H. influenzae*. El valor del tratamiento con corticoides en otro tipo de meningitis bacterianas en los adultos permanece sin demostrar. La capacidad de los corticoides para disminuir la inflamación meníngea puede disminuir la concentración de antibióticos en el líquido cefalorraquídeo. En los pacientes diagnosticados de meningitis neumocócica en tratamiento con corticoides se deben realizar punciones lumbares repetidas para documentar la cura microbiológica.

La meningitis bacteriana nosocomial generalmente ocurre después de neurocirugía, asociada con ventriculostomía o shunt ventriculoperitoneal. El *Staphylococo* y los bacilos aerobios gram-negativos, incluyendo *P. aeruginosa*, son los patógenos más probables. La mortalidad se aproxima al 35%. El tratamiento consiste en retirar el material de la derivación y el tratamiento antibiótico empírico con cefalosporina de amplio espectro y vancomicina, pendiente del resultado del cultivo. La administración intratecal de antibióticos puede ser precisa para la resolución del cuadro.

G- INFECCION DEL TRACTO UROGENITAL

Las infecciones del tracto urinario se asocian generalmente con el shock séptico en presencia del tracto urinario normal. La obstrucción es el mayor factor de riesgo intrínseco para el desarrollo de una sepsis. La obstrucción mecánica relacionada con un cálculo, anomalías congénitas, prostatismo, y alteraciones neurológicas conducen a un vaciado incompleto de la vejiga lo que

predispone a la urosepsis. La instrumentación del tracto urinario y la colocación de sonda vesical son los principales factores extrínsecos asociados con este tipo de infecciones. La infección del tracto urinario asociada a sonda vesical es la infección adquirida en el hospital más frecuente y es la fuente más común de sepsis por gram-negativos en pacientes hospitalizados. La duración del sondaje y el mal cuidado del catéter son los factores de riesgo para el desarrollo de infección del tracto urinario asociada a catéter.

El E. Coli es el patógeno más común causante de infección en el tracto urinario en la comunidad. Otras bacterias aerobias gram-negativas, como el Proteus o la Klebsiella, son también frecuentes. La infección nosocomial del tracto urinario puede estar causada por organismos resistentes como el Enterobacter y la Pseudomona aeruginosa, aunque el Enterococo y la Cándida han incrementado su incidencia en las infecciones adquiridas en el hospital.

Una quinolona combinada con un aminoglicósido es un tratamiento empírico razonable para un paciente con sepsis, ajustando posteriormente el tratamiento antibiótico cuando tengamos el resultado del cultivo disponible. En los pacientes que continúan con fiebre y otros signos de sepsis, se debe realizar una ecografía o TAC para evaluar la obstrucción, el absceso renal, o absceso perinefrítico.

La prostatitis aguda y el absceso prostático se pueden presentar como signos de urosepsis. Los factores de riesgo para desarrollar la infección prostática incluyen la presencia de obstrucción del tracto urinario bajo (tumor, estenosis de uretra), instrumentación reciente, o sondaje vesical. Los pacientes diabéticos parecen tener un riesgo aumentado para la infección de próstata. En pacientes con sepsis severa, los bacilos gram-negativos entéricos son los patógenos más frecuentes. Si el paciente tiene instrumentación repetida del tracto urinario se debe sospechar Pseudomona aeruginosa y otros patógenos resistentes, y el tratamiento antibiótico empírico se hará con una quinolona sola, o combinada con un aminoglicósido. El absceso prostático requiere drenaje quirúrgico. 35

Tratamiento vasopresor

El tratamiento vasopresor se inicia si la hipotensión persiste a pesar del tratamiento con volumen adecuadamente. Dicha hipotensión es causada por vasodilatación e índice cardíaco bajo o vasodilatación sola; por tanto se inicia tratamiento vasopresor e inotrópico o bien tratamiento vasopresor sólo. El tratamiento vasopresor debería manejarse en función de la presión arterial media que sea igual o mayor de 60 mmHg o presión arterial sistólica mayor o igual de 90 mmHg mientras que se emplea concomitantemente agentes inotrópicos cuando el volumen sistólico es bajo para disminuir el tratamiento vasopresor. Tanto el volumen de diuresis como el estado mental nos sirven para monitorizar el grado de perfusión orgánica. Se debe tener en cuenta que el uso indiscriminado del tratamiento vasopresor para aumentar la presión arterial puede producir efectos contraproducentes disminuyendo el índice cardíaco y el aporte de oxígeno a los distintos órganos. El uso de agentes adrenérgicos mixtos, con efecto vasopresor e inotrópico, puede conducir a una elevación de la PAM con mínimo cambio, sin cambio, o incluso elevación del índice cardíaco. 41

Noradrenalina

La noradrenalina es una catecolamina natural con un potente efecto α -adrenérgico y un pronunciado efecto β -adrenérgico. Por tanto, es un potente vasoconstrictor que eleva la presión arterial y la poscarga cardíaca, y aumenta la contractilidad cardíaca sin importantes variaciones de la frecuencia cardíaca. Es un fármaco de probada eficacia, solo o acompañado de otros vasoactivos 38,39,40. Las dosis son muy variables, desde $0,01\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ a $3,3\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$, aunque las dosis medias oscilan entre 0,2 y $1,3\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$. La noradrenalina aumenta las resistencias vasculares periféricas y la PAM, con pequeños cambios sobre la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. El efecto sobre el gasto cardíaco en los pacientes puede ser variable, dependiendo de que predomine el aumento de la poscarga o el efecto inotrope positivo.

Al contrario que en otros tipos de shock, en los que la noradrenalina tiene un marcado efecto vasoconstrictor renal en detrimento de la perfusión renal, en la sepsis grave, al normalizar la resistencia vascular, mejora el flujo renal y el nivel de filtración.

En pacientes en shock séptico en los que la noradrenalina corrige la hipotensión, no se han encontrado efectos perjudiciales sobre la perfusión y oxigenación intestinal, mejorando los parámetros si se asocia a dobutamina 39,40. De esta forma se considera a la noradrenalina como un fármaco vasoconstrictor seguro en los pacientes sépticos debidamente replecionados de volumen. La primera elección de vasoconstrictor en la sepsis debe ser la noradrenalina.

La dopamina es el precursor natural de la noradrenalina, tiene múltiples efectos clínicos dosis-dependientes, según los receptores sobre los que actúe. Se ha descrito alteración de la circulación esplácnica. También tiene efectos sobre la prolactina y las hormonas tiroideas, que pueden tener repercusión sobre la respuesta sistémica a la agresión 39. Por estas razones, y sobre todo porque la noradrenalina posee mayor efecto terapéutico 38,39,40

La norepinefrina es una amina endógena secretada por la médula suprarrenal y las terminaciones de las fibras nerviosas posganglionares. Es un potente agonista α con alguna actividad β_1 , pero mínima actividad β_2 , haciendo ello que la droga sea uno de los vasopresores más potentes. Produce marcada vasoconstricción periférica con un aumento de la presión arterial, pero en general a expensas del volumen minuto cardíaco. El aumento de la poscarga produce un aumento del trabajo miocárdico, y la norepinefrina puede precipitar insuficiencia cardíaca aguda, isquemia de miocardio y edema pulmonar. El rango de dosis varía entre $0,05 -2 \text{ mg/kg/min}$.

El aumento de la presión arterial media con vasopresores mejora la presión de perfusión tisular pero se asocia con el riesgo inherente a la vasoconstricción regional. En un estudio aleatorizado (Bourgoin y cols), el aumento de la presión arterial media de 65 a 85 mm Hg a través de dosis crecientes de norepinefrina se acompañó de un aumento significativo en el índice cardíaco y en el trabajo de eyección ventricular izquierdo y derecho; sin embargo, el consumo de oxígeno y los niveles de lactato no fueron afectados. Las variables renales tampoco fueron mejoradas aumentando la presión arterial media por encima de

65 mmHg. 42,43

Epinefrina

La epinefrina es una catecolamina endógena secretada por la médula adrenal, que se comporta como un potente agonista α y β_1 , con moderada actividad β_2 . A dosis bajas predominan los efectos β , mientras que los efectos α se hacen más significativos a dosis elevadas. Es la droga de elección para el tratamiento del paro cardíaco con ausencia de actividad eléctrica, situación en la cual puede ser administrada a través del tubo endotraqueal si el acceso intravenoso es dificultoso. En la anafilaxia aguda, se recomienda su empleo en dosis de 0,1 a 0,5 mg por vía subcutánea. Puede reducir el flujo sanguíneo regional más que otros vasopresores. En tal sentido, varios estudios recientes han demostrado un descenso dramático en el flujo sanguíneo esplácnico y en el pHi en pacientes tratados con epinefrina. El tratamiento con epinefrina también se asocia con un aumento de los niveles sanguíneos de lactato. El empleo de la adrenalina sólo estaría justificado en pacientes con paro cardíaco, con shock anafiláctico, o con shock distributivo que no estabilizan sus condiciones hemodinámicas con otros agentes vasopresores.

El manejo hemodinámico del shock está destinado a mantener el aporte de oxígeno por encima de un umbral crítico y a aumentar la presión arterial media a niveles que permitan una apropiada distribución del volumen minuto cardíaco para lograr una adecuada perfusión orgánica. La terapéutica con drogas vasoactivas en el tratamiento de los estados de shock tiene por objetivo aumentar la disponibilidad de oxígeno o aumentar la presión de perfusión orgánica, o ambas.⁴²

Los agentes vasopresores aumentan la presión arterial media, lo que aumenta la presión de perfusión orgánica y preserva la distribución del volumen minuto cardíaco a los distintos órganos. El mantenimiento de una presión sistémica adecuada es esencial para una suficiente perfusión tisular. Cuando la presión arterial media disminuye por debajo del rango de autorregulación de un órgano, el flujo sanguíneo decrece, resultando en isquemia tisular y fallo orgánico. Los agentes vasopresores también mejoran el volumen minuto cardíaco y la disponibilidad de oxígeno disminuyendo la compliance del compartimento venoso y aumentando de este modo el retorno venoso.⁴²

Se requiere terapia con vasopresores para mantener la vida y mantener la perfusión tisular en cara de hipotensión en peligro de vida, incluso cuando la hipovolemia aún no ha sido resuelta. Por debajo de un umbral de presión arterial media (PAM), la autorregulación en los lechos vasculares críticos se puede perder, y la perfusión puede llegar a ser linealmente dependiente de la presión. Por lo tanto, algunos pacientes pueden requerir terapia con vasopresores para lograr una mínima presión de perfusión y mantener un flujo adecuado. 44,45

La aplicación de norepinefrina en una PAM tan baja como 65 mmHg se ha demostrado útil para preservar la perfusión tisular.⁴⁵ La PAM óptima debe ser individualizada, ya que puede ser mayor en pacientes con aterosclerosis y/o hipertensión previa que en pacientes jóvenes y sin comorbilidad cardiovascular.⁴⁶

Criterios de valoración complementaria, como la presión arterial, con la evaluación de la perfusión regional y global, tales como las concentraciones de

lactato en la sangre, la perfusión de la piel, el estado mental y la producción de orina, es importante. La reanimación con líquidos adecuada es un aspecto fundamental de la gestión hemodinámica de los pacientes con shock séptico e idealmente debe lograrse antes de utilizar vasopresores e inotrópicos; sin embargo, el uso pronto de vasopresores como una medida de emergencia en pacientes con shock severo frecuentemente es necesario, como cuando la presión arterial diastólica es demasiado baja. Cuando eso ocurre, un gran esfuerzo debe dirigirse a destete vasopresores para continuar la reanimación con líquidos. 46

Actualmente el estudio SOAP II, cuyo objetivo fue establecer la eficacia y seguridad de dopamina versus noradrenalina como vasopresor inicial en el manejo del shock, concluyó que no hubo diferencia significativa en la tasa de muerte entre los pacientes con choque que fueron tratados con dopamina como agente vasopresor de primera línea y los que fueron tratados con norepinefrina pero el uso de la dopamina se asoció con un mayor número de eventos adversos. 47

Varios estudios han comparado la norepinefrina con la dopamina en el tratamiento de los pacientes críticos, en particular los sépticos. Martín y col. informaron que la norepinefrina es más efectiva y confiable que la dopamina para revertir las anomalías hemodinámicas del shock séptico sin los efectos adversos sobre el flujo sanguíneo periférico. 48

Albanese y col., por su parte, estudiaron los efectos renales de la norepinefrina en pacientes con shock séptico, comprobando que la vasoconstricción inducida por la norepinefrina en estos casos se asocia con una mejoría de la función renal, evidenciada por una disminución de los niveles séricos de creatinina y por un aumento del clearance de creatinina luego de 24 horas. 49

Actualmente la guía internacionalmente aceptada “Campaña para la sobrevivencia a la sepsis” recomienda:

- Norepinefrina como el vasopresor de primera elección (1B grado).
- Epinefrina (añadido y potencialmente sustituido por norepinefrina) cuando se necesita un agente adicional para mantener la presión arterial adecuada (2B grado).
- Dopamina como agente vasopresor alternativo a la norepinefrina sólo en pacientes muy seleccionados (por ejemplo, los pacientes con bajo riesgo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa) (2C grado). 46

Dopamina

La dopamina aumenta la PAM y el gasto cardíaco, debido principalmente a un aumento en el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. La norepinefrina aumenta la PAM debido a sus efectos vasoconstrictores, con pocos cambios en la frecuencia cardíaca y menos aumento en el volumen sistólico en comparación con la dopamina. La norepinefrina es más potente que la dopamina y puede ser más eficaz a revertir la hipotensión en pacientes con shock séptico. 46

La dopamina puede ser particularmente útil en pacientes con función sistólica comprometida pero causa más taquicardia y puede ser más arritmogénica que la norepinefrina (15). También puede influir en la respuesta endocrina a través

del eje de la pituitaria del hipotálamo y tienen efectos inmunosupresores. Sin embargo, la información de cinco ensayos aleatorios (n=1993 pacientes con shock séptico) que compararon norepinefrina a la dopamina no apoya el uso rutinario de la dopamina en el tratamiento del shock séptico. 50,51,52

Aunque algunos estudios en humanos y animales sugieren que la adrenalina tiene efectos nocivos sobre la circulación esplácnica y produce hiperlactatemia, hay evidencia clínica que muestra que los peores resultados se muestran con la adrenalina, y debe ser la primera alternativa a la norepinefrina. 46 De hecho, la información de 4 ensayos aleatorios (n = 540) que compararon norepinefrina a epinefrina no encontró evidencia de las diferencias en el riesgo de morir (RR, 0,96; IC, 0,77 a 1,21; efectos fijos; I² = 0%). 53,54,55

La epinefrina puede aumentar la producción de lactato aeróbico a través de la estimulación de los receptores beta 2 adrenérgicos músculos esqueléticos y por lo tanto puede impedir el uso de aclaramiento de lactato para guiar la reanimación.

Inotropos

La función cardíaca suele estar afectada en la sepsis grave, pero el gasto cardíaco se mantiene en valores normales o altos por mecanismos de compensación como la dilatación ventricular y la disminución de la poscarga. Habitualmente, la reposición de líquidos es suficiente para normalizar el gasto cardíaco y el tratamiento con noradrenalina no lo modifica sustancialmente.

Sin embargo, en el caso de encontrar valores bajos de gasto cardíaco (< 2,5 l/min) se recomienda añadir al tratamiento fármacos inotropos.

La dobutamina, el fármaco inotrópico más utilizado, es una amina simpaticomimética que actúa, principalmente, aumentando la contractilidad cardíaca mediante la estimulación β -adrenérgica. Periféricamente tiene efectos β_2 y α_1 , que son contrapuestos, resultando ligeramente vasodilatadora.

Puede inducir taquicardia y arritmias. Numerosos estudios han demostrado la eficacia de la dobutamina en el shock séptico al conseguir aumentar el gasto cardíaco⁵. También se ha descrito su efecto beneficioso a nivel del lecho esplácnico, sola o en combinación con la noradrenalina. La dosis de administración varía entre 2 y 28 μ g/kg/min. 42

Corticoides

Los corticoides tienen un importante papel en la contractilidad cardíaca y en la regulación del tono vascular normal, ya que intervienen en la síntesis de catecolaminas endógenas, en la síntesis y función de los receptores adrenérgicos y en el bloqueo de los receptores de la óxido nítrico sintetasa. Los síntomas de su déficit, la insuficiencia suprarrenal, son inespecíficos, particularmente en pacientes graves y así, el cuadro hemodinámico de la insuficiencia suprarrenal puede ser superponible al shock séptico.

Los pacientes sépticos con insuficiencia suprarrenal no responden adecuadamente a la administración de líquidos y son dependientes de vasopresores. En nuestra UCI se realizó un estudio en el que se revisaron 34 autopsias de fallecidos por shock séptico encontrándose alteraciones de las glándulas suprarrenales en 22 pacientes (67%), siendo la necrosis suprarrenal la lesión más frecuente. Annane et al han señalado una importante incidencia de disfunción suprarrenal (76%) en su estudio sobre 300 pacientes en shock

séptico. Por esta razón, es preciso asegurar una función suprarrenal adecuada capaz de satisfacer las necesidades de cortisol y, de lo contrario, iniciar un tratamiento sustitutivo.⁵⁶

El shock séptico es un estado de hipoperfusión grave de etiología infecciosa que se define por la presencia de hipotensión arterial. El patrón hemodinámico es normalmente hiperdinámico, aunque en su evolución puede presentarse como hipodinámico. Para guiar el tratamiento se establecen unos objetivos de perfusión global hemodinámicos y metabólicos de los que se consideran especialmente útiles la presión arterial, el gasto cardíaco, el ácido láctico y la diuresis. Actualmente, no disponemos del método idóneo de monitorización de la disoxia regional con validez clínica práctica. La monitorización de las presiones de llenado, la PVC y la PAPO, nos facilita la consecución de los objetivos, proporcionando unos valores de presión límites de seguridad para evitar el edema pulmonar. Otros parámetros como los volúmenes, junto con las presiones de llenado, nos informan verazmente del estado de precarga.

Se han descrito la utilidad de las variaciones de determinados parámetros (volumen ventricular, presión de pulso y volumen sistólico), en relación con el ciclo respiratorio, con el objeto de identificar a los "no respondedores" a la administración de volumen e iniciar en ellos los vasoactivos precozmente.

El tratamiento hemodinámico se inicia con aporte de líquidos de forma intensa y precoz hasta conseguir una PAM que "garantice" la perfusión tisular.

Posteriormente, si no se obtiene este objetivo, se inician los vasopresores, preferentemente la noradrenalina.

Es conveniente la monitorización continua del gasto cardíaco con cualquiera de las técnicas disponibles a fin de detectar precozmente su descenso e iniciar el tratamiento con dobutamina.

La insuficiencia suprarrenal es muy frecuente en estos pacientes y su implicación en la función cardiovascular obliga a diagnosticarla y tratarla.^{56,57}

- Administrar corticoides a dosis bajas en caso de shock séptico según el protocolo asistencial de cada centro (Annane et al. 2002; Keh and Sprung 2004; Minneci et al. 2004; Annane et al. 2004)

Varios estudios realizados con dosis bajas de hidrocortisona en pacientes con shock séptico dependiente de vasopresores confirman la mejoría hemodinámica obtenida con el tratamiento en la mayor parte de los pacientes. El efecto sobre la mortalidad no ha quedado demostrado en ningún estudio individual, aunque dos recientes metaanálisis encuentran una reducción de la mortalidad de cualquier causa a los 28 días.

El etomidato, fármaco empleado en la secuencia rápida de intubación traqueal, produce insuficiencia suprarrenal, que dura 24 horas después de una dosis única, y altera la prueba de ACTH, empleada con frecuencia para determinar la existencia de disfunción suprarrenal en el shock séptico y para valorar la interrupción del tratamiento con hidrocortisona. El uso de etomidato impide interpretar la prueba de ACTH, y puede agravar la disfunción suprarrenal del shock séptico.

Recomendaciones:

1. El protocolo debe incluir el uso de hidrocortisona en el shock séptico con necesidad de vasopresores después de una adecuada resucitación con líquidos, en las primeras 24 horas.

2. Se deben utilizar dosis bajas de hidrocortisona (200-300 mg/día, divididos en tres o cuatro dosis) durante 5 a 7 días.
3. No se debe retrasar el uso de corticoides por miedo a agravar la infección o la provocar inmunosupresión.
4. La realización de la prueba de ACTH se considera opcional; en caso de realizarse no se debe retrasar el inicio del tratamiento hasta recibir los resultados. El principal criterio para evaluar la respuesta al tratamiento con hidrocortisona es la mejoría hemodinámica obtenida, y no los resultados de la prueba. El uso de etomidato en las horas previas invalida los resultados de la prueba.
5. La adición al tratamiento de mineralocorticoides (fludrocortisona oral) se considera opcional. 59

Medidas a implementar en las primeras seis horas

Paquete de medidas para las seis primeras horas

1. Medición del lactato sérico
2. Obtención de hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico
3. Inicio precoz del tratamiento antibiótico:
 - a. En las tres primeras horas si el paciente es atendido en urgencias
 - b. En la primera hora si es atendido en UCI y no procede de urgencias
4. En presencia de hipotensión o lactato > 4 mmol/L:
 - a. Iniciar la resucitación con un mínimo 20 ml/kg de cristaloides (o dosis equivalente de coloides)
 - b. Emplear vasopresores para tratar la hipotensión durante y después de la resucitación con líquidos
5. En presencia de shock séptico o lactato > 4 mmol/L:
 - a. Medir la presión venosa central (PVC) y mantener la PVC ≥ 8 mmHg
 - b. Medir la saturación venosa central (SvcO₂) de oxígeno, y mantener la SvcO₂ $\geq 70\%$ mediante transfusión si el Hto $< 30\%$ y/o dobutamina si el Hto $\geq 30\%$. Alternativamente, se puede medir la saturación venosa mixta de oxígeno (SvcO₂), y mantenerla por encima del 65%.

Detallamos a continuación estas medidas:

1. Medición del lactato sérico: La hiperlactacidemia es frecuente en los pacientes con sepsis grave o shock séptico, y habitualmente indica metabolismo anaerobio e hipoperfusión, aunque puede deberse a un aclaramiento reducido de lactato en presencia de insuficiencia hepática, o a disfunción metabólica celular sin hipoperfusión global. En diversos estudios se ha encontrado que los niveles de lactato tienen un valor pronóstico independiente de la hipotensión, especialmente si persisten elevados tras la resucitación inicial. La hiperlactacidemia puede ser el único indicador de hipoperfusión en pacientes normotensos, e indica la necesidad de llevar a cabo una resucitación agresiva, del mismo modo que la presencia de hipotensión. La determinación de lactato debe estar disponible en cada centro, y para que sea útil debe poder realizarse de manera rápida (en minutos), ya que puede modificar la actitud terapéutica inicial.⁵⁹

2. Obtener hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico: La toma de cultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico ofrece la mejor oportunidad de

identificar el microorganismo causal en la sepsis grave. La obtención de hemocultivos después de iniciar el tratamiento antibiótico puede retrasar o impedir la identificación de los microorganismos responsables de la infección. El porcentaje de hemocultivos positivos en pacientes con sepsis grave o shock séptico es del 30 al 50%.

Habitualmente se recogen dos o tres hemocultivos de sangre periférica, obtenidos por venopunción. En sospecha de sepsis por catéter puede ser útil la obtención de pares de muestras, obtenidas simultáneamente de venopunción y de extracción a través del catéter sospechoso. Las normas concretas de extracción de hemocultivos se acordarán con el laboratorio de microbiología local.

Son indicaciones para obtener hemocultivos cualquiera de los criterios que califiquen a un paciente como afecto de sepsis grave, así como la presencia aislada de fiebre, escalofríos, leucocitosis o desviación izquierda, neutropenia, o disfunción de órganos sin otra causa obvia. Los hemocultivos deben extraerse no solo antes del inicio del tratamiento antibiótico, sino lo antes posible desde la sospecha de sepsis grave.⁶⁰

3. Administrar precozmente antibióticos de amplio espectro (en las tres primeras horas si el paciente es atendido inicialmente en urgencias, en la primera hora si el paciente ingresa en UCI no procedente de urgencias) El inicio precoz del tratamiento antibiótico correcto reduce la mortalidad de los pacientes con sepsis grave o shock séptico.

Los dos focos más frecuentes en la sepsis grave y el shock séptico son el pulmonar y el abdominal.

Una vez identificada la sepsis grave debe iniciarse el tratamiento antibiótico rápidamente para tratar la infección. La elección del tratamiento antibiótico debe guiarse por la susceptibilidad de los patógenos probables en la comunidad y el hospital, así como las características individuales del paciente (foco, comorbilidades, edad, lugar de adquisición, etc.). Casi siempre el inicio del tratamiento es empírico por desconocerse el microorganismo causal; en este caso se deben usar antibióticos de amplio espectro con cobertura para todos los patógenos probables, incluyendo siempre microorganismos gram positivos y gram negativos.

Una vez identificados el microorganismo causal y su sensibilidad a antibióticos, la reducción de la cobertura antibiótica reduce los costos, la toxicidad y la posibilidad de desarrollo de patógenos resistentes. El tratamiento antibiótico debe siempre ser revalorado a las 48-72 horas de su inicio. Una vez identificado el microorganismo, se debe valorar la conveniencia o no de mantener un tratamiento de combinación frente a la monoterapia. La duración del tratamiento antibiótico típicamente será de 7-10 días, y será guiada por la respuesta clínica. La dosis e intervalos de administración se pautarán teniendo en cuenta las características farmacocinéticas del fármaco y las alteraciones fisiológicas del paciente.⁶¹

4. En presencia de hipotensión o lactato > 4 mmol/L, iniciar la resucitación con un mínimo de 20 ml/kg de cristaloides (o dosis equivalente de coloides). La presencia de hipotensión o lactato > 4 mmol/L en pacientes con sepsis grave debe tener como respuesta inmediata la expansión volumétrica, mediante el uso de cristaloides o coloides. Habitualmente eso requiere la canalización de

dos vías periféricas de grueso calibre (la canalización sirve para la extracción de analítica y hemocultivos, si no se había realizado previamente, y para la administración inmediata de antibióticos de amplio espectro). El tratamiento se inicia en la ubicación actual del enfermo, mientras se preparan el traslado a UCI o a la realización de pruebas de imagen; la administración de fármacos vasopresores y la canalización venosa central no deben demorarse si el paciente hipotenso no responde de forma rápida; todos los enfermos que requieran vasopresores requerirán cuando estén en UCI la canalización arterial para la monitorización de la presión arterial.

Para asegurar la infusión rápida de volumen (hasta 500 o 1.000 ml de cristaloides en los primeros 30 minutos, 1.500 a 2.000ml en la primera hora, 500 a 1.000 ml por hora después) se requiere habitualmente el uso de presurizadores o, mejor, de bombas de infusión volumétricas. Los dos primeros envases pueden servir de vehículo para la administración inicial de antibióticos. Es fundamental protocolizar todos estos aspectos prácticos, de acuerdo con las rutinas de cada centro, para asegurar la máxima efectividad en la resucitación volumétrica inicial.⁶²

5. Emplear vasopresores para tratar la hipotensión durante y después de la resucitación con líquidos. En ocasiones se consigue la estabilización hemodinámica con la expansión inicial de volumen, pero en muchos casos ésta no consigue mantener la presión arterial y la perfusión tisular, en cuyo caso se debe iniciar precozmente el uso de vasopresores (noradrenalina o dopamina). Conseguir cuanto antes una TA media superior a 65 mmHg (o mayor en sujetos previamente hipertensos) se considera esencial para mejorar la perfusión tisular y prevenir el deterioro de la función de órganos. La consecución de las cifras tensionales adecuadas mediante el uso precoz de vasopresores puede dar la falsa sensación de que la resucitación ha concluido; se debe sin embargo continuar la expansión de volumen, guiada por la presión venosa central.⁶³

6. En presencia de shock séptico o lactato > 4 mmol/L deben medirse la presión venosa central (PVC) y la saturación venosa mixta (SvO₂) o central (SvcO₂) de oxígeno y alcanzarse los objetivos hemodinámicos predefinidos dentro de las seis primeras horas.

Las medidas especificadas en este apartado se basan exclusivamente en el estudio de Rivers, cuyas limitaciones constituyen el principal punto débil de las "sepsis bundles". En dicho estudio se compararon dos protocolos de actuación, y no dos tratamientos; se realizó en un solo centro con un número escaso de pacientes; las diferencias obtenidas entre los grupos experimental y placebo fueron muy grandes cuando las diferencias en los tratamientos aplicados no lo fueron tanto, y resulta difícil adscribir los resultados a cada una de las medidas individuales que se pusieron en práctica en el estudio, algunas de las cuales no parecen suficientemente fundamentadas (umbral de transfusión en un Hto del 30%, uso de dobutamina, interpretación de la SvcO₂).

Con las anteriores limitaciones, sus resultados deberían intentar replicarse en un estudio multicéntrico. El principal mérito del estudio está en destacar la importancia de tres factores: 1) la precocidad de la resucitación; 2) la agresividad de la misma, y 3) el uso de protocolos de actuación, en los que

debe ocupar un lugar destacado la especificación de objetivos hemodinámicos precisos hacia los que guiar el tratamiento.

7. En presencia de shock séptico o lactato > 4 mmol/L, mantener la PVC en 8-12 mmHg, o en 12-15 mmHg si el paciente está en ventilación mecánica o tiene hipertensión abdominal.

1. El protocolo de sepsis grave debe incluir explícitamente el objetivo de PVC 8-12 mmHg.
2. Destacar la importancia de priorizar el uso de líquidos para lograr la PVC propuesta, seguido de la administración de concentrados de hematíes más tarde si existe anemia.
3. Asegurar la educación del personal de urgencias en la medición de PVC y la importancia de una correcta técnica de medición y colocación del transductor.
4. No esperar al traslado a UCI para iniciar la monitorización.

8. Una vez conseguida la PVC ≥ 8 mmHg, mantener la SvcO₂ $\geq 70\%$ (o SvO₂ $\geq 65\%$) mediante transfusión si el Hto $\leq 30\%$ y dobutamina si el Hto $> 30\%$

1. Incluir en el protocolo la medición del Hto y la determinación del grupo sanguíneo y realización de pruebas cruzadas.
2. Incluir en el protocolo la monitorización de SvcO₂ en pacientes con shock séptico o lactato > 4 mmol/L.
3. Incluir en el protocolo la transfusión de hematíes si tras conseguir la PVC con líquidos y vasopresores, la SvcO₂ es menor del 70% y el Hto es menor del 30%.
4. Incluir en el protocolo la administración de dobutamina si la SvcO₂ sigue inferior al 70% una vez conseguidos los objetivos de PVC y Hto.
5. 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 inotropos.
6. Ajustar la dosis de inotropos para mantener la SvcO₂ $> 70\%$.
7. No esperar al ingreso en UCI para administrar la dobutamina. 64

Paquete de medidas para las primeras 24 horas

1. Administrar corticoides a dosis bajas en el shock séptico según el protocolo asistencial de cada centro.
2. Administrar proteína C activada en la sepsis grave de alto riesgo, en ausencia de contraindicaciones, según el protocolo asistencial de cada centro.
3. Mantener la glucemia por encima del límite inferior de la normalidad y por debajo de 150 mg/dl.
4. En los pacientes que reciben ventilación mecánica, mantener la presión meseta por debajo de 30 cm H₂O.

Detallamos a continuación estas medidas:

1. Administrar corticoides a dosis bajas en caso de shock séptico según el protocolo asistencial de cada centro. Varios estudios realizados con dosis bajas de hidrocortisona en pacientes con shock séptico dependiente de vasopresores confirman la mejoría hemodinámica obtenida con el tratamiento en la mayor

parte de los pacientes. El efecto sobre la mortalidad no ha quedado demostrado en ningún estudio individual, aunque dos recientes metaanálisis encuentran una reducción de la mortalidad de cualquier causa a los 28 días.

El etomidato, fármaco empleado en la secuencia rápida de intubación traqueal, produce insuficiencia suprarrenal, que dura 24 horas después de una dosis única, y altera la prueba de ACTH, empleada con frecuencia para determinar la existencia de disfunción suprarrenal en el shock séptico y para valorar la interrupción del tratamiento con hidrocortisona. El uso de etomidato impide interpretar la prueba de ACTH, y puede agravar la disfunción suprarrenal del shock séptico.⁶⁵

2. Administrar proteína C activada en la sepsis grave de alto riesgo, en ausencia de contraindicaciones, según el protocolo vasistencial de cada centro. Las guías de práctica clínica recomiendan la administración de proteína C activada (PCA) (drotrecogina alfa activada) en los pacientes adultos con sepsis grave y riesgo alto de muerte, definido por uno cualquiera de los siguientes cuatro criterios:

1. Disfunción aguda de dos o más órganos
2. Puntuación APACHE-II > 24 puntos en las 24 horas previas
3. Shock séptico
4. SDRA secundario a la sepsis ($PO_2/FiO_2 < 200$ mmHg)

La proteína C activada no está indicada en pacientes pediátricos ni en pacientes adultos de riesgo bajo (puntuación APACHEII < 25 puntos y fallo de un solo órgano). Se excluyen del tratamiento los pacientes con contraindicaciones absolutas y los que tienen contraindicaciones relativas que a juicio del clínico excedan el beneficio potencial del tratamiento.

El efecto adverso serio más grave relacionado con la PCA es la hemorragia. En pacientes en que se ha realizado o se planea realizar un procedimiento quirúrgico mayor, la PCA no debe administrarse hasta 12 horas después del procedimiento. La PCA tiene una vida media corta, por lo que la interrupción de la infusión restaura los niveles previos de hemostasia en dos horas. Por tanto, el tratamiento con PCA debe interrumpirse dos horas antes de cualquier procedimiento quirúrgico. Para procedimientos menos invasivos, como la canulación venosa central, la colocación de drenaje torácico o la punción lumbar, el tratamiento debe interrumpirse dos horas antes y reanudarse una o dos horas después, una vez comprobada la ausencia de hemorragia.

El riesgo de hemorragia es especialmente alto en presencia de trombopenia grave. La trombopenia inferior a 30.000/mm³ constituye una contraindicación del uso de PCA, incluso cuando se eleve esa cifra por medio de transfusión de plaquetas.

En caso de coagulación intravascular diseminada (CID) la PCA está indicada, salvo en presencia de consumo acusado de factores (menos de 30.000 plaquetas/mm³, fibrinógeno menor de 100 mg/dl, actividad de protrombina inferior al 30%). La PCA reduce por su efecto anticoagulante el consumo de factores, pero no el de plaquetas, por lo que el recuento de plaquetas debe vigilarse estrechamente si se utiliza PCA en presencia de CID.

El uso simultáneo de heparina puede reducir la eficacia de la PCA, por lo que se recomienda no emplear heparina ni HBPM mientras dura el tratamiento con PCA.

Los pacientes tratados en los últimos siete días con antivitaminas K

(anticoagulantes orales) no deben recibir PCA. Sin embargo, en el PROWESS no se encontró relación entre el aumento de PTT, TP o INR y el riesgo de hemorragia.⁶⁶

3. Mantener la glucemia por encima del límite inferior de lo normal y por debajo de 150 mg/dl. El papel del control estricto de las glucemias no ha sido estudiado específicamente en la sepsis grave, y la recomendación se basa exclusivamente en el trabajo de Van den Bergue, realizado en pacientes predominantemente quirúrgicos de menor gravedad. En otro estudio no aleatorizado realizado en pacientes críticos (Krinsley. 2004), el uso de un protocolo de control estricto de glucemias se asoció a una reducción de la mortalidad. En la actualidad se está realizando un ensayo clínico que puede dar una respuesta definitiva a la cuestión.

En los pacientes con sepsis grave la administración subcutánea de insulina puede ser menos fiable por la presencia de edema o los trastornos circulatorios, por lo que el tratamiento se debe iniciar mediante perfusión 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.⁶⁷

4. Adoptar una estrategia de ventilación protectora en pacientes que reciben ventilación mecánica, con presión meseta inferior a 31 cm H₂O.

La mayoría de los enfermos con sepsis grave y shock séptico requieren intubación traqueal y ventilación mecánica, y casi el 50% de los pacientes con sepsis grave desarrollan lesión pulmonar aguda (LPA) o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), habitualmente en las primeras 24 horas de evolución. Los pacientes con LPA o SDRA tienen infiltrados bilaterales, una PO₂/FiO₂ inferior a 300 o 200 mm Hg y cuando se mide, una PCP inferior a 18 mmHg.

En los pacientes con LPA/SDRA la ventilación protectora, con limitación del volumen tidal a 6 ml/kg de peso predicho y de la presión meseta a menos de 31 cm. de H₂O reduce la mortalidad. Las fórmulas para el cálculo del peso corporal predicho son:

- Hombres: $50 + 0,91 (\text{altura (cm)} - 152,4)$
- Mujeres: $45,5 + 0,91 (\text{altura (cm)} - 152,4)$

La ventilación protectora produce la mayoría de las veces hipercapnia, que se debe tolerar dentro de determinados límites (pH > 7,20), salvo en pacientes con hipertensión endocraneal y en la mayoría de los casos requiere grados profundos de sedación.⁶⁸

VII. HIPOTESIS

La instauración tardía del protocolo de manejo del shock séptico tal como inicio de antibioticoterapia de forma tardía, la inadecuada reanimación con expansores del plasma, la ausencia del uso de estatinas y de oxigenoterapia así como la falta del monitoreo continuo del paciente influyen de forma directa en la alta mortalidad por esta causa.

I. DISEÑO METODOLOGICO

TIPO DE ESTUDIO:

De acuerdo al método de investigación es observacional y según el propósito del diseño metodológico el tipo de estudio es descriptivo (Piura, 2015).

De acuerdo a la clasificación de Hernández, Fernández y Baptista 2016 el tipo de estudio es serie de caso.

De acuerdo al tiempo de ocurrencia de los hechos y registros de información, el estudio es prospectivo. Por el periodo de secuencia del estudio es transversal y según el análisis y alcance de los resultados, el estudio es analítico (Canales, Alvarado y Pineda 1996)

ÁREA DE ESTUDIO:

Servicio de Medicina Interna del Hospital Escuela Alemán Nicaragüense

UNIVERSO:

Lo conformaron los 71 pacientes que acudieron en estado crítico y son ingresados con diagnóstico de Shock séptico.

MUESTRA:

Determinada por método no probabilístico; aleatorio simple.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes adultos que ingresan al servicio de Medicina Interna con diagnóstico de shock séptico.
2. Pacientes que ingresaron en el periodo de estudio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Paciente sin datos de shock
2. Pacientes que ingresaron fuera del tiempo establecido.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN:

Se utilizó un instrumento para la recolección de la información (ficha de recolección de datos), en la cual se valoraron las variables en estudio, dicho instrumento

FUENTES DE INFORMACIÓN:

- Expediente clínico

Plan de tabulación y análisis:

Se realizará levantamiento de texto en Microsoft Office 2013 y se procesó la información en el Software de análisis estadístico SPSS versión 23, donde se realizaron los cruces de variables plasmándose en tablas porcentuales, los gráficos se realizaron el Microsoft Office Excel 2013

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Objetivo Nº 1 Identificar las características Demográficas de los pacientes en estudio

Variable	Concepto Operacional	Indicador	Escala	valor
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Número de años.	Continua	<ul style="list-style-type: none"> • 5-30 años • 0-40 años • 1-50 años • 1-60 • 60 años
Sexo	Diferencia física y constitutiva del hombre y la mujer	Características fenotípicas	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • masculino • femenino

Objetivo Nº 2 Mencionar los antecedentes patológicos personales de los pacientes en estudio.

Comorbilidades	Presencia concurrente de una o más enfermedades diagnosticadas en el mismo individuo, en relación con otra enfermedad que no es el objeto principal de estudio.	Ficha de recolección de datos	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. TA 2. nf. Neoplásica 3. asma Bronquial 4. epilepsia 5. cardiopatía 6. diabetes Mellitus 7.
----------------	---	-------------------------------	---------	---

				RC 8. nf. reumatologica
--	--	--	--	----------------------------------

Objetivo N° 3. Clasificar el origen de la sepsis de los pacientes en estudio

Origen del shock séptico	Sitio donde se produjo la infección, en dependencia del tiempo de ingreso y egreso hospitalario	Ficha de recolección de datos	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neumonía 2. Infección del tracto urinario 3. Infección de partes blandas 4. Gastroenteritis 5. Meningitis 6. Empiema
--------------------------	---	-------------------------------	---------	--

Objetivo N° 4. Mencionar tipo de tratamiento o procedimiento realizado.

Antibioticoterapia antes de las tres horas	Uso antibiótico antes de 3 horas después de su llegada	Ficha de recolección de datos	ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Hemocultivos	Cultivo microbiológico de la sangre para detectar infecciones	Ficha de recolección de datos	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Administración de cristaloides o coloides	Soluciones utilizados como expansores del plasma.	Ficha de recolección de datos	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No

Uso de vasopresores y ionotropos	Agentes que producen aumento de la presión arterial	Ficha de recolección de datos	Ordinal	1. Si 2. No
Medición de Presión Venosa Central	Medición de la presión de la sangre en la vena cava superior, cerca de la aurícula derecha del corazón.	Ficha de recolección de datos	Ordinal	1. Si 2. No
Medición de Saturación Venosa Central	Nivel de saturación mediante gasometría venosa	Ficha de recolección de datos	Ordinal	1. Si 2. No
Uso de Corticoides	Uso de corticoterapia en shock séptico refractario.	Ficha de recolección de datos	Ordinal	1. Si 2. No 3. No aplica
Monitoreo de la glicemia	Toma de glicemias seriadas	Ficha de recolección de datos	Ordinal	1. Si 2. No
Colocación de Catéter Venoso Central	Dispositivo que se coloca en una vena central para administración de medicamentos y líquidos.	Ficha de recolección de datos	Ordinal	1. Si 2. No

Exámenes de laboratorio	Exámenes de rutina realizados durante la estancia del paciente	Ficha de recolección de datos	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. BHC 2. Glicemia 3. Creatinina 4. Procalcitonina 5. Perfil hepático 6. TP, TPT 7. USG 8. VSG 9. PCR
Medición de lactato	Toma de lactato mediante gasometría	Ficha de recolección de datos	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Cuantificación de lactato	Valores de lactato	Ficha de recolección de datos	Numérica	Valor de lactato

Objetivo Nº 5 Identificar el tipo de disfunción orgánica al momento del ingreso.

Tipo de disfunción orgánica	Trastorno de la función de un determinado órgano, potencialmente reversible que son incapaces de	Ficha de recolección de datos	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Renal 2. Hematológica 3. Ventilatoria 4. Hepática
-----------------------------	--	-------------------------------	---------	---

	mantener la homeostasis sin un sostén terapéutico			
--	---	--	--	--

Objetivo N° 6 Determinar la condición de egreso de los pacientes en estudio

Condición de egreso de los pacientes	Situación de salud que presenta el paciente al alta hospitalaria	Ficha de recolección de datos	Nominal	1. Fallecido 2. Vivo
--------------------------------------	--	-------------------------------	---------	-------------------------

A. ASPECTOS ÉTICOS

Consideraciones éticas:

Para la elaboración de este documento se solicitó a las autoridades médicas del Hospital Escuela Alemán Nicaragüense, permiso y autorización para solicitar los expediente a la unidad de archivo del Hospital para el llenado de instrumento de recolección de datos.

Este estudio se realizó con fines académicos, pero que servirá de línea de investigación para promover el cumplimiento adecuado los protocolos de atención de la unidad de cuidados intensivos.

IX.RESULTADOS

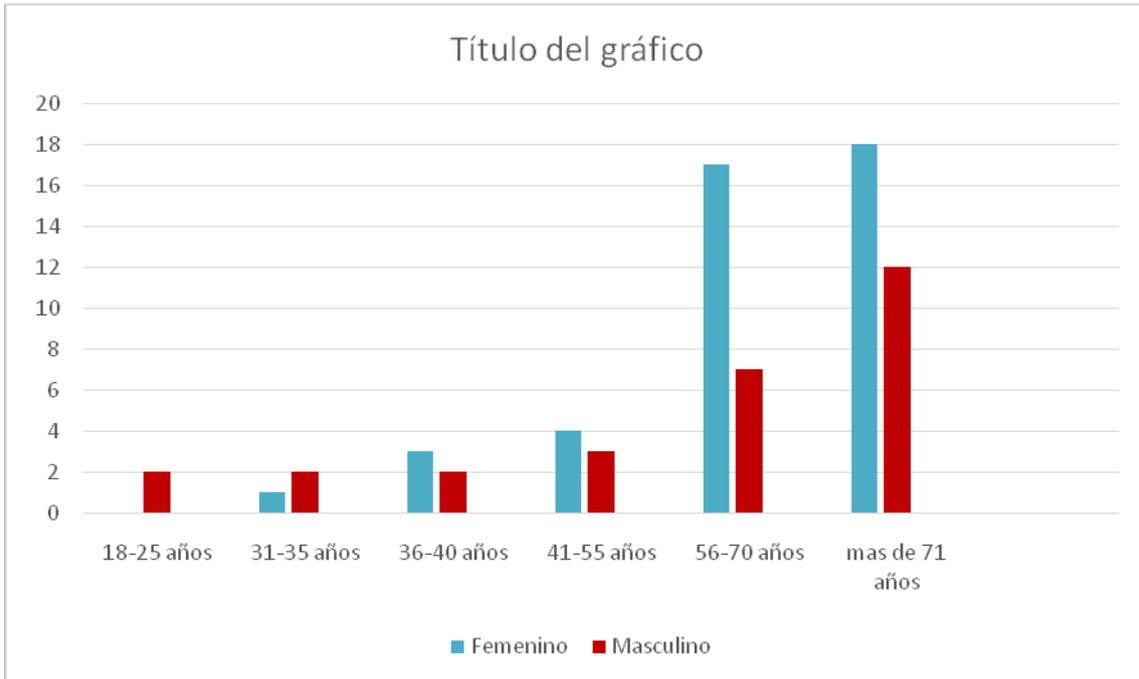
Entre los meses de Enero-Diciembre del año 2016, del total de pacientes que se les dio diagnóstico de Shock séptico, se tomó como tamaño de la muestra (n=71 pacientes), población que cumple con los criterios de inclusión y de exclusión del presente trabajo.

Tabla No.1 Características sociodemográficas de los pacientes con Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.

		Tipo de género(n=71)		Total
		Femenino	Masculino	
Rango de edades (n=71)	18-25 años	0	2	2
	31-35 años	1	2	3
	36-40 años	3	2	5
	41-55 años	4	3	7
	56-70 años	17	7	24
	mas de 71 años	18	12	30
Total		43	28	71

Fuente: Ficha de recolección de datos

Gráfico No.1 Características sociodemográficas de los pacientes con Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.



Fuente: Tabla No1

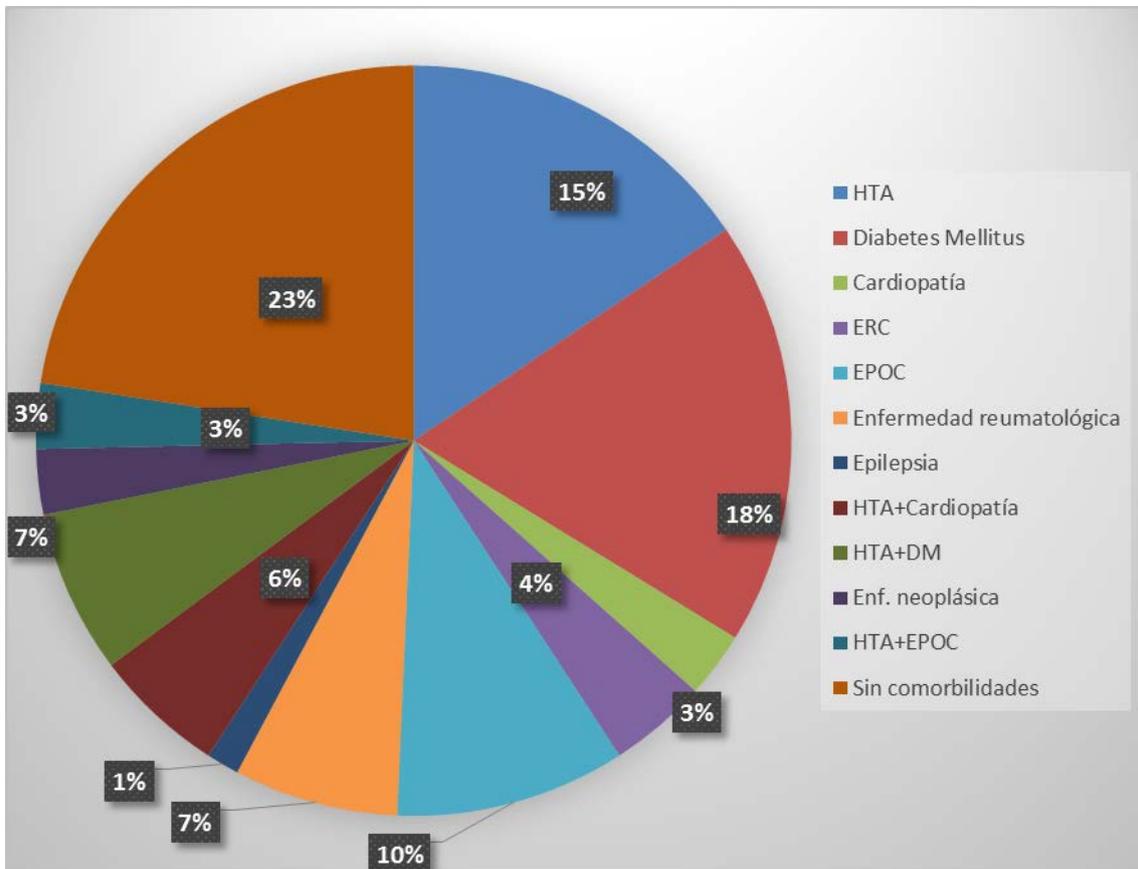
Dentro de las características sociodemográficas, el género que más predominó fue el femenino y dentro del rango de edades los mayores de 71 años.

Tabla No.2 Comorbilidades asociadas en los pacientes con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	HTA	11	15.5	15.5	15.5
	Diabetes Mellitus	13	18.3	18.3	33.8
	Cardiopatía	2	2.8	2.8	36.6
	ERC	3	4.2	4.2	40.8
	EPOC	7	9.9	9.9	50.7
	Enfermedad reumatológica	5	7.0	7.0	57.7
	Epilepsia	1	1.4	1.4	59.2
	HTA+Cardiopatía	4	5.6	5.6	64.8
	HTA+DM	5	7.0	7.0	71.8
	Enf. neoplásica	2	2.8	2.8	74.6
	HTA+EPOC	2	2.8	2.8	77.5
	Sin comorbilidades	16	22.5	22.5	100.0
	Total	71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos

Gráfico No.2 Comorbilidades asociadas en los pacientes con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.



Fuente: Tabla No.2

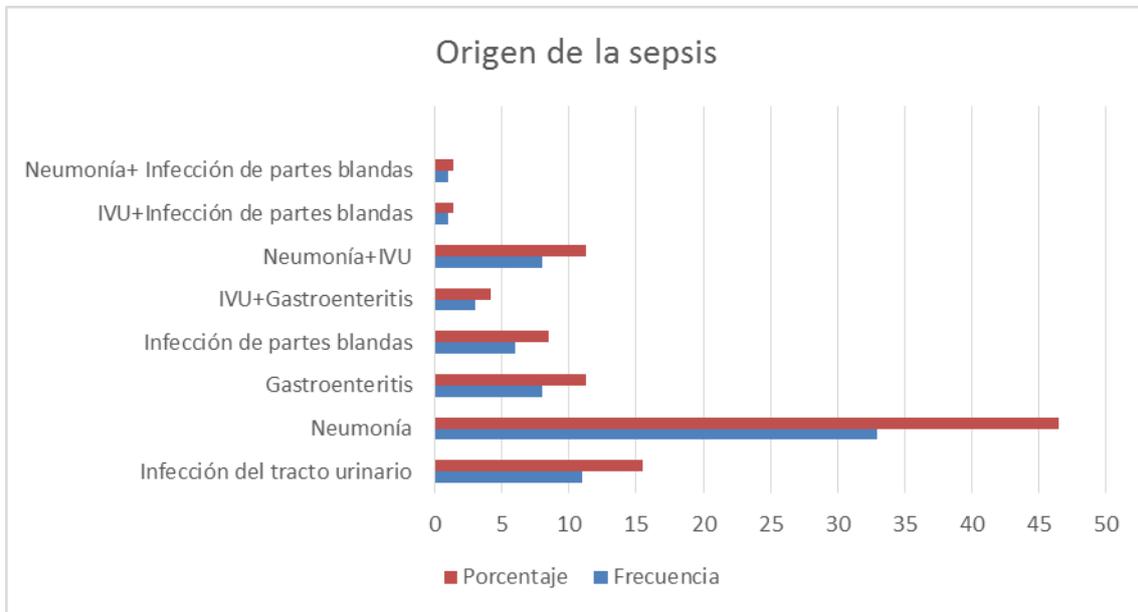
En el grupo estudiado lo que más predominó fue el grupo que no presentaban comorbilidades asociadas, seguido de los pacientes con HTA y Diabetes Mellitus.

Tabla No.3 Origen de la sepsis en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Infección del tracto urinario	11	15.5	15.5	15.5
	Neumonía	33	46.5	46.5	62.0
	Gastroenteritis	8	11.3	11.3	73.2
	Infección de partes blandas	6	8.5	8.5	81.7
	IVU+Gastroenteritis	3	4.2	4.2	85.9
	Neumonía+IVU	8	11.3	11.3	97.2
	IVU+Infección de partes blandas	1	1.4	1.4	98.6
	Neumonía+ Infección de partes blandas	1	1.4	1.4	100.0
	Total	71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico No.3 Origen de la sepsis en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016



Fuente: Tabla No 3

Dentro de los pacientes en estudio el tipo de sepsis que sobresalió fue la Neumonía, seguido por el grupo con Infección del tracto urinario.

Tabla No.4 Inicio de cristaloides a 20cc/kg/h en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	53	74.6	74.6	74.6
	No	18	25.4	25.4	100.0
	Total	71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico No.4 Inicio de cristaloides a 20cc/kg/h en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.



Fuente: Tabla No.4

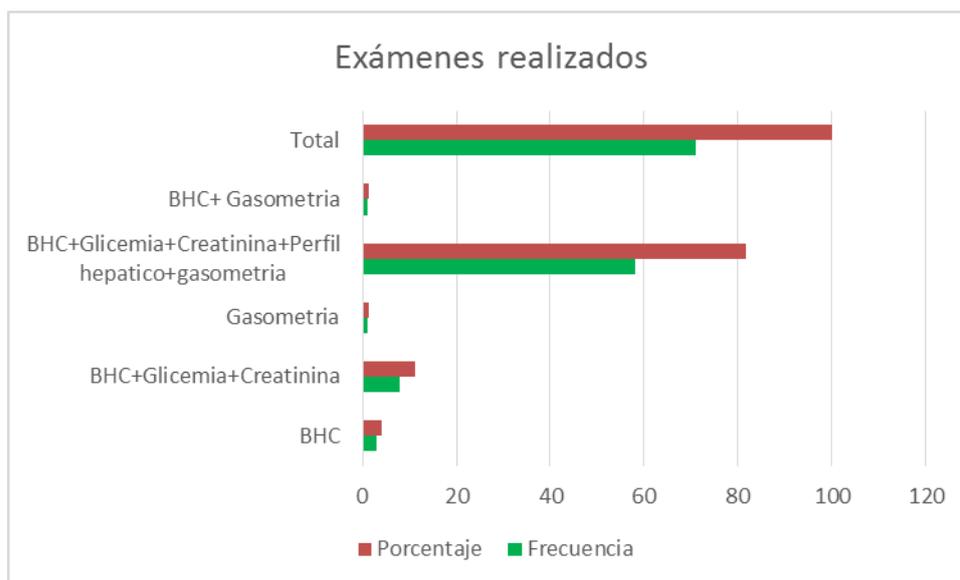
Tabla No.5 Exámenes de laboratorio realizados a los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.

Exámenes de laboratorio realizados(n=71)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	BHC	3	4.2	4.2	4.2
	BHC+Glicemia+Creatinina	8	11.3	11.3	15.5
	Gasometria	1	1.4	1.4	16.9
	BHC+Glicemia+Creatinina+Perfil hepatico+gasometria	58	81.7	81.7	98.6
	BHC+ Gasometria	1	1.4	1.4	100.0
	Total	71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico No.5 Exámenes de laboratorio realizado en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.



Fuente: Tabla No5

Dentro de los exámenes realizados a los pacientes en estudio, a 58 de ellos se les realizaron todos los exámenes de rutina (BHC+ glicemia+ creatinina+ gasometría+ perfil hepático).

Tabla No.6 Inicio de antibioticoterapia antes de las 3 horas en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.

Inicio de antibiótico en las primeras 3 horas(n=71)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	36	50.7	50.7	50.7
	No	35	49.3	49.3	100.0
Total		71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico No.6 Inicio de antibioticoterapia antes de las 3 horas en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.



Fuente: Tabla No. 6

De los 71 pacientes estudiados, 36 se inició la antibioticoterapia antes de las 3 horas y 35 de ellos después de las 3 horas de su llegada.

Tabla No.7 Realización de hemocultivos a los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.

Realización de hemocultivos(n=71)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Realizado	18	25.4	25.4	25.4
	No realizado	53	74.6	74.6	100.0
	Total	71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos

Gráfico No.7 Realización de hemocultivos a los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.



Fuente: Tabla No. 7

De los pacientes en estudio predominó el grupo a los cuales no se les realizó hemocultivo con un total de 53.

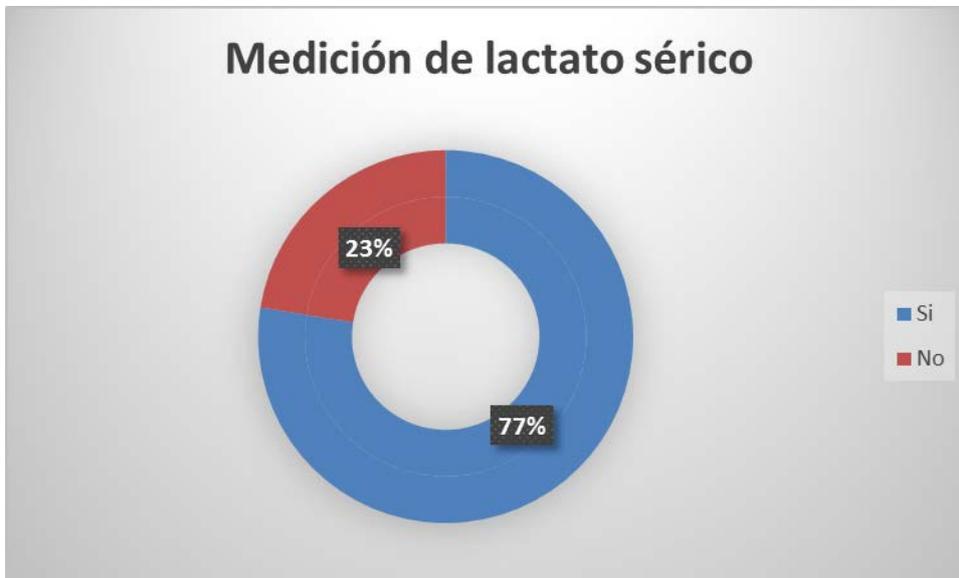
Tabla No.8 Medición de lactato sérico en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.

Medición de lactato sérico(n=71)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	55	77.5	77.5	77.5
	No	16	22.5	22.5	100.0
Total		71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico No.8 Medición de lactato sérico en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.



Fuente: Tabla No.8

En el grupo a estudio predominó a los cuales se les realizó medición de lactato sérico con un total de 55 pacientes.

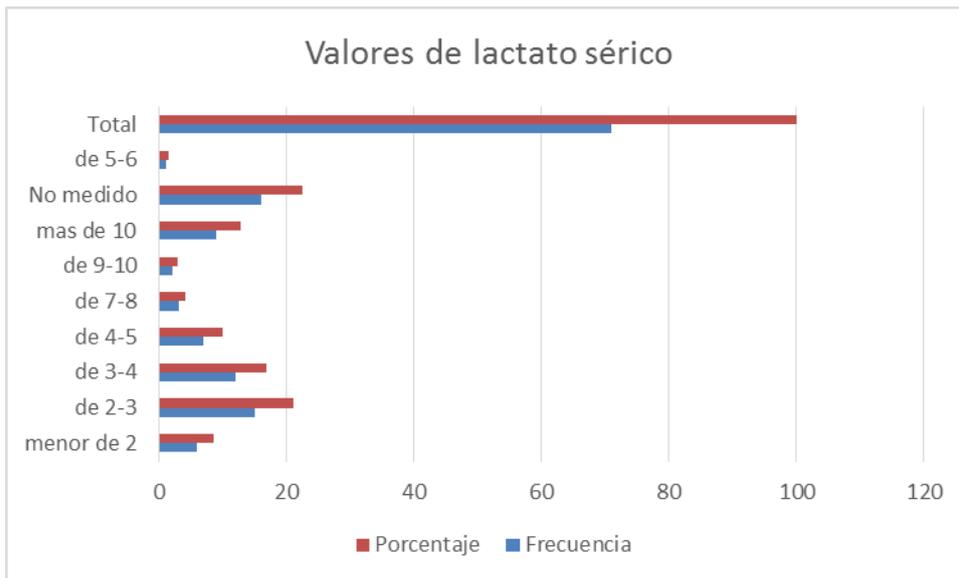
Tabla No.9 Valores de lactato sérico en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.

Valores de lactato(n=71)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	menor de 2	6	8.5	8.5	8.5
	de 2-3	15	21.1	21.1	29.6
	de 3-4	12	16.9	16.9	46.5
	de 4-5	7	9.9	9.9	56.3
	de 7-8	3	4.2	4.2	60.6
	de 9-10	2	2.8	2.8	63.4
	mas de 10	9	12.7	12.7	76.1
	No medido	16	22.5	22.5	98.6
	de 5-6	1	1.4	1.4	100.0
	Total	71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Grafico No.9 Valores de lactato sérico en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.



Fuente: Tabla No.9

De los pacientes a estudio lo que predominó fueron el grupo a los cuales no se les realizo medición de lactato sérico con un total de 16 pacientes. Seguido de los que se encontraban entre 2-3.

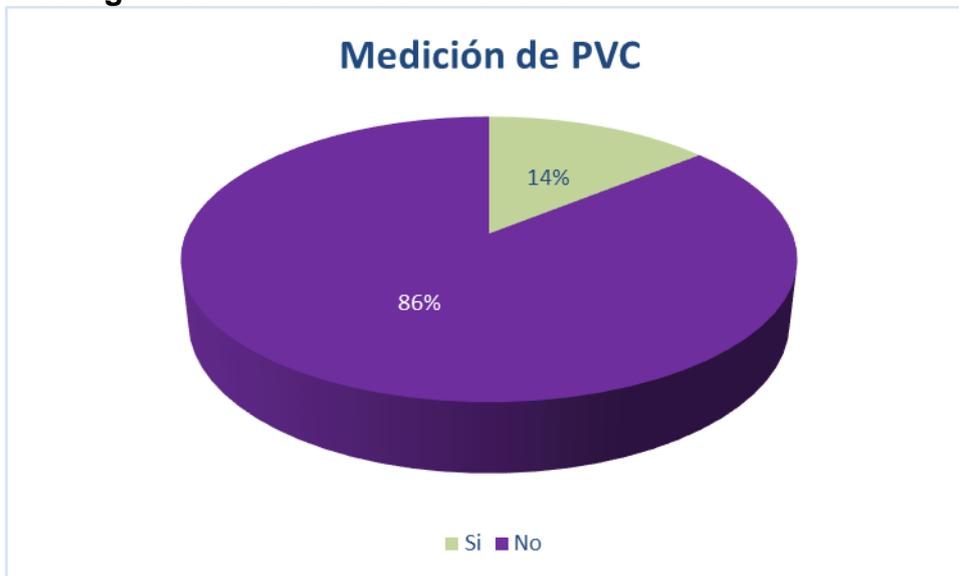
Tabla No.10 Medición de Presión Venosa Central en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.

Medición de PVC(n=71)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	10	14.1	14.1	14.1
	No	61	85.9	85.9	100.0
Total		71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico No.10 Medición de Presión Venosa Central en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.



Fuente: Tabla No.10

De los pacientes en estudio a la mayoría no se les realizo medición de Presión Venosa Central con un total de 61 pacientes.

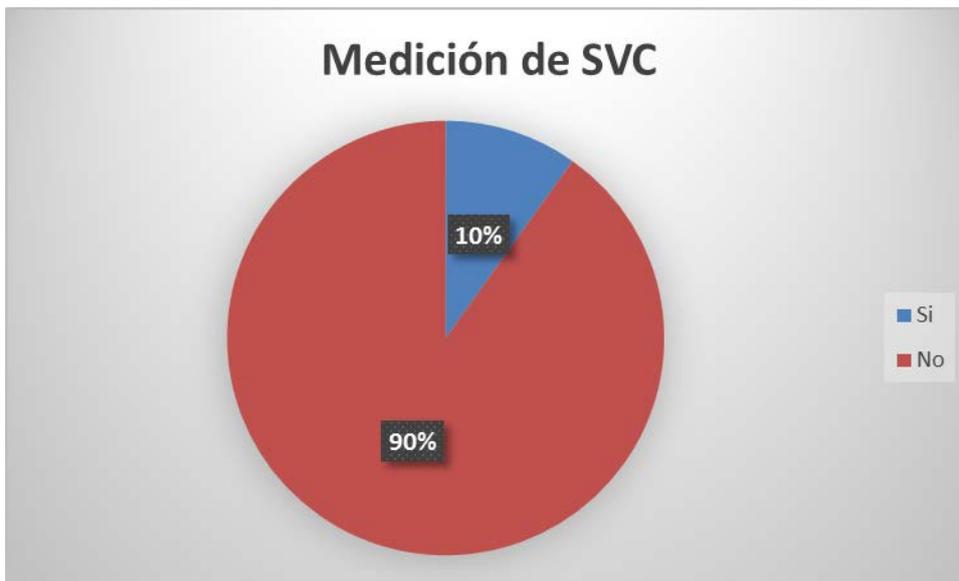
Tabla No.11 Determinación de Saturación Venosa Central en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.

Determinación de saturación venosa central(n=71)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	7	9.9	9.9	9.9
	No	64	90.1	90.1	100.0
	Total	71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico No.11 Determinación de Saturación Venosa Central en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.



Fuente: Tabla No. 11

De los pacientes en estudio, 64 de estos no se les realizó medición de Saturación Venosa Central, siendo lo predominante.

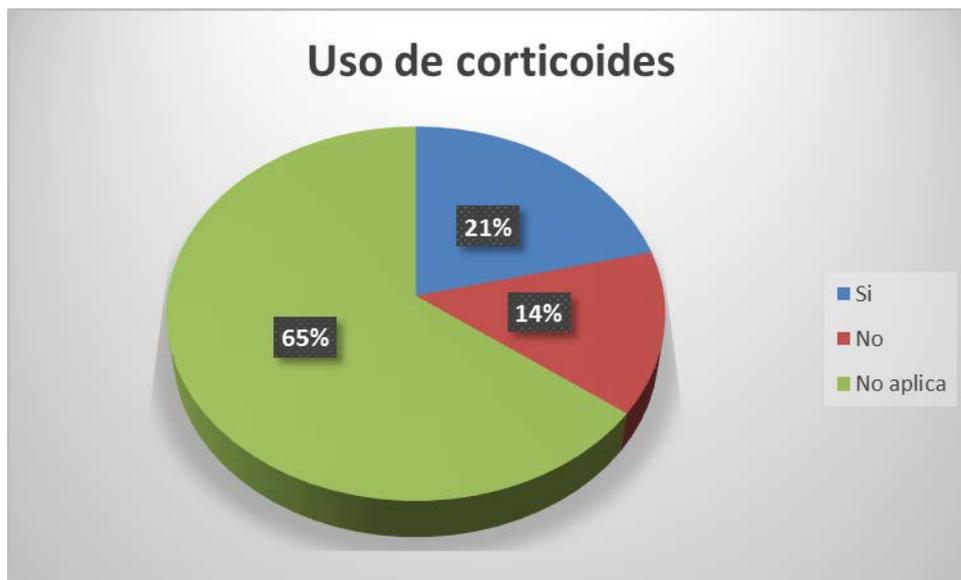
Tabla No.12 Uso de coticoterapia en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.

Utilización de uso de corticoides(n=71)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	15	21.1	21.1	21.1
	No	10	14.1	14.1	35.2
	No aplica	46	64.8	64.8	100.0
	Total	71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico No.12 Uso de coticoterapia en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.



Fuente: Tabla No. 12

De los 71 pacientes en estudio, lo que predominó fueron el grupo a los cual no aplicaba la administración de corticoides los cuales fueron 46 pacientes, seguido de los que si se les cumplió con un total de 15 pacientes.

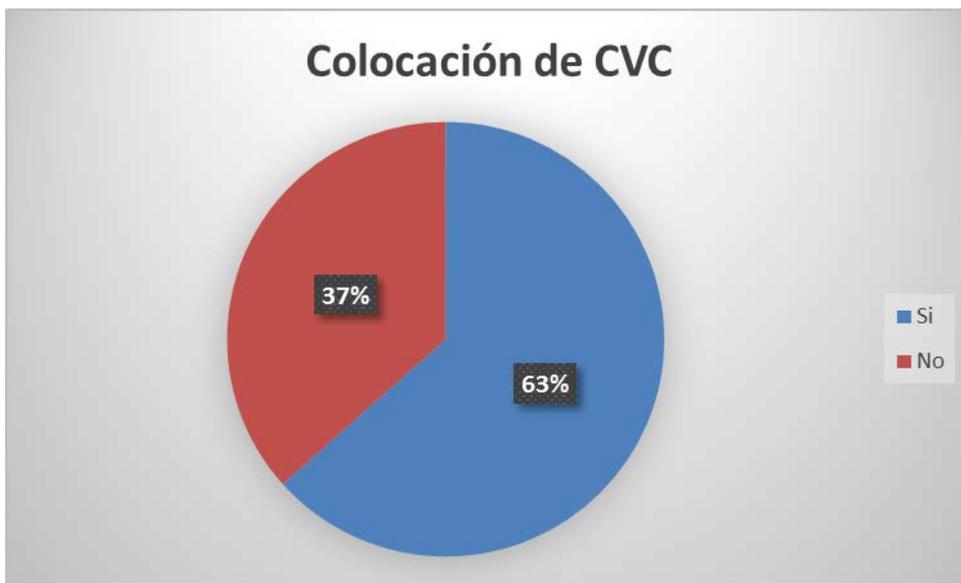
Tabla No.13 Colocación de Catéter Venoso Central en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.

Colocación de catéter venoso central(n=71)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	45	63.4	63.4	63.4
	No	26	36.6	36.6	100.0
	Total	71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico No.13 Colocación de Catéter Venoso Central en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.



Fuente: Tabla No. 13

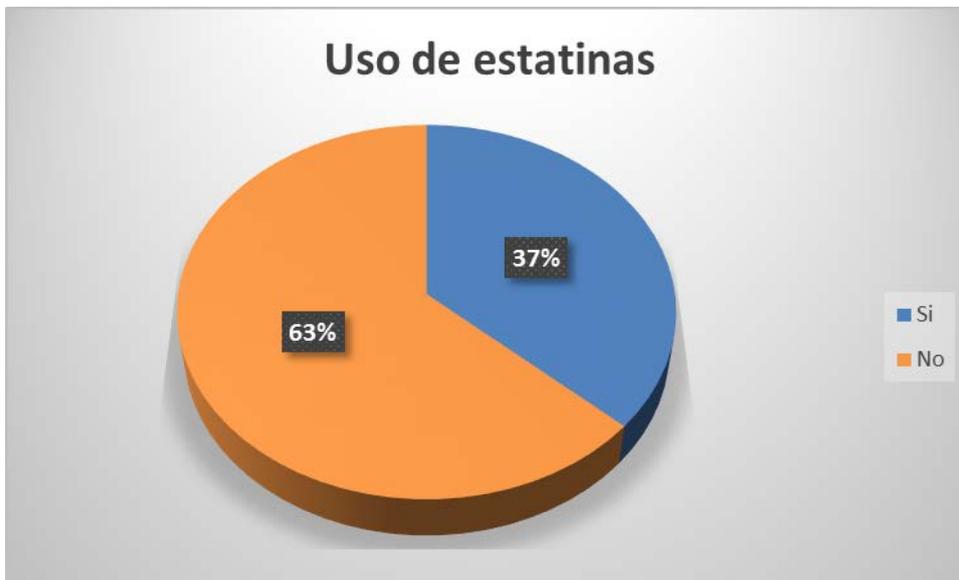
De los 71 pacientes en estudio, a 45 de ellos se les cumplió la colocación del Catéter Venoso Central siendo lo predominante en este estudio.

Tabla No.14 Uso de estatinas en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	26	36.6	36.6	36.6
	No	45	63.4	63.4	100.0
	Total	71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico No.14 Uso de estatinas en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.



Fuente: Tabla No. 14

De los pacientes a estudio lo predominante fueron el grupo de pacientes a los cuales no se les cumplió el uso de estatinas con un total de 45 pacientes.

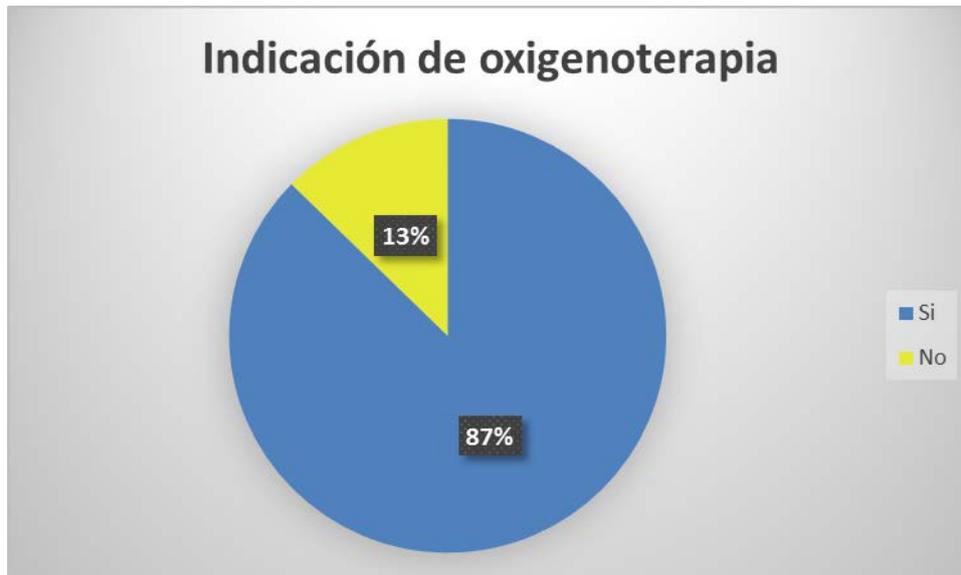
Tabla No.15 Indicación de Oxigenoterapia en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016

Indicación de oxigenoterapia(n=71)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	62	87.3	87.3	87.3
	No	9	12.7	12.7	100.0
Total		71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos

Gráfico No.15 Indicación de Oxigenoterapia en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016



Fuente: Tabla No. 15

Del grupo a estudio, a un total de 62 pacientes se les cumplió la indicación de oxigenoterapia.

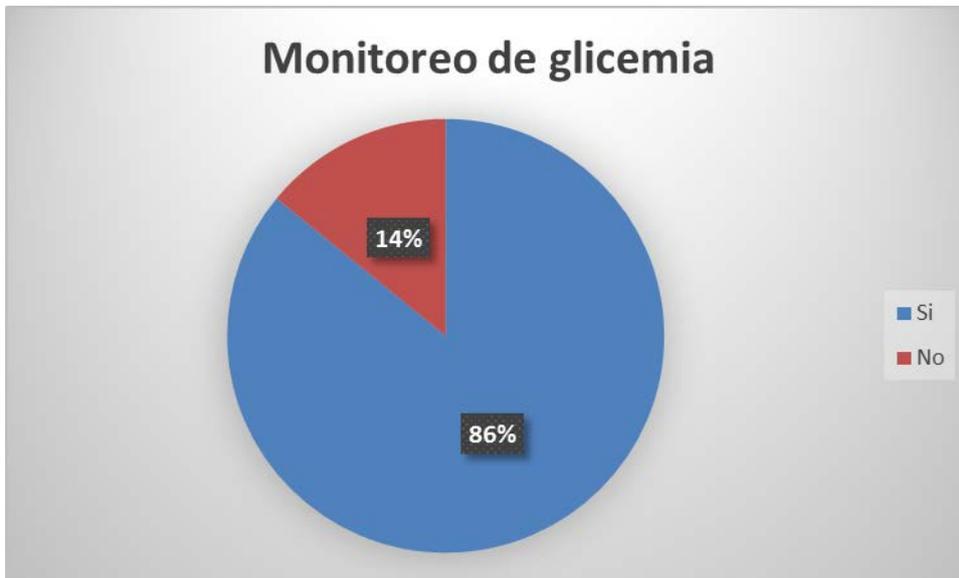
Tabla No.16 Adecuado monitoreo de la glicemia en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.

Adecuado monitoreo de la glicemia(n=71)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	61	85.9	85.9	85.9
	No	10	14.1	14.1	100.0
Total		71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico No.16 Adecuado monitoreo de la glicemia en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.



Fuente: Tabla No.16

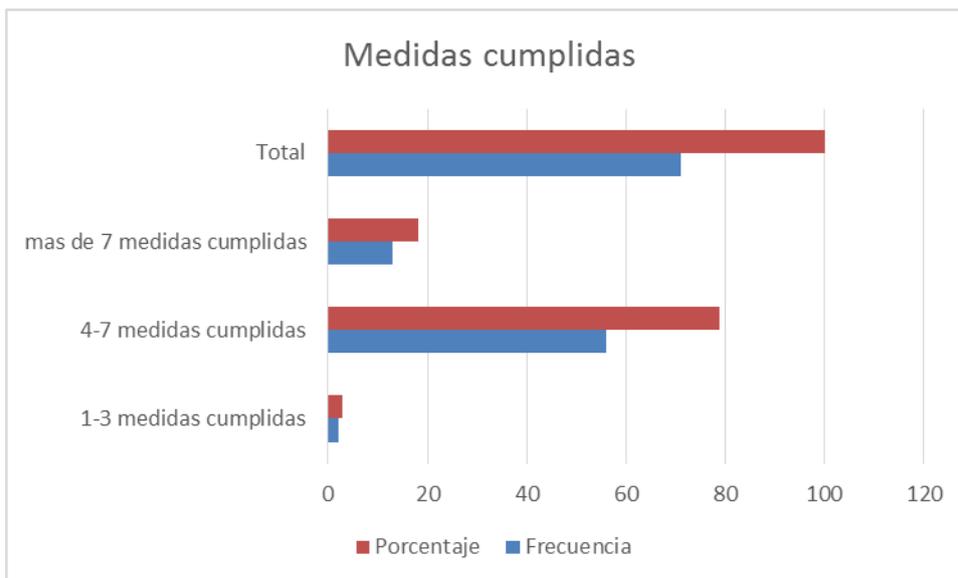
Tabla No.17 Número de medidas cumplidas en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.

Número de medidas cumplidas(n=71)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1-3 medidas cumplidas	2	2.8	2.8	2.8
	4-7 medidas cumplidas	56	78.9	78.9	81.7
	mas de 7 medidas cumplidas	13	18.3	18.3	100.0
	Total	71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico No.17 Número de medidas cumplidas en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.



Fuente: Tabla No. 17

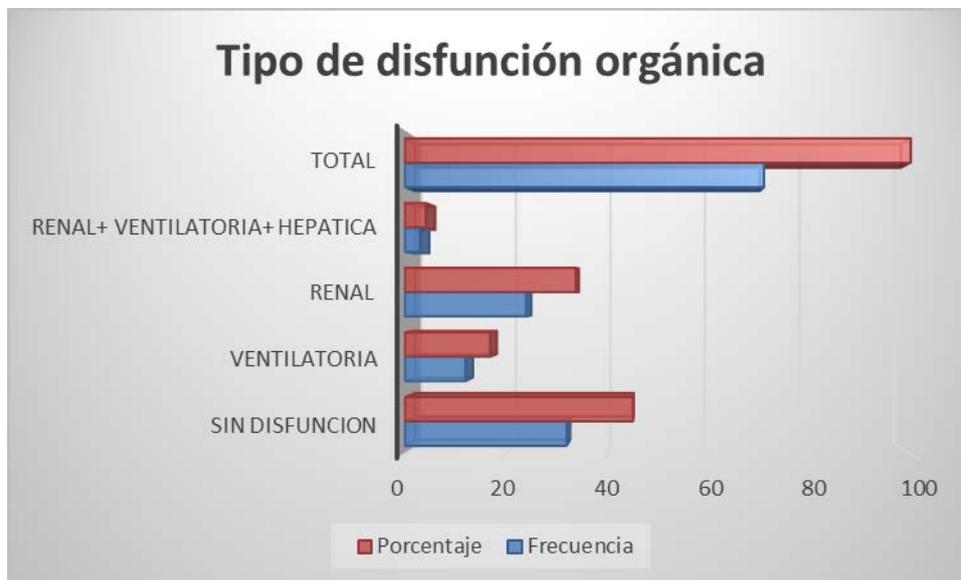
Tabla No.18 Tipo de disfunción orgánica en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.

Tipo de disfunción orgánica al momento de su llegada(n=71)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sin disfunción	32	45.1	45.1	45.1
	Ventilatoria	12	16.9	16.9	62.0
	Renal	24	33.8	33.8	95.8
	Renal+ Ventilatoria+ Hepatica	3	4.2	4.2	100.0
	Total	71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Gráfico No.18 Tipo de disfunción orgánica en los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.



Fuente: Tabla No. 18

En el grupo estudiado lo predominante fue el grupo de pacientes que a su llegada no presentaban ningún tipo de disfunción orgánica con un total de 32 pacientes, seguido de los que presentaban disfunción renal con un total de 24 pacientes.

Tabla No.19 Estado al egreso de los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.

Estado del paciente al egreso(n=71)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Vivo	16	22.5	22.5	22.5
	Fallecido	55	77.5	77.5	100.0
	Total	71	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Grafico No.19 Estado al egreso de los pacientes estudiados con diagnóstico de Shock séptico. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero-Diciembre 2016.



Fuente: Tabla No. 20

Del grupo estudiado, el estado que predominó al egreso fueron los fallecidos con un total de 55 pacientes.

X. DISCUSIÓN

En este estudio se analizaron 71 pacientes con criterios de shock séptico. Todos ellos pacientes ingresados en el Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo comprendido en el estudio.

En la tabla No1. Podemos evaluar las características sociodemográficas tales como el sexo y rango de edades, en el cual predominó el sexo femenino con un total de 43 pacientes (60.6%), seguido del sexo masculino con un total de 28 pacientes (39.4%), lo cual no corresponde con los estudios realizados por la Dra. Cristina Salazar Ramírez en el hospital Virgen de la Victoria de Málaga, España. Donde el género que predominó en su estudio fue el Masculino. Lo cual corresponde con lo descrito en la literatura, en la cual se evidencia que los grupos de riesgo de sufrir shock séptico se encuentran los lactantes, ancianos y es mayor entre varones que mujeres.

Se evaluó el rango de edades los pacientes a estudio en los cuales predominó el grupo de mayores de 71 años con un total 30 pacientes (42.3%), seguido de los de 56- 70 años con un total de 24 pacientes (33.8%), luego los de 41-55 años (9.9%), seguido de los de 36-40 años (7%), los de 31-35 años (4.2%) y por último los que se encontraban de 18-25años (2.8%). Esto corresponde con el estudio realizado por la Dra. Cristina Salazar Ramírez en el hospital Virgen de la Victoria de Málaga, España, en el cual la media que predominó en su estudio fue de 71.6 años y lo cual además corresponde con lo descrito en la literatura dado que las edades extremas de la vida son las más vulnerables para presentar shock séptico.

En la tabla No2, podemos evaluar las comorbilidades asociadas que presentaban los pacientes a estudio, evidenciándose que lo más frecuente fueron los que no presentaban ningún tipo de comorbilidades con un total de 16 pacientes (22.5%), seguido de los pacientes que presentaban Diabetes Mellitus con un total de 13 pacientes (18.3%), seguido de los pacientes con HTA (15.5%), posteriormente los pacientes EPOC (9.9%), seguido de los que presentaban enfermedades reumatológicas al igual que los que tenían tanto HTA como DM (7%), los que tenían HTA+ Cardiopatía (5.6%), luego los pacientes con ERC (4.2%) y por último los que presentaban enfermedades neoplásicas (2.8%). Lo cual no coincide con las literaturas en las cuales se describe que los grupos más afectados son los que presentan comorbilidades asociadas los cuales los hacen más vulnerables de presentar shock séptico. En los estudios realizados en Málaga, España si corresponde con que la mayoría

de los pacientes estudiados relacionados con shock séptico eran los que presentaban HTA (55.9%), seguido de los que presentaban una cardiopatía de base (44.6%), para luego continuar con los pacientes que tenían enfermedades neoplásica (22.5%).

En la tabla No 3, evaluamos el origen de la sepsis más frecuentes en los pacientes estudiados, siendo esta la Neumonía con una frecuencia de 33 (46.5%), seguido de las infecciones del tracto urinario con un total de 11pacientes (15.5%), luego los que presentaron gastroenteritis así como los que acudieron con Neumonía + IVU (11.3%), seguido de la infección de partes blandas (8.5%), las IVU+ Gastroenteritis (4.2%) y por ultimo las infecciones de partes blandas+ IVU y las Infecciones de partes blandas+ Neumonía (1.4%), lo cual corresponde con las literaturas revisadas en las cuales se evidencia que la causa principal de sepsis es la neumonía seguido de las infecciones intraabdominales las cuales no fueron objeto de estudio en nuestra investigación, seguido de las infecciones del tracto urinario. Lo cual además corresponde con el estudio realizado en Málaga, España en el cual el principal foco de sepsis correspondió con la neumonía/ empiema (36.1%), seguido de la sepsis intraabdominal (28.1%) la cual no fue abordada en nuestro estudio, seguido de meningitis (5.2%) y partes blandas (4.5%).

En las siguientes tablas desde la No. 4 hasta la tabla No. 17, podemos evidenciar los distintos procedimientos realizados en nuestros pacientes a estudio, evidenciándose en la tabla No. 4 el inicio de los cristaloides, siendo de relevancia los pacientes en los cuales si se cumplió la administración de los mismos a dosis de 20cc/kg/h, a como lo indica la normativa de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis 2016, con un total de 53pacientes (74.6). En la tabla No. 5 podemos valorar los exámenes indicados a los pacientes a estudio en el cual se evidencia que en la mayoría de los pacientes en estudio con un total de 58 (81.7%), se cumplió el protocolo de realización de todos los exámenes de laboratorio indicados en un paciente crítico, tan solo 3 pacientes (4.2%), solo tenían BHC y 1 paciente (1.4%), solamente contaban con BHC y gasometría, y el otro solo con gasometría, lo cual en este caso correspondió con el hecho que el paciente falleciera antes de tener todos los resultados de laboratorio completados. En la tabla No. 6 se evidencia que el grupo de los pacientes a los cuales se les inicio antibioticoterapia antes de las primeras 3 horas fue indistintamente igual al grupo de pacientes a los cuales no se les inicio el antibiótico antes de las primeras 3 horas, 36 pacientes (50.7%) vs 35 (49.3 %), a como esta normado en Campaña Sobreviviendo a la Sepsis 2016, dado que a medida que transcurren las horas desde iniciado el shock séptico incrementa enormemente la mortalidad de dichos pacientes. En la tabla No. 7 se evaluó los pacientes a los cuales se les cumplió la realización de los hemocultivos, evidenciándose que la mayoría de los pacientes en estudio no se les realizó,

con un total de 53 pacientes (74.6 %). En la tabla No.8 se valoró el cumplimiento de la medición del lactato sérico en los pacientes en estudio de los cuales 55 de ellos (77.5%) si se realizó la medición del mismo y 16 pacientes (22.5%) no se les realizó dicha medición lo cual correspondió con que el equipo de gasometría en esos momentos se encontraba descalibrado y no reportaba dichos valores. En la tabla No. 9 logramos valorar los niveles de lactato encontrados en los pacientes en estudio en los cuales predominó el grupo de los que se encontraba con lactato sérico entre 2-3 mmol/l con un total de 15 pacientes (21.1%), seguido del grupo de 3-4 mmol/l con 12 pacientes (16.9%) y luego los pacientes que se encontraban con valores de lactato mayor de 10 mmol/l con un total de 9 pacientes (12.7%), lo cual corresponde con las literaturas estudiadas en las cuales se confirma que el lactato sérico mayor de 2 mmol/l, es un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico, con un nivel de confianza de 95%. Shapiro en un estudio de cohorte, valora pacientes con sepsis, hipotetizando que el valor inicial de lactato sérico podría predecir la mortalidad de estos pacientes. En la tabla No. 10 se evaluaron los pacientes en estudio a los cuales se les realizó medición de PVC, a los cuales 61 de estos pacientes (85.9%), no se les cumplió dicho procedimiento. En la tabla No. 11 se evaluó la medición de la Saturación Venosa Central de los pacientes en estudio, de los cuales 64 pacientes (90.1%) no se les cumplió, y apenas 9.9% si se realizó. En la tabla No. 12 se evaluó el grupo de pacientes a los cuales se les cumplió según la normativa la administración de corticoides en lo cual predominó el grupo a los cuales no aplicaba dicha administración (64.8%), dado que no se trataba de un shock séptico refractario, seguido del grupo a los cuales si se les cumplió con un total de 21 pacientes (21.1%). En la tabla No 13, se evaluó el grupo de pacientes a los cuales se les cumplió la colocación de Catéter Venoso Central, predominando el grupo a los que si se les realizó dicha colocación con un total de 45 pacientes (63.4%) y 26 pacientes (36.6%), a los cuales no se les colocó, por múltiples razones, dado en algunos casos que el paciente o familiares no cedieron a firmar previo consentimiento para la colocación y en otros casos no se realizó dicha colocación por que no contaban en el servicio con dicho insumo. En la tabla No. 14 se abordó el cumplimiento de estatinas dentro del manejo del shock séptico, en las cuales 45 de los pacientes a estudio (63.4%) no se cumplió, y tan solo 26 pacientes (36.6%) si se cumplió. En la tabla No 15 se evaluó el cumplimiento de la oxigenoterapia en los pacientes en estudio, encontrándose que en la mayoría de estos, con un total de 62 pacientes (87.3%) si se cumplió y tan solo una pequeña parte con un total de 9 pacientes (12.7%) no se cumplió dicha indicación. En la tabla No.16 se evaluó el cumplimiento de la medición de la glicemia en los pacientes en estudio, predominando el grupo a los cuales si se les dio monitoreo de la misma con un total de 61 pacientes (85.9%) cumpliendo con la normativa de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis 2016, y con literaturas estudiadas del manejo del paciente crítico.

En la tabla No. 17, se determinó el número de medidas que se cumplieron en los pacientes en estudio encontrándose que en la mayoría de los pacientes estudiados, solamente se cumplieron entre 4 y 7 medidas de las que se encuentran determinadas en la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis 2016, con un total de 56 pacientes (78.9%), seguido del grupo en el cual se cumplieron más de 7 medidas con un total de 13 pacientes (18.3%) y por último con un pequeño grupo a los cuales solo se les cumplió entre 1-3 medidas (2.8%).

En la tabla No 18, evaluamos el tipo de disfunción orgánica de los pacientes en estudio al momento de su llegada, evidenciándose que la mayoría de estos, no presentaban ningún tipo de disfunción con un total de 32 pacientes (45.1%), seguido de los que presentaban disfunción renal con un (33.8%), luego los que acudieron con disfunción ventilatoria (16.9%) y por último los que tenían disfunción renal+ventilatoria+hepática (4.2%), lo cual corresponde con los estudios realizados con la Dra. Cristina Salazar Ramírez en la cual la principal disfunción que encontraron fue la renal (76.8%) seguido de la respiratoria (54.8%), lo cual influyo directamente en la mortalidad de dichos pacientes.

En la tabla No. 19, se logra establecer el estado de los pacientes en estudio al momento de su egreso, encontrándose que la mayoría de los mismos fallecieron durante su ingreso con un total de 55 pacientes (77.5%) y tan solo 16 (22.5%) de los mismos vivieron, lo cual no corresponde con el estudio de la Dra. Cristina Salazar en Málaga, España donde lo que predominó fue el número de pacientes que egresaron vivos (62.3%) y tan solo fallecidos 37.7%. Nuestro estudio corresponde con lo descrito en las guías internacionales en las cuales se ha encontrado que la mortalidad secundaria a shock séptico se encuentra por encima del 40%, teniendo una variación desde el 30 hasta un 80% de mortalidad.

XI.CONCLUSIONES

1. En el caso de pacientes adultos con shock séptico, se caracterizó predominantemente el sexo femenino y el grupo de edad mayor de 71 años.
2. La principal comorbilidad asociada en los pacientes en estudio fue la Diabetes Mellitus seguido de HTA.
3. El principal origen de la sepsis fue la neumonía seguido de la infección del tracto urinario.
4. En los procedimientos no realizados predominó la toma de hemocultivos, la medición de la Presión Venosa Central y la medición de la Saturación Venosa Central.
5. El tipo de disfunción orgánica que predominó fue la renal seguido de la ventilatoria.
6. De acuerdo a la condición de egreso en su mayoría egresaron fallecidos.

XII. RECOMENDACIONES

1. Realizar actualizaciones continuas sobre el abordaje del shock séptico discutiendo los consensos y guías clínicas actualizadas, haciendo énfasis en el enfoque terapéutico y las complicaciones de no iniciar el tratamiento en el tiempo establecido.
2. Fortalecer y capacitar sobre la importancia de la toma de hemocultivos previo al inicio de la antibioticoterapia.
3. Capacitar sobre la importancia del inicio de antibiótico de amplio espectro desde el momento de la llegada del paciente a la emergencia con el fin de disminuir la mortalidad en nuestro Hospital.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis.* 1991;163(5):937-45.
2. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-74.
3. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840-51.
4. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):36-44.
5. Czura CJ. "Merinoff Symposium 2010: sepsis"-speaking with one voice. *Mol Med.* 2011;17(1-2):2-3.
6. 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.* 2016;315(8):801-10.
7. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):762-74.
8. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):775-87.
9. Hotchkiss R, Karl I. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *The New England Journal of Medicine.* 2003. 348 (2). 138-150.
10. Lovesio, C. *Medicina Intensiva.* 5ª Edición. Buenos Aires. Editorial El Ateneo. 2001. 1163-1181 p.p.
11. Bochud, P, Calandra, T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment: *British Medical Journal.* 2003. Vol:326. 1 Feb. 262-266 p.p.
12. Opal, S, Huber, CH. Bench-to-bedside review: Toll-like receptors and their role in septic shock: *Critical Care.* 2002. Vol 6. Nº 2. 125-136 p.p

13. Smithies, M. Weaver, C. Role of the tissue factor pathway in the pathogenesis and management of multiple organ failure. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2004. Vol 15. (Suppl 1). S11-S20 p.p.
14. Sherwood, E. Current Concepts of the Inflammatory Response: The American Society of Anesthesiologist. 2002. Vol 30. Chapter 14. 168- 185 p.p.
15. Hotchkiss R. Karl I. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *The New England Journal of Medicine*. 2003. 348(2). 138-150.
16. Fumeaux, T. Pugin, J: Role of Interleukin-10 in the Intracellular Sequestration of Human Leukocyte Antigen-DR in Monocytes during Septic Shock: *Am J Respir Crit Care Med*. 2002. Vol 166. 1475-1482 p.p
17. Landry, D. Oliver, J. The pathogenesis of Vasodilatory Shock: *The New England Journal of Medicine*. 2001. Vol 345. Num 8. 588-595 p.p.
18. Holmes, Ch. Patel, B. Russel, J. Walley, K. Physiology of Vasopressin Relevant to Manegement of Septic Shock. *Chest*. 2001. Vol 120. Num 3. 989-1000 p.p.
19. Landry, D. Levin, H. Gallant, E. Et al. Vasopressin presor hipersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med*. 1997. Vol 25. Num 8. 1279-1282 p.p.
20. Tsuneyoshi, I. Yamada, H. Kakihana, Y. Et al. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med*. 2001. Vol 29. Num 3. 487-493 p.p.
21. Gazmuri, R. Shakeri, S. Low-dose vasopressin for reversing vasodilation during septic shock. *Crit Care Med*. 2001. Vol 29. Num 3. 673-675 p.p.
22. Vincent, J. Microvascular endothelial disfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology. *Critical Care*. 2001. Vol 5 (supl 2). S1-S5 p.p.
23. Bernard, G. Vincent, J. Laterre, P. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis: *The New England Journal of Medicine*. 2001. Vol 344. Num 10. 699-709 p.p.
24. Bruce, R: Choque Séptico. En Hall, J. Schmidt, G. Wood, L: *Cuidados Intensivos*. 2º Edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2001. 807-821 p.p.
25. De Backer, D., Creteur, J. Preiser, J. Et al. Microvascular Blood Flow is Altered in Patients with Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002. Vol 166. 98-104 p.p.
26. Magder, Sh. Interacciones Cardiopulmonares en la Sepsis. En Dantzker, D. Scharf, S. *Cuidados Intensivos Cardiopulmonares*. 3ª Edicion. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2000. 457-471 p.p.

27. Marino, P. Infección, Inflamación y Lesión Orgánica Múltiple: El Libro de la UCI. 2ª Edición Editorial Masson. 2000. 541-555 p.p
28. Levi M, Van der Poll T, ten Cate H. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 3-9.
29. Van Deventer SJH. Cytokine and cytokine receptor polymorphisms in infectious disease. *Intensive Care Med* 2000; 26: S98-S102.
30. Taylor RW. Sepsis, sepsis syndrome and septic shock. In: Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR. *Critical Care*. 2nd edition. JB Lippincott Company, Filadelfia 1992, pág 401-406.
31. Light RB. Choque séptico. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LD. *Principios de Cuidados Críticos*. Edition. McGraw-Hill, Inc. New York 2000, pág 807-821.
32. Marik PE, Varon J. The management of sepsis: A practical review. *J Intensive Care Med* 1998; 13: 229-240.
33. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256
34. Impacto de un programa educacional en la sepsis grave y shock séptico Cristina Salazar Ramírez, 2007.
35. Jindal N, Hollenberg SM, Dellinger RPh. Pharmacologic issues in the management of septic shock. *Crit Care Clin* 2000; 16: 233-249.
36. Lode HM, Schaberg T, Raffenberg M, Mauch H. Nosocomial pneumonia in the Critical Care Unit. *Crit Care Clin* 1998; 14: 119 – 133.
37. Cunha BA. Severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Clin* 1998; 14: 105 – 118.
38. Dellinger R. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med*. 2003 ;31:946-55.
39. Task force of American college of critical care medicine. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Crit Care Med*. 1999; 27:639-60.
40. Vincent JL. Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med*. 2001; 27:80-92.
41. Martínez Vázquez JM. Shock séptico. En: Net A, Mancebo J, Benito S. *Shock y fallo multiorgánico*. Springer-Verlag Ibérica, SA, Barcelona 1992, pág 125-130.

42. Lovesio, Carlos Dr; Drogas vasoactivas en el paciente en estado crítico; Libro de medicina intensiva del Dr. Carlos Lovesio; Editorial el Ateneo, Buenos Aires, 2006.
43. Bourgoin A., Leone M., Delmas A.: Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 33:780-2004.
44. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928–1948.
45. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729–2732.
46. Dellinger, R. Phillip, MD y col; Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical Care Medicine and Intensive Care Medicine*. February 2013 • Volume 41 • Number 2.
47. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al; SOAP II Investigators: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779–789.
48. Martin C., Papazian L., Perrin G.: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest* 103:1826-1993.
49. Albanese J., Leone M., Garnier F.: Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest* 126:534-2004.
50. Martin C, Viviani X, Leone M, et al: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758–2765.
51. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al: Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21:1296–1303.
52. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al: Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010; 33:375–380.
53. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23:282–287.
54. Annane D, Vignon P, Renault A, et al; CATS Study Group: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: A randomised trial. *Lancet* 2007; 370:676–684.

55. Seguin P, Bellissant E, Le Tulzo Y, et al: Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71:381–388
56. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill. *Chest*. 2002;122:1784-96.
57. Russel JA. Vasopressin in septic shock: Clinical equipoise mandates a time for restraint. *Crit Care Med*. 2003;31:2707-8.
58. Impacto de un programa educacional en la sepsis grave y shock séptico Cristina Salazar Ramírez, 2007.
59. Rivers et al. 2001; Nguyen et al 2004; Vincent and Gerlach 2004; SCCM Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004; Nguyen et al. 2004.
60. Bochud et al. 2004; Cohen et al. 2004.
61. Bochud et al. PY, 2004; Garnacho-Montero et al. 2003; Vallés et al. 2003; Kollef 2000; Kollef et al. 1999; Ibrahim et al. 2000; Raghavan and Marik 2006; Degoricija et al. 2006.
62. Vincent and Gerlach 2004; Rhodes and Bennett 2004; CCM Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004; Finfer et al. 2004.
63. SCCM Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients, 2004; Beale et al. 2004; Rivers 2006; Wang et al. 2006.
64. Rhodes and Bennett 2004; SCCM Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients, 2004; Rivers et al. 2001; Trzeciak et al. 2006
65. Annane et al. 2002; Keh and Sprung 2004; Minneci et al. 2004; Annane et al. 2004.
66. Bernard et al. GR, 2001; Ely et al. 2003; Vincent et al. 2003; Dhainaut et al. 2003; Fourrier 2004.
67. van den Berghe et al. 2001; Van den Berghe et al. 2003; Cariou et al. 2004; Krinsley 2004.
68. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network 2000; Sevransky et al. 2004; Brower et al. 2004.
69. Georgopoulou, A. P., Savva, A., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Georgitsi, M., Raftogiannis, M., Antonakos, N., ...& Meisner, M. (2011). Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *Journal of Critical Care*, 26(3), 331-e1,

70. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. (1999) Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child*, 81: 417-421.
71. Dandona, P., Nix, D., Wilson, M. F., Aljada, A., Love, J., Assicot, M., & Bohuon, C.
72. (1994). Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79(6), 1605-1608.
73. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. (2004). Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomized, single-blinded intervention trial. *Lancet*, 363:600-7.
74. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. (2007). Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomized controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*, 131:9.
75. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. (2009). Effect of procalcitonin based guidelines vs standard guidelines of antibiotic use in lower respiratory tract infections. The ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*, 302:1059-66.
76. Charles, P. E., Tinel, C., Barbar, S., Aho, S., Prin, S., Doise, J. M., ... & Quenot, J. P. (2009). Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care*, 13(2), R38.
77. Pova P. C reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med*. 2002;28:235-43.
78. Liu Y, Liu J, Fang Z. Modified shock index and mortality rate of emergency patients. *World J Emerg Med*. 2012; 3(2):114-7.
79. Singh A, Ali S, Agarwal A. Correlation of shock index and modified shock index with the outcome of adult trauma patients: a prospective study of 9860 patients. *N Am J Med Sci*. 2014;6(9):450-2.
80. Shangguan Q, Xu JS, Su H. Modified shock index is a predictor for 7-day outcomes in patients with STEMI. *Am J Emerg Med*. 2015;33(8):1072-5.
81. Torabi M, Mirafzal A, Rastegari A. Association of triage time Shock Index, Modified Shock Index, and Age Shock Index with mortality in Emergency Severity Index level 2 patients. *Am J Emerg Med*. 2016;34(1):63-8.

82. 37.-Trivedi S, Demirci O, Arteaga G. Evaluation of preintubation shock index and modified shock index as predictors of postintubation hypotension and other shortterm outcomes. *J Crit Care.* 2015; 30(4):861.

ANEXOS



Hospital Alemán Nicaragüense
Hoja para recolección de los datos

1) Identificar las características demográficas de la población a estudio

Edad: _____ **a) Sexo:** _____

2) Mencionar los antecedentes patológicos personales:

- | | |
|--------------------|----------------------|
| 1. HTA: | 5. Enf. Neoplásicas: |
| 2. Asma Bronquial: | 6. Epilepsia: |
| 3. Cardiopatía: | 7. DM: |
| 4. ERC: | |

3) Clasificar Origen de la sepsis:

- | | |
|----------------------------------|--------------------|
| 1. Neumonía | 4. Meningitis |
| 2. Infección del tracto urinario | 5. Empiema |
| 3. Infección de partes blandas | 6. Gastroenteritis |

4) Mencionar tipo de tratamiento o procedimiento realizado

a) La antibioticoterapia se instauró antes las primeras 3horas:

- 1) _____No.
2) _____Si.

b) Registre si se han realizado hemocultivos:

- 1) Si _____
2 No _____

c) Registre si el paciente ha recibido inicialmente ≥ 20 ml/kg de cristaloides o su equivalente de coloide

- 1) Si _____
2) No _____

d) Registre si el paciente ha recibido vasopresores:

- 1) Si _____
2) No _____

e) Determinación de PVC

- 1) _____ No 2) _____ Si

f) Determinación de Saturación venosa central (SvcO₂) ≥ 70% o Saturación venosa mixta (SvO₂) ≥ 65%.

1) _____Si 2) _____No

g) Administración de corticoides a dosis bajas (200-300mg/dl) en shock séptico refractario:

1) _____Si 2) _____No 3) _____No aplica

h) Se realizó adecuado monitoreo de glicemia garantizándose cifras de glicemia entre 100- 180mg/dl:

1) _____Si 2) _____No

i) Describir exámenes de laboratorios realizados

1) _____ BHC	8) _____ USG
2) _____ creatinina	9) _____ glicemia
3) _____ procalcitonina	10) _____ TP, TPT
4) _____ PCR	11) _____ perfil hepático
5) _____ VSG	12) _____ EGO
6) _____ Gasometría	

j) Se realizó colocación de catéter venoso central

1) _____Si 2) _____No

k) Se midió Lactato sérico

1) _____Si 2) _____No Valor:

l) Se indicó uso de estatinas

1) _____Si 2) _____No

k) Se indicó oxigenoterapia

1) _____Si 2) _____No

4. Paciente presenta algún tipo de disfunción orgánica al momento del ingreso:

1) _____Si 2) _____No

3) De ser si, mencione cuantos órganos presentan disfunción. _____

5. Determinar la condición de egreso de los pacientes en estudio

1) _____Fallecido

2) _____Vivo

