

SOBREVIVIENDO A

# LA SEPSIS

Volumen II

Volumen II

SOBREVIVIENDO A LA SEPSIS

SOBREVIVIENDO A

# LA SEPSIS

Volumen II

Méd. Cindy Lisset Alvarado Guadamud

Méd. Susy Arelis López Laaz

Méd. Lenin Xavier Burgos Riquero

Méd. Desireth Katherine Lobo Santiago

Lcda. Viviana del Carmen Ruiz Gil

Méd. Joselyn Andrea Canelos Moreno

Méd. Juan Carlos Cruz Coello

Méd. Ángel Abraham Álvarez Méndez

Méd. Yustin Antonieta Torres Yamunaque

Méd. María Fernanda Brito Matamoros

Méd. María Monserrate Ganchozo Pincay

EDICIONES **MAWIL**

SOBREVIVIENDO A

# LA SEPSIS

Volumen II

## AUTORES

**Méd. Cindy Lisset Alvarado Guadamud**

Médico de la Universidad de Guayaquil, Ecuador;  
cindylisset94@gmail.com

**Méd. Susy Arelis López Laaz**

Médico de la Universidad de Guayaquil, Ecuador;  
sllmed\_992@hotmail.com

**Méd. Lenin Xavier Burgos Riquero**

Médico de la Universidad de Guayaquil, Ecuador;  
leninbr.md@gmail.com

**Méd. Desireth Katherine Lobo Santiago**

Médico Cirujano de la Universidad de Los Andes, Ecuador;  
lobodesireth5@gmail.com

**Lcda. Viviana del Carmen Ruiz Gil**

Licenciada en Enfermería de la  
Universidad Técnica de Babahoyo, Ecuador;  
vivianaruiz479@gmail.com

**Méd. Joselyn Andrea Canelos Moreno**

Médico de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil,  
Ecuador;  
joselincanelosm@gmail.com

**Méd. Juan Carlos Cruz Coello**

Médico de la Universidad de Guayaquil, Ecuador;  
juanka3132@hotmail.com

**Méd. Ángel Abraham Álvarez Méndez**

Médico de la Universidad de Guayaquil, Ecuador;  
aaalvarezmcs5@gmail.com

**Méd. Yustin Antonieta Torres Yamunaque**

Médico de la Universidad de Guayaquil, Ecuador;  
justhinetorres@gmail.com

**Méd. María Fernanda Brito Matamoros**

Médico; Especialista en Medicina Interna, Ecuador;  
mfbritom@gmail.com

**Méd. María Monserrate Ganchozo Pincay**

Médico de la Universidad de Guayaquil, Ecuador;  
gp\_mayte@hotmail.com

SOBREVIVIENDO A

# LA SEPSIS

Volumen II

## REVISORES

**Med. Olmedo Xavier Ruíz Lara**

Médico General

Hospital General Ibarra;

Médico Residente de Hospitalización Traumatología

[olxarula@gmail.com](mailto:olxarula@gmail.com)

**Med. Tatiana Elizabeth Zurita Moreno**

Médico General

Hospital Básico Baeza Napo;

Médico Residente en Funciones Hospitalarias Emergencias y

Hospitalización

[tato\\_536@hotmail.com](mailto:tato_536@hotmail.com)

# DATOS DE CATALOGACIÓN

## AUTORES:

Méd. Cindy Lisset Alvarado Guadamud  
Méd. Susy Arelis López Laaz  
Méd. Lenin Xavier Burgos Riquero  
Méd. Desireth Katherine Lobo Santiago  
Lcda. Viviana del Carmen Ruiz Gil  
Méd. Joselyn Andrea Canelos Moreno  
Méd. Juan Carlos Cruz Coello  
Méd. Ángel Abraham Álvarez Méndez  
Méd. Yustin Antonieta Torres Yamunaque  
Méd. María Fernanda Brito Matamoros  
Méd. María Monserrate Ganchozo Pincay

**Título:** Sobreviviendo a la Sepsis Volumen II

**Descriptor:** Ciencias médicas; Enfermedades; Epidemiología; Atención médica

**Código UNESCO:** 32 Ciencias Médicas; 3201 Ciencias Clínicas

**Clasificación Decimal Dewey/Cutter:** 614.59/A1861

**Área:** Ciencias Médicas

**Edición:** 1<sup>era</sup>

**ISBN:** 978-9942-602-07-7

**Editorial:** Mawil Publicaciones de Ecuador, 2021

**Ciudad, País:** Quito, Ecuador

**Formato:** 148 x 210 mm.

**Páginas:** 113

**DOI:** <https://doi.org/10.26820/978-9942-602-07-7>



Texto para docentes y estudiantes universitarios

El proyecto didáctico **Sobreviviendo a la Sepsis Volumen II**, es una obra colectiva escrita por varios autores y publicada por MAWIL; publicación revisada por el equipo profesional y editorial siguiendo los lineamientos y estructuras establecidos por el departamento de publicaciones de MAWIL de New Jersey.

© Reservados todos los derechos. La reproducción parcial o total queda estrictamente prohibida, sin la autorización expresa de los autores, bajo sanciones establecidas en las leyes, por cualquier medio o procedimiento.

**Director Académico:** Mg. Vanessa Pamela Quishpe Morocho

**Dirección Central MAWIL:** Office 18 Center Avenue Caldwell; New Jersey # 07006

**Gerencia Editorial MAWIL-Ecuador:** Alejandro David Plúa Argoti

**Editor de Arte y Diseño:** Lic. Eduardo Flores, Arq. Alfredo Díaz

**Corrector de estilo:** Lic. Marcelo Acuña Cifuentes

SOBREVIVIENDO A

# LA SEPSIS

Volumen II

ÍNDICE



**PRÓLOGO** ..... 10

**INTRODUCCIÓN** ..... 13

**CAPÍTULO I**  
IMPACTO DE LA SEPSIS EN EL MUNDO ..... 16

**CAPÍTULO II**  
PRINCIPALES ENFERMEDADES RELACIONADAS AL SEPSIS .... 53

**CAPÍTULO III**  
LA SEPSIS EN PACIENTES COVID-19 ..... 85

**CAPÍTULO IV**  
LA SEPSIS COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA..... 100

**REFERENCIAS** ..... 107

SOBREVIVIENDO A

# LA SEPSIS

Volumen II

**ÍNDICE TABLAS-FIGURAS**

.....

<b>Tabla 1</b> Características de la disfunción miocárdica en caso de sepsis .....	55
<b>Tabla 2</b> Aspectos Fundamentales de la HTAPRS .....	79
<b>Figura 1</b> Mecanismos que actúan en la disfunción miocárdica ....	56
<b>Figura 2</b> Factores que intervienen en la insuficiencia renal aguda (IRA) por sepsis .....	63
<b>Figura 3</b> Manifestaciones trombóticas de la infección por SARS-CoV-2 .....	90

SOBREVIVIENDO A

# LA SEPSIS

Volumen II

**PRÓLOGO**

La sepsis, con frecuencia, pasa inadvertida o es diagnosticada incorrectamente en sus primeras manifestaciones cuando aún podría ser tratada de forma eficaz. Por eso, una mayor concientización sobre sus manifestaciones clínicas en la comunidad, la mejora de las capacidades de detección temprana, así como con el manejo apropiado y la notificación oportuna son los desafíos más importantes en la prevención y tratamiento de esta enfermedad.

Cada año, aproximadamente, 31 millones de personas sufren un episodio de sepsis. De estos, unos 6 millones de personas fallecen a causa de la misma. En los países de bajos y medianos ingresos la carga de la sepsis es más elevada y representa una de las causas principales de muerte maternal y neonatal. Pese a ello, resulta muy difícil hacer una valoración de la carga de la enfermedad a nivel mundial debido a las limitaciones en el diagnóstico y la notificación.

En este libro, se presentan 4 capítulos, que muestra los tópicos más relevantes acerca de esta enfermedad, donde se explican el impacto de la sepsis en el mundo, las principales enfermedades relacionadas con esta anomalía, la incidencia del Covid-19 y un análisis general acerca del impacto socioeconómico que tiene la sepsis en la población con lo cual lleva a considerarla en un problema de salud pública importante por su constante crecimiento y causa de muerte en los hospitales.

Es claro que la respuesta a todos los esfuerzos por disminuir su impacto en la sociedad no radica en acciones individuales de personas o instituciones científicas aisladas, sino que requiere de la colaboración mancomunada de distintas instituciones públicas y privadas, así como los gobiernos de muchos países, para poder generar respuestas adecuadas y formular estrategias que permitan avanzar en la ruta de la mejoría en el tratamiento oportuno de esta anomalía.

El lector encontrara en este libro una visión de conjunto que integra diferentes enfoques y perspectivas sobre la problemática en cuestión,

que esperamos sinceramente, motive su reflexión en torno a la urgente necesidad de abordar esta enfermedad como un problema de salud pública de gran impacto.

***Los autores***

SOBREVIVIENDO A

# LA SEPSIS

Volumen II

**INTRODUCCIÓN**



con COVID-19”: donde se abordan aspectos como: diagnóstico, factores de riesgos y tratamiento.

En el capítulo IV, se presenta “la sepsis como problema de salud pública” donde se describe el impacto socioeconómico de la enfermedad en la población y las estrategias de políticas públicas que se han venido ejecutando a fin de minimizar sus efectos sobre la sociedad.

SOBREVIVIENDO A

# LA SEPSIS

Volumen II

## CAPÍTULO I

IMPACTO DE LA SEPSIS  
EN EL MUNDO

### **Incidencia y mortalidad de la sepsis a nivel mundial**

La sepsis es una respuesta sindrómica a la infección y con frecuencia es una vía final común hacia la muerte por muchas enfermedades infecciosas en todo el mundo.

La carga mundial de sepsis es difícil de determinar, aunque una publicación científica reciente estimó que en 2017 hubo 48,9 millones de casos y 11 millones de muertes relacionadas con la sepsis en todo el mundo, lo que representó casi el 20% de todas las muertes mundiales (1).

En 2017, casi la mitad de todos los casos de sepsis a nivel mundial ocurrieron en niños, con un estimado de 20 millones de casos y 2.9 millones de muertes a nivel mundial en niños menores de cinco años (1). Existen importantes disparidades regionales en la incidencia y la mortalidad de la sepsis; Aproximadamente el 85,0% de los casos de sepsis y las muertes relacionadas con esta enfermedad en todo el mundo se produjeron en países de ingresos bajos y medios (1).

La sepsis puede ser la manifestación clínica de infecciones adquiridas tanto en el ámbito comunitario como en los establecimientos de salud. Las infecciones asociadas a la atención médica son uno de los tipos de eventos adversos más frecuentes que ocurren durante la prestación de atención, si no el más frecuente, y afectan a cientos de millones de pacientes en todo el mundo cada año. Dado que estas infecciones a menudo son resistentes a los antibióticos, pueden conducir rápidamente a un deterioro de las condiciones clínicas.

En 2017, los mayores contribuyentes a los casos de sepsis y la mortalidad relacionada con la sepsis en todas las edades fueron las enfermedades diarreicas (9,2 a 15 millones de casos anuales) y las infecciones de las vías respiratorias inferiores (1,8-2,8 millones al año) (1). Sin embargo, las enfermedades no transmisibles van en aumento; un tercio de los casos de sepsis y casi la mitad de todas las muertes relaciona-



niños de todos los grupos de edad. También en los Estados Unidos de América, la incidencia global de septicemia neonatal entre 2005 y 2008 fue de 0,77 casos por 1.000 nacidos vivos, con una incidencia máxima entre los prematuros afroamericanos (5,14 por 1.000 nacidos vivos). Se calcula que en 2012 hubo en el sur de Asia, el África subsahariana y América Latina 6,9 millones de casos de recién nacidos afectados por una posible infección bacteriana de gravedad que requería tratamiento, episodios que se saldaron con una mortalidad total cercana al 10%, es decir unos 670.000 fallecimientos (2).

Las infecciones son la tercera causa directa de mortalidad materna, responsables de aproximadamente un 11% de los fallecimientos maternos (más de 30.000 muertes al año). La septicemia es además una de las causas contribuyentes a otras muchas defunciones maternas que se producen cada año. La carga de mortalidad materna directamente vinculada a una infección es mayor en los países de ingresos bajos o medianos (un 10,7%) que en los de ingresos altos (4,7%) y, de entre los primeros, la carga más elevada recae en los países del sur de Asia (13,7%) y el África subsahariana (10,3%). En África, hasta un 20% de las mujeres a las que se les realiza una cesárea, sufren la infección de la herida, cosa que afecta a su estado de salud y a su capacidad para ocuparse del recién nacido y esto puede prevenirse en gran medida con la higiene de manos (HM).

En tal sentido la OMS desde hace 10 años inició con el programa “Una atención limpia es una atención más segura”, la cual hace referencia a que un adecuado lavado de manos, puede prevenir diferentes tipos de infecciones (2). La higiene de las manos es un término general que se refiere a cualquier acción de limpieza de manos con la cual se logra la remoción de la suciedad visible y la eliminación de microorganismos transitorios de las manos mientras se mantiene la integridad de la piel. Todos los seres humanos llevan microorganismos sobre su piel; los cuales se han dividido en dos grupos: biota transitoria y biota residente. Las bacterias transitorias (que se consideran contaminantes) son

las que colonizan las capas superiores de la piel y que son adquiridas durante el contacto directo con pacientes, equipos médicos o el medio ambiente. Una característica importante de esta biota es que las bacterias transitorias también pueden transmitirse fácilmente a otros o al medio ambiente. Las bacterias transitorias constituyen una causa frecuente de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS). En cambio, las bacterias residentes (biota normal) se encuentran en capas más profundas de la piel y, por lo tanto, son más resistentes a la eliminación. Estas bacterias generalmente no causan IAAS y pueden ser beneficiosas para la salud de la piel. Una HM eficaz mata o elimina las bacterias transitorias en la piel y mantiene una buena salud de la piel de las manos. Existen dos métodos para eliminar los microorganismos en las manos:

El método preferido es la desinfección de las manos con un gel de manos a base de alcohol con una concentración de 70 a 90%. Este método se prefiere cuando las manos no están visiblemente sucias. Las ventajas de este método es que es fácilmente accesible y toma menos tiempo que el lavado de manos tradicional. Además, se ha demostrado que es más eficaz que lavar con jabón (incluso con un jabón antimicrobiano) y agua cuando las manos no están visiblemente sucias.

El lavado de manos con jabón y agua corriente debe realizarse cuando las manos están visiblemente sucias dado que la efectividad del alcohol en gel puede ser inhibida por la presencia de material orgánico. En este tipo de limpieza, la acción mecánica de lavado, enjuague y secado es el factor más importante en la eliminación de bacterias transitorias que pudieran estar presentes.

Del mismo modo es importante resaltar que en el 2010 la OMS publicó que cada año cerca de 8.8 millones de niños menores de 5 años de edad mueren en todo el mundo, siendo una de las causas principales las enfermedades infecciosas (68%) (2). El estudio epidemiológico de mayor impacto relacionado con sepsis pediátrica ha sido el publica-

do por Watson, Carcillo et al., quienes en 1995 revisaron las bases de datos en 942 hospitales de Estados Unidos (EU), reportando más de 42.000 casos de sepsis severa, y una mortalidad de 10.3% (3). La prevalencia estimada en EU ha ido en aumento de 0.56 a 0.89 casos por cada 1.000 niños (incluida sepsis neonatal) y Hartman reporta 9.7/1.000 neonatos y 2.25/1.000 entre 1 a 19 años (3).

La OMS reportó que 80% de las muertes en niños se relaciona con cinco procesos infecciosos entre los que sobresale la neumonía. Jawaad analiza los datos relacionados con incidencia de sepsis, sepsis grave y choque séptico en ocho estudios correspondientes a EU, Brasil, Reino Unido, Noruega y Australia. La incidencia de sepsis osciló entre 149 a 240 casos/100.000 habitantes de sepsis severa, 56 a 91/1.000 habitantes y choque séptico 11/100.000. La mortalidad depende del escenario donde se presente la sepsis y de la severidad de la enfermedad, estando reportada para sepsis 30%, sepsis severa 50% y choque séptico en 80%, sin embargo, existe cierto grado de incertidumbre en relación con estos informes estimados (2).

En Latinoamérica, encontramos el estudio de Ribeiro y Moreira, en el cual se describieron las características de los pacientes admitidos entre 1993 y 1994 con diagnóstico de sepsis en el Hospital Infantil Albert Sabin en el estado de Ceará en Brasil. Hubo 222 casos de sepsis registrados de los cuales 71% tenían asociado algún grado de malnutrición. La mortalidad se reportó en 56.1% (3). La revisión de la literatura sugiere que los abordajes clínicos y epidemiológicos relacionados con el problema de la sepsis en Latinoamérica han sido inapropiados en función del diseño de las investigaciones, la población a estudiar y la definición de los desenlaces clínicos. El problema del reporte estadístico parece ser más marcado en Latinoamérica. Jaramillo et al. publican en el 2009 el primer estudio multicéntrico relacionado con la epidemiología de la sepsis en niños en Colombia (3). Se incluyeron 1.051 pacientes de los cuales 48% fueron diagnosticados con choque séptico, 25% con sepsis severa y 27% con sepsis leve.



dólares. Cada intento encaminado a mejorar prevención, diagnóstico y tratamiento representa una respuesta potencial de valor ante esta urgente necesidad. Hasta ahora se ha documentado una supervivencia de 83%, aproximadamente correspondiendo la mayor parte de las defunciones a choque séptico en pacientes con patología crónica.

El primer informe mundial de la Organización Mundial de la Salud sobre la septicemia revela que las deficiencias graves en materia de información dificultan los esfuerzos por hacer frente a millones de muertes y casos de discapacidad debidos a la septicemia, especialmente en los países de ingreso bajo y mediano. Según varios estudios recientes, la septicemia mata a 11 millones de personas cada año, entre ellas muchos niños, y deja discapacitadas a muchos millones más (5).

Se necesitan urgentemente datos de mejor calidad. La mayoría de los estudios publicados sobre la septicemia se han llevado a cabo en hospitales y unidades de cuidados intensivos en países de ingreso alto, lo que aporta poca información para el resto del mundo. Es más, el uso de diferentes definiciones de septicemia, criterios de diagnóstico y códigos de alta hospitalaria hace que sea difícil determinar la verdadera carga mundial de la septicemia.

“El mundo necesita fomentar con urgencia los esfuerzos por mejorar los datos sobre la septicemia para que todos los países puedan detectar y tratar a tiempo esta terrible afección”, señala el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la OMS. “Ello conlleva fortalecer los sistemas de información sanitaria y garantizar el acceso a medios de diagnóstico rápido y atención de calidad, en particular vacunas y medicamentos seguros y asequibles” (5).

La septicemia aparece como respuesta a una infección. Si no se reconoce a tiempo y gestiona con prontitud, puede provocar choque septicémico, insuficiencia multiorgánica y la muerte. Los pacientes críticamente enfermos con una modalidad grave de la COVID-19 y otras



La resistencia a los antimicrobianos es un importante reto en el tratamiento contra la septicemia, puesto que complica la capacidad de tratar las infecciones, especialmente las asociadas a la atención de salud.

### **Mejora de la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la septicemia**

La mejora del saneamiento, la calidad y disponibilidad del agua, y las medidas de prevención y control de las infecciones, como una higiene de manos adecuada, pueden prevenir la septicemia y salvar vidas, pero deben ir acompañadas de un diagnóstico temprano, atención clínica adecuada y acceso a vacunas y medicamentos seguros y asequibles. Estas intervenciones podrían prevenir hasta un 84% de las muertes neonatales debidas a la septicemia.

Así pues, la Organización Mundial de la Salud (5) exhorta a la comunidad mundial a:

- Mejorar las estructuras de los estudios para que sean más robustos y la compilación de datos de calidad, especialmente en los países de ingreso bajo y mediano.
- Impulsar la promoción mundial, financiación y capacidad de investigación para recopilar datos epidemiológicos sobre la verdadera carga de la septicemia.
- Mejorar los sistemas de vigilancia, empezando por el nivel de atención primaria, en particular mediante el uso de definiciones normalizadas y viables que se ajusten a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11), y aprovechando los programas existentes y las redes contra determinadas enfermedades.

Elaborar medios de diagnóstico rápidos, asequibles y adecuados, especialmente para la atención primaria y secundaria, con el fin de mejorar la identificación, vigilancia, prevención y tratamiento de la septicemia.

Colaborar con los trabajadores sanitarios y las comunidades, y ofrecerles mejor formación, para que no subestimen el riesgo de las infecciones que pueden evolucionar hacia una septicemia, y que busquen atención pronto a fin de evitar complicaciones clínicas y la propagación de epidemias (5).

### *Estudios clínicos en Estados Unidos de Norteamérica*

**1990:** Primer reconocimiento público acerca de la sepsis por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos (6). Los datos se obtuvieron de la Encuesta Nacional de Altas Hospitalarias (NHDS) en el Centro Nacional de Estadística en Salud (NCHS). El reporte consideró el diagnóstico de egreso de “septicemia” (“enfermedad sistémica asociada con la presencia o persistencia en la sangre de un microorganismo patógeno o sus toxinas) de pacientes mayores de 1 año de edad desde 1979 hasta 1987, según definición de sepsis del CIE-9 MC (Clasificación Internacional de Enfermedades, novena revisión, modificación clínica -CIE-9 MC-código 038.0-038.9). Durante ese tiempo, se evidenció aumento de la incidencia de sepsis en 139% (7).

**1995:** El estudio más completo sobre el significado clínico de los estados tempranos del síndrome séptico por Rangel-Frausto y colaboradores, en el Hospital Universitario de Iowa (8). Se evaluó la incidencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sepsis, sepsis severa y choque séptico en 3.708 pacientes admitidos durante un periodo de 9 meses en tres unidades de cuidado intensivo (UCIs) y tres salas de un hospital universitario de 900 camas. El 68% de los pacientes cumplieron al menos dos criterios para SRIS en algún momento durante su estadía en el hospital. De este grupo, el 26% desarrolló sepsis confirmada microbiológicamente, el 18% presentó sepsis severa y el 4% desarrolló choque séptico. Se obtuvieron hemocultivos positivos en el 16.5% de las muestras de pacientes con sepsis, en el 25.4% de aquellos con sepsis severa y en 69% de quienes tenían choque séptico. Un hallazgo llamativo fue que menos del 50% de todos

los episodios fueron documentados microbiológicamente, aunque esta proporción aumentó de 42% cuando los pacientes sólo cumplían criterios de SRIS, a 57% en pacientes con choque séptico. Sin embargo, se observaron tasas de morbilidad y mortalidad similares en poblaciones con cultivos positivos o cultivos negativos (7).

Una de las conclusiones grandes del estudio es que los porcentajes de mortalidad y de disfunción orgánica múltiple, son mayores en la medida que el síndrome séptico progresa desde sepsis hasta choque séptico, pero no hay diferencias en estos porcentajes entre los pacientes en quienes se confirmó la infección por bacteriología versus los que no se confirmó la infección.

**1997:** Sands y colaboradores (7), evaluaron la incidencia del “síndrome de sepsis” en las UCIs y en las salas generales de 8 centros médicos de tercer nivel. Cada centro monitorizó una muestra aleatoria estratificada de pacientes en UCI y no UCI, en quienes se habían solicitado hemocultivos. El “síndrome de sepsis” fue definido como:

1. La presencia de cualquier hemocultivo positivo; o
2. La combinación de fiebre, taquipnea, taquicardia, sospecha clínica de infección y al menos uno de siete criterios confirmatorios de disfunción orgánica.

En total, 12.759 pacientes fueron monitorizados y se documentaron 1.342 episodios del síndrome de sepsis. La incidencia ajustada del síndrome de sepsis fue de 2.0 +/- 0.16 casos por 100 admisiones, y las tasas no ajustadas variaron entre 1.1 y 3.3 casos por 100 admisiones en los diferentes centros. Los pacientes en las UCIs constituyeron el 59% del total de casos estudiados, los pacientes no UCI con hemocultivos positivos fueron el 11%, y los pacientes no UCI con hemocultivos negativos el restante 30%. El choque séptico estuvo presente desde el comienzo del síndrome de sepsis en el 25% de los pacientes. La bacteriemia se documentó en el 28% de los pacientes, y la mortalidad total a los 28 días fue del 34% (7).

Se debe tener en cuenta que el término bacteriemia, es la evidencia más convincente de infección sistémica. Algunos estudios se han concentrado en la bacteriemia, y por eso la solicitud de hemocultivos es considerada como un sustituto para la definición del paciente con sepsis. Pero esta “estrategia” de selección de pacientes debe evaluarse con precaución, ya que en la práctica clínica es frecuente que existan pacientes con infección en quienes no se solicitan hemocultivos y pacientes sin infección en quienes se solicitan cultivos innecesariamente. Esta conducta se explica en parte, porque los médicos pueden llegar a solicitar más hemocultivos en los pacientes con comorbilidades, que en los que no las tienen. No obstante, los hemocultivos positivos identifican claramente a individuos con riesgo más alto de muerte, y es posible hacer inferencias válidas derivadas de esta población de estudio (7).

**2001:** un estudio realizado por el Center for Disease Control (CDC) (9) de Estados Unidos, ha evidenciado el incremento de esta enfermedad en un periodo de 10 años, alcanzando una incidencia que varía de 73.6 por 100.000 habitantes en 1979, a 175.9 por 100.000 habitantes en 1989, posiblemente su aumento se encuentre relacionado a factores como edad, exposición a procedimientos invasivos, resistencia antimicrobiana y falta de diagnóstico temprano, entre otras causas (10). La sepsis y sus complicaciones constituyen la 13era causa de muerte en Estados Unidos de Norteamérica, se estima que cada año hay alrededor de 500.000 nuevos casos de sepsis. Tan solo en el año 2001 se reportó que 750.000 personas egresaron de hospitales estadounidenses con diagnóstico de sepsis con una incidencia registrada de 300 casos por cada 100.000 habitantes y una mortalidad de 18.6 % (9).

De lo anteriormente expuesto se resume lo siguiente:

- La incidencia de la Sepsis se ha incrementado en los Estados Unidos en las últimas décadas.
- La Septicemia se mantiene como la primera causa de muerte tanto en adultos como en niños en los Estados Unidos, y es la

principal causa de muerte de las unidades de cuidado intensivo no cardíacas.

- Actualmente se estima que la mortalidad relacionada con la Sepsis en los Estados Unidos es mayor del 40% con más de 1.1 millones de casos de Sepsis por año, con un costo anual de 24.3 billones de dólares.

### *Estudios clínicos en Europa*

**1993:** Estudio multicéntrico francés. Primera investigación epidemiológica sobre bacteriemia. Realizado en 24 hospitales públicos (7). Durante dos meses se exploraron 85.750 admisiones a las salas de adultos y UCIs. Se obtuvo una tasa de incidencia general de bacteriemia más de 8 veces mayor en UCIs (69/1.000) que en salas generales (8.2/1.000). De los 842 episodios de bacteriemia detectados, 63% ocurrieron en las salas médicas, 19% en UCIs, y 18% en salas de cirugía. Como hecho importante, cerca de la mitad de los episodios de bacteriemia fueron de origen nosocomial, y aunque los pacientes de UCIs estaban en mayor riesgo de sepsis severa que quienes se encontraban en las salas, la sepsis severa con bacteriemia fue proporcionalmente menor en los pacientes de UCI que en los no UCI. Esto sugiere, como hallazgo preocupante con respecto a los estudios previos, una población importante de pacientes diferente de aquellos de UCI, a pesar de que esta última tradicionalmente se ha considerado el escenario natural de la sepsis. Casi todos los estudios recientes de fuera de Estados Unidos han considerado exclusivamente pacientes admitidos en la UCI.

Se ha demostrado incluso entre países europeos, grandes diferencias en la epidemiología de la sepsis, como lo muestran los resultados finales del proyecto HELICS (Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance) (11).

Como se puede apreciar con los anteriores estudios, el rango tan amplio de las tasas de incidencia y mortalidad refleja las diferencias en las definiciones empleadas, así como las diferentes aproximaciones me-

metodológicas en la recolección y el análisis de datos. La sepsis es una condición común y frecuentemente fatal en los países desarrollados. Genera un consumo importante de recursos de salud, y aunque la tasa de mortalidad general en pacientes con sepsis está disminuyendo, su incidencia y el número absoluto de muertes atribuibles han incrementado significativamente en las últimas dos décadas.

### *Estudios clínicos en Latinoamérica*

Jaimes (12) realizó una extensa búsqueda bibliográfica que detectó 20 estudios publicados entre 1990 y 2004. Siete de esas investigaciones, sin embargo, analizaron la sepsis sólo como un resultado secundario dentro de una definición muy amplia de infecciones nosocomiales. Los estudios son extremadamente heterogéneos en su diseño, la población elegida, el tamaño de la muestra, las variables de desenlace, el seguimiento y la calidad metodológica. Además, el problema fundamental de la falta de consenso en la definición clínica de sepsis parece ser más crítico en nuestra literatura. De este modo, es imposible inferir cualquier estimador global sobre la magnitud del problema en Latinoamérica. Sin embargo, algunos datos sugieren que en términos de frecuencia y mortalidad, el panorama de la sepsis puede ser aun peor que en los países desarrollados (12) 1990: Zanon (7) estimó una mortalidad de 46% y 58% para sepsis adquirida en la comunidad y nosocomial, usando la Clasificación Internacional de Enfermedades 9.<sup>a</sup> Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC), para la definición de septicemia en 10 hospitales, y esto teniendo en cuenta el posible subregistro (7).

1993-2001: Estudios realizados en UCIs, demostraron un rango de mortalidad desde 33.6% hasta 56%. Todos estos estudios reclutaron población general de pacientes sépticos, sin restricción a sepsis severa o choque séptico, que ha sido la población de estudio habitual en los estudios norteamericanos y europeos. Por lo tanto, es de esperar una mortalidad mucho mayor en estos subgrupos específicos en el contexto Latinoamericano.

En el caso específico de México país donde se ha abordado este tema con mayor fuerza los antecedentes más sólidos se tienen a partir del estudio del Dr. Carrillo, el cual informa sobre el comportamiento de la sepsis obtenido a partir del análisis en 135 UCI públicas y privadas de 24 estados de la República Mexicana; de los 49.957 internamientos anuales se presentaron 183 casos de sepsis (27.3 %), la mortalidad por esta causa fue de 30.4%. Casi 87% (2.953 pacientes) correspondió a unidades públicas, y 13% (449 pacientes) a unidades privadas. Las causas más frecuentes fueron: abdominal 47%, pulmonar 33%, tejidos blandos 8%, vías urinarias 7% y misceláneas 5%. De las bacterias aisladas 52% fueron gramnegativas, 38% grampositivas, y 10% hongos. En 60% de las UCI privadas se tenía conocimiento de la SSC, contra sólo 40% de las UCI públicas. Las conclusiones de este estudio son que la sepsis tiene una elevada incidencia y mortalidad y supone costos importantes al sistema de salud, así como que el desconocimiento de la campaña para aumentar la sobrevida en sepsis en los profesionales de la salud es un hecho lamentable (13).

La mayoría de estudios en Latinoamérica, bien sea con poblaciones reclutadas UCI, en salas generales o en salas de urgencias, mostraron un promedio de edad igual o menor de 50 años, lo que contrasta fuertemente con los estudios hechos en Europa y Norteamérica, en los cuales la población con sepsis exhibe un promedio de edad superior a 60 años. Es decir, en el contexto de la sepsis, tenemos en nuestra región mayores tasas de morbilidad y mortalidad en población más joven.

La gran variabilidad en la epidemiología del síndrome séptico en cada región del mundo se debe a múltiples factores, entre ellas a diferencias socioculturales, económicas, de acceso a los servicios de salud, en la capacidad investigativa, entre otras. Si el panorama de la sepsis es alarmante a nivel de países desarrollados, probablemente sea peor en países en vía de desarrollo.

En resumen, el síndrome séptico es un problema creciente en todo el mundo, que conlleva una alta carga de mortalidad, morbilidad. En el contexto de Latinoamérica, la aproximación al problema ha sido inadecuada. La falta de adecuados estudios clínicos en nuestra región es una debilidad adicional para afrontar dicho problema.

### **Campaña internacional para sobrevivir a la sepsis grave y choque septicémico**

Como se explicó anteriormente, la sepsis es un complejo proceso inflamatorio que provoca una respuesta aguda del sistema inmune del cuerpo a una infección severa. La sepsis severa da lugar a disfunción orgánica y si persiste la hipotensión, el cuerpo puede entrar en shock séptico, una condición que suele ser mortal. Los efectos a largo plazo para supervivientes de sepsis incluyen daño orgánico permanente, además de incapacidad física y cognitiva. A pesar de los avances médicos, la sepsis severa crece rápidamente. Junto con una incidencia creciente, también están los costes crecientes: en EE.UU., los costos del tratamiento hospitalario subieron un 11.9% entre 1997 y 2008; en Alemania, los costos para tratar un caso típico han alcanzado más del doble en la última década.

En tal sentido un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado marcan una diferencia crítica cuando se trata de mejorar los resultados de pacientes con sepsis. De hecho, las posibilidades de supervivencia bajan drásticamente cuanto más se retrasa el inicio del tratamiento. Si un paciente recibe una terapia antimicrobiana en la hora de diagnóstico, las posibilidades de supervivencia se acercan al 80%, porcentaje que desciende un 7,6% cada hora que pasa. Aun así, si un paciente recibe inicialmente un tratamiento antimicrobiano inadecuado, las posibilidades de sobrevivir se reducen cinco veces (14).

Para poder disminuir significativamente la incidencia de esta enfermedad en la población las sociedades científicas y médicas han publicado un numeroso conjunto de publicaciones o guías donde se estable-

cen un grupo de directrices internacionales para la gestión de sepsis severa y shock séptico. Las guías de práctica clínica (GPC) son documentos técnico-científicos que incluyen recomendaciones dirigidas a optimizar el cuidado de los pacientes, en base a la revisión sistemática de la evidencia y la valoración de los beneficios y riesgos de las distintas opciones alternativas o potenciales en el tratamiento de pacientes con sepsis grave y el shock séptico. Fue en el año 2004 que se publicó la primera edición de las guías de práctica clínica para el tratamiento de este síndrome. Era un momento en el que, por primera vez en varias décadas, parecían encontrarse por fin tratamientos eficaces para combatir la sepsis: la resucitación guiada por objetivos, la proteína C activada y la hidrocortisona.

Al mismo tiempo, se constataba la importancia de la precocidad del tratamiento antibiótico en pacientes con shock séptico. Pero, por encima de todo, se abordaba de forma decidida y global el tratamiento de este síndrome, que hasta entonces había recibido solo una atención fragmentada. En el 2007 se publicó un documento de consenso SEMES-SEMICYUC para el diagnóstico y el tratamiento inicial de la sepsis grave, poniendo el énfasis en la colaboración multidisciplinar, y en 2008 se publicó la segunda edición de las guías de la CSS, basándose sus recomendaciones por primera vez en el sistema GRADE el cual es una herramienta que permite evaluar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones en el contexto de desarrollo de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas o evaluación de tecnologías sanitarias.. Los resultados en aquellos años fueron alentadores, pero no del todo definitivos. La clave radica probablemente en la importancia que tiene en un síndrome tan complejo y heterogéneo como es la sepsis la organización del trabajo asistencial, más que la efectividad particular de las medidas individuales, que se insertan en un complejo plan de cuidados a aplicar dentro de una ventana temporal estrecha.

La Guía más conocida es la de 2012 la cual está basada en un amplio cuerpo de investigaciones científicas que ofrecen un conjunto de di-



Ahora bien, es importante destacar que fue en el año 2001 en el que se dio inicio la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis (SSC) la cual estuvo formada por la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM), la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM) y el Foro Internacional de Sepsis. Un objetivo principal del SSC era desarrollar guías y recomendaciones basadas en evidencia para la reanimación y el manejo de pacientes con sepsis. Tal y como se explicó anteriormente las directrices iniciales se publicaron en 2004 y se han revisado y actualizado cada cuatro años a partir de entonces.

Después de la edición de 2016, SCCM y ESICM reafirmaron su compromiso con pautas basadas en evidencia para todos los pacientes al formar grupos de trabajo separados dedicados a pautas para adultos y niños. El objetivo de las “Guías Internacionales de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis de SCCM / ESICM para el manejo del shock/choque séptico y la disfunción orgánica asociada a la sepsis es brindar orientación a los médicos que atienden a pacientes con shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a sepsis. Las recomendaciones integrales que integran estas guías están basadas en evidencias y experiencias clínicas de distintos equipos clínicos. Estas pautas se basan en la mejor evidencia actual, pero no pueden reemplazar la capacidad de toma de decisiones del médico cuando se le presenta el conjunto único de variables clínicas de un paciente (15).

Las recomendaciones están destinadas a guiar la “mejor práctica” en lugar de establecer un algoritmo de tratamiento o definir el estándar de atención. Estas guías son apropiadas para tratar el shock/choque séptico y otras disfunciones orgánicas asociadas a la sepsis en un hospital, en una emergencia o en aquellos lugares de atención urgente de pacientes, sin embargo, algunas pautas pueden ser aplicadas en otros lugares. Cada una de estas pautas estará ajustada a la disponibilidad de los recursos y a los tipos de sistemas de atención médica existente en cada país (15).



que se traten por lo que las próximas guías a publicar plantean resultados más efectivos en la lucha contra esta enfermedad lo que implica continuar con investigaciones de mejor calidad y alcance en busca de tratamientos efectivos que conlleven a cambios organizativos en el proceso asistencial, dando prioridad a la detección precoz de la sepsis tanto en el ámbito extrahospitalario como en los servicios de urgencias (16).

### **Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico-2012**

El propósito principal de esta campaña fue presentar una actualización de las “Recomendaciones de la campaña para sobrevivir a la sepsis para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico”, cuya última publicación data del año 2008. En tal sentido, se convocó un comité de consenso de 68 expertos internacionales en representación de 30 organizaciones internacionales. Los grupos nominales se congregaron en reuniones internacionales claves (para aquellos miembros del comité que asistieron a la conferencia).

En esa ocasión se desarrolló una política de conflictos de interés en el inicio del proceso y se impusieron a lo largo de todo el proceso. Todo el proceso se realizó de forma independiente de cualquier financiación de la industria. Se celebró una reunión independiente para todos los directores, copresidentes y vicepresidentes del subgrupo, y para otros particulares previamente seleccionados. Las teleconferencias y los debates electrónicos entre los subgrupos y todo el comité resultaron ser una parte fundamental del desarrollo.

El método utilizado por el comité seleccionado para la evaluación y presentación de recomendaciones se clasificó en tres grupos:

1. Aquellas que apuntaban directamente a la sepsis grave.
2. Aquellas que apuntaban a la atención general del paciente enfermo en estado crítico y considerado de alta prioridad en sep-

sis grave.

### 3. Aquellas de consideraciones pediátricas.

Entre las recomendaciones y sugerencias claves, enumeradas por categoría, incluyen:

- Reanimación cuantitativa precoz del paciente septicémico durante las primeras 6 horas después del reconocimiento (1C).
- Hemocultivo previo al tratamiento con antibióticos (1C).
- Estudios de diagnóstico por imágenes realizados con prontitud para confirmar una posible fuente de infección (UG).
- Administración de tratamiento antibiótico de amplio espectro dentro de la primera hora a partir del reconocimiento del choque septicémico (1B) y sepsis grave sin choque septicémico (1C) como objetivo del tratamiento.
- Revaloración diaria del tratamiento antibiótico para reducción de la dosis, cuando se considere apropiada (1B).
- Control de la fuente de infección con atención al equilibrio de riesgos y beneficios del método elegido dentro de las 12 horas a partir del diagnóstico (1C).
- Reanimación inicial con fluidos con cristaloides (1B) y evaluación de la adición de albúmina en pacientes que continúan requiriendo cantidades sustanciales de cristaloides para mantener una adecuada presión arterial media (2C) y anulación de formulaciones de hetalmidón (1C).
- Continuación de la técnica de sobrecarga líquida hasta lograr mejoría hemodinámica, con base en las variables ya sean dinámicas o estáticas (UG).
- No se recomienda dopamina excepto en circunstancias muy particulares (2C).
- Perfusión de dobutamina administrada o añadida al vasopresor en presencia de a) disfunción miocárdica según lo indicado por presiones cardíacas de llenado y bajo gasto cardíaco, o b) signos continuos de hipoperfusión a pesar de lograr un volumen intravascular adecuado y presión arterial media adecuada (1C).

- Anulación de uso de hidrocortisona intravenosa en pacientes adultos con choque septicémico si la reanimación con fluidos y el tratamiento con vasopresores son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica (2C).
- Elevación de la cabecera de la cama en pacientes ventilados mecánicamente a menos que esté contraindicada (1B).

### **Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico-2016**

El Comité para el consenso, compuesto por 55 expertos internacionales y 25 organizaciones internacionales proporcionó 93 declaraciones sobre el manejo temprano y la reanimación de los pacientes con sepsis o shock séptico, todas con el mismo nivel de evidencia (17).

El método utilizado por el comité seleccionado para la evaluación y presentación de recomendaciones se basó en:

1. En la premisa científica que considera que la identificación y el manejo temprano en las primeras horas posteriores a la aparición de la sepsis, mejoran los resultados de forma efectiva (17).
2. Las recomendaciones presentadas en la guías no pueden reemplazar la capacidad de toma de decisiones del clínico cuando se presentan como un conjunto único de variables clínicas en cada paciente, siendo estas pautas apropiadas para el paciente séptico hospitalizado (17).

Entre las recomendaciones y sugerencias claves, enumeradas por categoría, incluyen:

Para la resucitación inicial del paciente:

- Comenzar inmediatamente el tratamiento y la reanimación de la sepsis y el shock séptico ya que son emergencias médicas.
- En la reanimación de la hipoperfusión inducida por sepsis se recomienda administrar al menos 30 ml/kg de líquidos cristaloides IV en las primeras 3 horas.

- Después de la reanimación inicial mediante el aporte líquido, la continuación de la administración de líquidos adicionales debe guiarse por frecuentes reevaluaciones del estado hemodinámico.
- Para predecir la capacidad de respuesta al aporte líquido se sugiere utilizar variables dinámicas en vez de variables estáticas, siempre que estén disponibles.
- Se recomienda una presión arterial media inicial de 65 mm Hg en pacientes con shock séptico que requieren vasopresores.
- Guiar la reanimación para normalizar el lactato en pacientes con niveles elevados de lactato como marcador de hipoperfusión tisular.

### **Para la Cribado de la sepsis y mejoramiento del rendimiento:**

- Se recomienda que los hospitales y sistemas hospitalarios tengan un programa para el mejoramiento del rendimiento de sepsis, incluyendo la detección de la sepsis en la enfermedad aguda en pacientes de alto riesgo.

### **Para el diagnóstico:**

En los pacientes con sospecha de sepsis o shock séptico se recomienda realizar cultivos microbiológicos (incluyendo el hemocultivo) antes de comenzar la terapia antimicrobiana, si es que esta elección no provoca un retraso en el inicio de los antimicrobianos.

### **Para la Terapia Antimicrobiana**

- La administración de antimicrobianos IV debe hacerse tan pronto como sea posible después del reconocimiento de la sepsis y el shock séptico, dentro de la primera hora.
- Se recomienda la terapia empírica de amplio espectro (para bacterias, hongos y virus) con 1 o más antimicrobianos para pacientes con sepsis o shock séptico.
- Realizar la terapia antimicrobiana empírica una vez que se han identificado los patógenos y su sensibilidad, y/o una mejoría

clínica adecuada.

- No se recomienda la profilaxis sostenida con antimicrobianos sistémicos en los pacientes con estados inflamatorios graves de origen no infeccioso (por ej., pancreatitis grave, quemaduras).
- Se recomienda optimizar la dosificación de los antimicrobianos según su farmacocinética/farmacodinámica y las propiedades específicas de los fármacos. La duración adecuada sugerida para el tratamiento antimicrobiano es 7 a 10 días para las infecciones más graves asociadas a la sepsis y el shock séptico.
- Se recomienda la evaluación diaria para la desescalada del tratamiento antimicrobiano en pacientes con sepsis y shock séptico.
- Se sugiere la terapia combinada empírica (usando al menos 2 antibióticos de diferentes clases) para los patógenos bacterianos más probables involucrados en el shock séptico.
- Se sugiere no utilizar rutinariamente la terapia combinada para el tratamiento en curso de la mayoría de otras infecciones graves, incluyendo la bacteriemia y la sepsis sin shock.
- Si la terapia combinada se utiliza inicialmente para el shock séptico, se recomienda disminuir las dosis e interrumpir la terapia combinada en los primeros días, en respuesta a la mejoría clínica y/o la evidencia de resolución de la infección. Esto se aplica tanto a la terapia combinada dirigida como a las empíricas (para las infecciones con cultivos negativos).

### **Para el control del origen de la infección**

- En los pacientes con sepsis o shock séptico, se recomienda realizar un diagnóstico anatómico de la infección para el control de la fuente emergente o para proceder a su exclusión lo más rápido posible, y hacer la intervención requerida para el control de la fuente en el momento de la intervención médica y que sea logísticamente posible después del diagnóstico.

Se recomienda la eliminación rápida de los dispositivos de acceso intravascular después de haberse establecido otros accesos vasculares, ya que son una posible fuente de sepsis o shock séptico.

### **Para Terapia de fluidos**

- Se recomienda hacer una sobrecarga líquida durante la continuación de la administración, tanto tiempo como los factores hemodinámicos sigan mejorando.
- Para la reanimación con fluidos de los pacientes con sepsis o shock séptico se sugiere usar cristaloides balanceados o solución salina.

### *Para Medicamentos vasoactivos*

- Se recomienda la norepinefrina como vasopresor de primera elección.
- Se sugiere agregar vasopresina (hasta 0,03 U/min) o epinefrina en lugar de norepinefrina con la intención de elevar la PAM al valor objetivo, o agregando vasopresina (hasta 0,03 U/min) para disminuir la dosis de norepinefrina.
- Se sugiere usar dopamina como vasopresor alternativo a la norepinefrina solamente en pacientes altamente seleccionados (por ej., con bajo riesgo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa).
- No usar dosis bajas de dopamina para la protección renal.
- Usar dobutamina en pacientes que muestran evidencia de hipoperfusión persistente a pesar de un aporte adecuado de líquido y el uso de agentes vasopresores.

### *Para Corticosteroides*

- Se sugiere no utilizar hidrocortisona IV para el tratamiento de los pacientes en shock séptico si la reanimación adecuada con líquido y vasopresores logra restaurar la estabilidad hemodinámica. En caso contrario, se sugiere administrar 200 mg/día de hidrocortisona IV.

- Se recomienda transfundir glóbulos rojos cuando la hemoglobina sea  $<7,0$  g/dl en los adultos, en ausencia de circunstancias extenuantes, como la isquemia miocárdica, la hipoxemia severa o la hemorragia aguda.
- Se recomienda indicar eritropoyetina para el tratamiento de la anemia asociada a la sepsis.
- Se sugiere no utilizar plasma fresco congelado para corregir las anomalías de la coagulación en ausencia de sangrado o previo a procedimientos invasivos.

### *Para Immunoglobulinas*

- Se sugiere no usar inmunoglobulinas (Ig) IV en los pacientes con sepsis o shock séptico.

### *Para Purificación sanguínea*

- Los panelistas no hacen ninguna recomendación con respecto al uso de técnicas de purificación de la sangre.

### *Para Ventilación mecánica*

- Se recomienda usar un volumen de marea objetivo de 6 ml/kg en vez de 12 ml/kg para los pacientes adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) inducida por sepsis.

En los pacientes adultos con SDRA severo inducido por sepsis se recomienda usar presiones meseta objetivo en el límite superior (30 cm H<sub>2</sub>O) en vez de presiones meseta más elevadas.

- Se sugiere usar una Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP) más elevada que baja en los pacientes adultos con SDRA moderado a severo inducido por sepsis.
- Se recomienda no utilizar ventilación oscilante de alta frecuencia (VOAF) en los pacientes adultos con SDRA inducido por sepsis.

Estas constituyen un grupo importante de recomendaciones presentes en la guía internacional para el manejo de la sepsis y el shock séptico



.....

nario de profesionales de los cuidados críticos médico-científicos con experiencias muy diversas representa una ventaja comparativa innegable (18).

### **Nuevos protocolos para el tratamiento de la sepsis. Nuevas expectativas**

Por ser la sepsis una enfermedad que representa un 20% de las admisiones en las unidades de cuidados intensivos (UCI) no cardiológicas, con una tasa de mortalidad elevada en el mundo y a pesar de que haya muchos avances en las terapias antimicrobianas y de vasopresores, la mortalidad actualmente permanece elevada, haciéndose necesario el reconocimiento precoz del diagnóstico de sepsis para evitar la transición hacia el choque séptico, el cual está asociado a una tasa de mortalidad arriba del 40%. En tal sentido como se explicó en el punto anterior en 2016, la Sociedad de Medicina del Cuidado Crítico (SCCM) y la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM), publicaron nuevas definiciones, simplificando la nomenclatura de la sepsis, que pasó a ser definida como la presencia de disfunción orgánica amenazadora de la vida, secundaria a la respuesta desregulada del hospedero delante de una infección. En consecuencia, se prescribe un choque séptico al acaecimiento de la sepsis en presencia de la hipotensión, con necesidad de terapia con vasopresores para mantener la presión arterial media (PAM)  $\geq 65$  mmHg asociada al lactato  $\geq 2$  mmol/L, tras la adecuada resucitación volémica.

Por tanto, como respuesta a la falta de mejoría en la mortalidad del paciente con sepsis, ha sido creada, por las mismas sociedades, tal y como también se explicó la campaña “Sobreviviendo a la Sepsis”, que brinda las directivas para orientar el tratamiento de la enfermedad en todo el mundo. Estas directivas fueron revisadas en mayo de 2018 y sufrieron algunos cambios, siendo el principal, la propuesta del paquete de una hora.

El paquete de tratamiento de la sepsis aborda un conjunto de elementos seleccionados de cuidado que, al implantarse como un grupo, afectan los desenlaces clínicos y simplifican los procesos complejos de atención a estos pacientes. En tal sentido la campaña anterior describía dos paquetes de cuidados con el fin de reducir la mortalidad. El primero se denominaba paquete de tres horas que incluía la medición de los niveles plasmáticos del lactato, daba acceso a los hemocultivos antes del inicio del tratamiento con antibióticos, a la administración de antibióticos de amplio espectro y 30 mL/kg de cristaloides en el caso de hipotensión o lactato mayor o igual a 4 mmol/L. El objetivo de este paquete era limitar la hipoxia tisular y la hipoperfusión y, al mismo tiempo, instituir una terapia antimicrobiana precoz.

Este paquete de seis horas incluía el uso de terapia vasopresora para mantener la PAM más alta o igual a 65 mmHg, en el caso de hipotensión persistente, aun después de la reposición volémica con presión arterial más baja que 65 mmHg o lactato más elevado o igual a 4 mmol/L.

El cambio presentado más importante en esta revisión ha sido el de los paquetes de tres horas y seis horas que se estaban utilizando, al combinarlos en uno solo de una hora con el propósito de promover el inicio de las intervenciones lo más rápido posible. En efecto esta medida favorece el cuidado que se lleva a los pacientes cuando la terapia debe iniciarse de manera inmediata, en especial, en aquellos pacientes con hipotensión seria, en vez de esperar más tiempo y luego tener que tratar con medidas de resucitación más complejas y durante períodos más largos de tiempo que ponen en peligro la vida del individuo.

El grupo de nuevas recomendaciones serían entre otras las siguientes:

### **Medir las concentraciones séricas de lactato.**

La justificación de esta medida es la elevación en estas concentraciones sugiere la posibilidad de acaecimiento de hipoxia tisular y aceleración de la glucólisis aeróbica causada por el exceso de estimulación betaadrenérgica, posiblemente asociados a pronósticos peores.

### **Obtener hemocultivos antes de iniciar el tratamiento con antibióticos.**

La justificación de esta medida es un paso imprescindible en el abordaje de la sepsis. Debe ser recogida antes de comenzar la administración de los antibióticos, considerando que pueda llegar a ocurrir la esterilización de los cultivos.

### **Iniciar antibióticos de amplio espectro.**

La justificación de esta medida es iniciar el tratamiento con antibióticos de amplio espectro con uno o más antimicrobianos intravenosos, con el intuito de cubrir los diferentes patógenos inmediatamente después de la recolección del hemocultivo.

### **Iniciar resucitación volémica con 30 mL/kg de cristaloides para hipotensión o lactato más elevado o igual a 4 mmol/L.**

La justificación de esta medida es la resucitación volémica precoz la cual es extremadamente relevante para la estabilización de la hipoperfusión tisular inducida por la sepsis o el choque séptico.

### **Iniciar terapia vasopresora si el paciente presenta hipotensión durante o después de la resucitación volémica, para mantener la presión arterial media más elevada que 65 mmHg.**

Esta medida se efectúa cuando no es posible controlar la hipotensión tras la resucitación fluidica inicial, los vasopresores deben iniciarse dentro de la primera hora para alcanzar la PAM  $\geq$  65 mmHg.

Estos son los principales cambios en los paquetes. Los paquetes han evolucionado; no obstante, la esencia de la campaña “Sobreviviendo a la Sepsis” continúa siendo la misma, lo que demuestra que se debe buscar la rapidez en la identificación y en el cuidado para mejorar el pronóstico.

A pesar de algunas críticas como se indicó anteriormente, los paquetes de tratamiento de pacientes con sepsis y choque séptico están

apoyados en la literatura y por la experiencia de eventos clínicos, por lo tanto, es necesario realizar un análisis clínico individual del paciente al borde del lecho.

En este sentido, la actuación del equipo de enfermería, por el hecho de permanecer más tiempo cerca del paciente, puede ayudar a reconocer el diagnóstico precoz de la enfermedad. Mediante la identificación de las necesidades básicas afectadas, este profesional puede contribuir con el equipo multiprofesional, evaluando y haciendo uso de las terapias adecuadas que podrán contribuir para un pronóstico mejor. Por lo tanto, estos protocolos constituyen un instrumento fundamental para estos profesionales a fin de abordar una terapia eficaz y oportuna. Igualmente, los datos que estos profesionales pueden obtener de sus experiencias cotidianas pueden sumarse a la formulación de dichos paquetes de atención y constituir un elemento de diagnóstico y tratamiento más idóneo.

### **Estrategias internacionales para el tratamiento de la sepsis**

La sepsis sigue teniendo elevadas incidencia y mortalidad, que alcanza más del 40% en las formas de sepsis grave o shock séptico, a pesar de los esfuerzos realizados por la instauración de protocolos uniformes de actuación. En tal sentido las sociedades científicas a nivel global han emprendido desde el 2002 una campaña sostenida y revisada posteriormente en 2004, 2008, 2012 y 2016. Esta campaña como se explicó en el punto anterior tiene como slogan “Campaña sobrevivir a la sepsis”. Entre las sociedades científicas que impulsan esta iniciativa están:

- American Association of Critical-Care Nurses.
- American College of Chest Physicians.
- American College of Emergency Physicians.
- American Thoracic Society.
- Australian and New Zealand Intensive Care Society.
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

- European Society of Intensive Care Medicine.
- European Respiratory Society.
- Infectious Disease Society of America, International Sepsis Forum.
- Society of Critical Care Medicine, Surgical Infection Society).
- Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES).
- Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).

Entre los más importantes avances obtenidos de esta campaña ha sido la aplicación de unos paquetes de medidas en función del tiempo de evolución de la enfermedad. Estos paquetes han sido principalmente los de reanimación, en las primeras 6 horas, que incluye: la determinación de lactato y administración de antimicrobianos (previa extracción de hemocultivos) en la primera hora o 3 horas de presentada la anomalía (este procedimiento ha sido llevado a una hora dependiendo del estado del paciente). Asimismo, se recomienda un paquete de medidas en las primeras 24h que consistente en la administración de hidrocortisona y proteína C activada (PCA), glucemia mediana < 150mg y ventilación mecánica con una presión plateau mediana < 30cmH<sub>2</sub>O. Es importante resaltar que en la actualidad existe importantes evidencia científica para afirmar que la aplicación precoz y dirigida de una serie de medidas diagnóstico-terapéuticas, entre las que se incluyen el tratamiento antibiótico efectivo, la reanimación hemodinámica adecuada guiada por objetivos o el uso de proteína C activada en los pacientes más graves, mejora de manera significativa la supervivencia de estos pacientes (19).

Igualmente se tiene conocimiento que el seguimiento de estas medidas tiene un cumplimiento escaso en todos los entornos hospitalarios en la gran mayoría de los países por lo que las investigaciones de las diferentes sociedades científicas están orientadas y se desarrollan en función de nuevas medidas terapéuticas para el tratamiento de la sep-

sis grave. En este sentido, los esfuerzos han sido amplios y profundos. Estos van desde guías de práctica clínica, así como ensayos clínicos, estudios de laboratorio o terapias bien especificadas diferenciadas en pacientes adultos y niños.

Del mismo modo, se han llevado a cabo estudios para valorar el cumplimiento de los paquetes de medidas terapéuticas y su implicación económica, los cuales han permitido evaluar el cumplimiento de los paquetes de medidas para optimizar el tratamiento de la sepsis grave en lo que se refiere a la práctica habitual para identificar las variables asociadas significativamente con la mortalidad de esta enfermedad. Los resultados obtenidos de estos años han sido moderadamente alentadores, pero igualmente significativos lo cual representa un punto de partida para planificar un conjunto de procesos dirigidos a mejorar el pronóstico de los pacientes con sepsis grave en los hospitales por medio de protocolos cada vez más estrictos y científicamente menos vulnerables.

Lo cierto es que de acuerdo a las conclusiones hechas por las sociedades científicas antes mencionadas el proceso de mejora basado en la mejor evidencia científica y la traducción de esta en recomendaciones y guías clínicas no logra automáticamente una mejora en el tratamiento de los pacientes, es decir no es definitorio y muchas de las recomendaciones especificadas en las guías no se cumplen tal y como se indican. En otros casos las situaciones presentadas no se logran resolver con las recomendaciones sugeridas en las mismas con lo cual su estandarización es difícil de establecer.

Es importante decir que en los últimos años se ha profundizado y avanzado mucho en el entendimiento de la sepsis, se han realizado consensos internacionales sobre la definición, el diagnóstico y el tratamiento, se han descubierto cada vez más interacciones moleculares y se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas. Sin embargo a pesar de los grandes avances en el conocimiento de su fisiopatología, una me-

jora en su pronóstico no descansa en la esperanza del descubrimiento de nuevas terapéuticas, sino en el uso más efectivo y puntual de las ya existentes, lo que sitúa al diagnóstico y el tratamiento precoz como los pilares principales de su manejo (20).

Por ello la estrategia internacional sugerida por la comunidad científica que estudia esta enfermedad es implementar medidas que aseguren que las guías clínicas realmente son llevadas a la práctica, y exigir para ello la auditoría del cumplimiento de los estándares de cuidados y la puesta en práctica de medidas de educación, entrenamiento y facilitación. Todos los hallazgos que se obtengan tanto de los diferentes estudios como de la ejecución de las guías constituyen herramientas útiles y relevantes para el diseño de futuros enfoques diagnósticos y terapéuticos efectivos.

Asimismo, las sociedades científicas han desarrollado los proyectos denominados “Código Sepsis”, que van dirigidos con el propósito de materializarse como una herramienta referente en el sistema de salud pública y privada. El objetivo de estos documentos es homogenizar el manejo para la detección precoz e inicio de medidas terapéuticas, así como la monitorización de la respuesta evolutiva en aquellas áreas en las que se efectúa la atención con esta grave situación clínica. En estos documentos se agregan propuestas, innovaciones y una clara visión interdisciplinaria elementos fundamentales para enfrentar esta enfermedad (21).

Por otro lado es interesante resaltar que existen diferencias regionales tanto en los métodos diagnósticos como de tratamiento, por lo que aunque las guías generales son cruciales también son las locales, pues suelen ser, en muchas ocasiones, más aplicables y reproducibles con aspectos diferenciados respecto a las generales ya que es capaz de establecer indicadores de calidad reproducibles y comparables entre diferentes centros asistenciales que miden la efectividad de los distintos modelos asistenciales aplicados.

Lógicamente estos documentos tienen sus limitaciones naturales y en todo caso no son sustitutos de la guía internacional más importante y difundida, que es la de la Surviving Sepsis Campaign (SSC).

Es interesante resaltar que estos documentos cuentan con la participación de distintos especialistas independientes los cuales aportan sus experiencias y conocimientos a fin de redactar las recomendaciones y sus justificaciones por medio de una metodología previamente aprobada que en su mayoría es la metodología denominada GRADE pues es esta más aplicada en las diferentes guías internacionales. Por lo tanto por la experiencia asimilada y los resultados obtenidos el uso del “Código Sepsis” constituye una estrategia válida para ganar terreno ante esta delicada enfermedad (21).

SOBREVIVIENDO A

# LA SEPSIS

Volumen II

## CAPÍTULO II

PRINCIPALES ENFERMEDADES  
RELACIONADAS AL SEPSIS



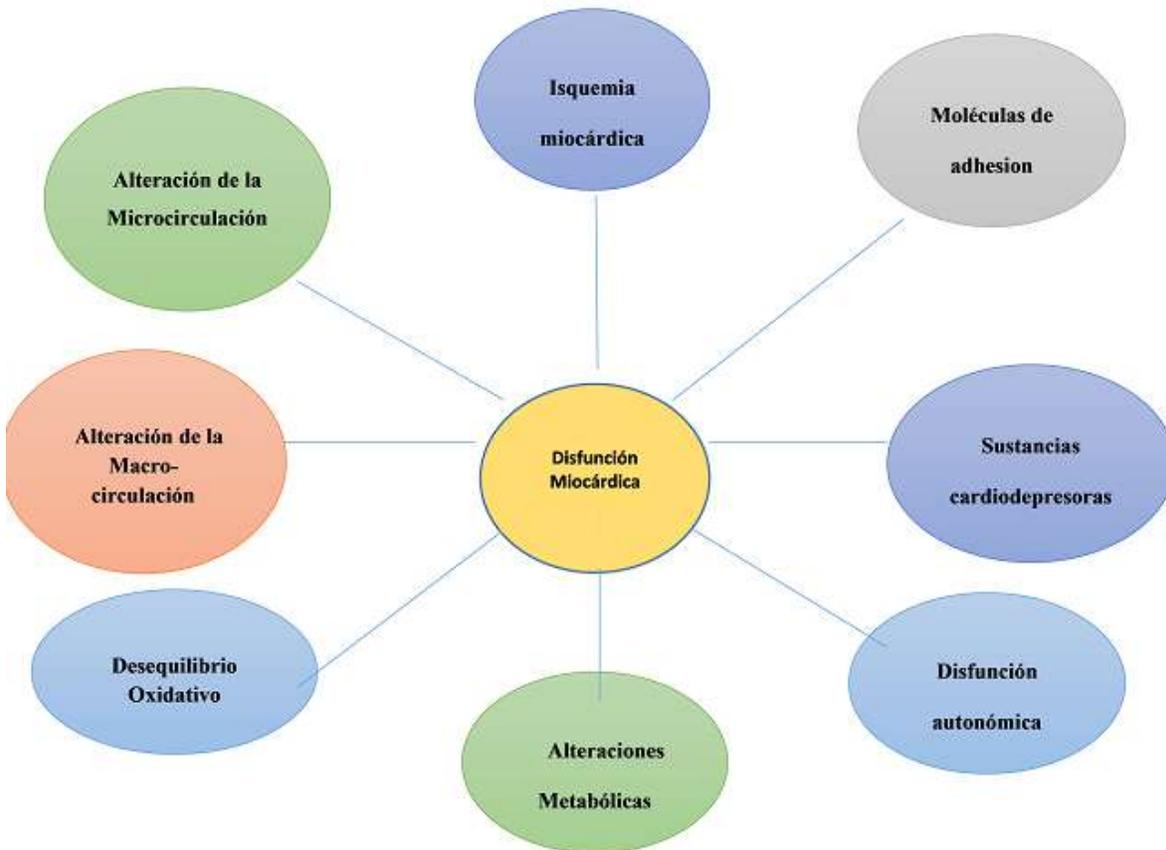
**Tabla 1.** Características de la disfunción miocárdica en caso de sepsis

<b>Características</b>	
<b>Definición</b>	La disfunción miocárdica aparece muy tempranamente en la sepsis y se caracteriza por disminución de la contractilidad unida a alteraciones de la distensibilidad (compliance) ventricular. Se manifiesta como una dilatación biventricular, con disminución reversible de la fracción de eyección y de la respuesta de la presión arterial a la infusión de volumen, con presiones de llenado bajas y una capacidad disminuida para aumentar el GC a pesar del mayor tenor de catecolaminas circulantes.
<b>Epidemiología</b>	Su prevalencia no está bien definida debido a múltiples factores:
	• no hay grandes estudios epidemiológicos al respecto.
	• las poblaciones estudiadas son heterogéneas.
	• las definiciones usadas son variables y no hay un consenso en la definición y el espectro clínico que comprende.
	• se trata de una disfunción transitoria.
• depende de la etapa evolutiva de la sepsis donde se mida.	
<b>Datos Estadísticos</b>	
Entre 25 y 44 % de los pacientes con sepsis severa y entre 40 y 60% de los pacientes con choque séptico prolongado desarrollan depresión miocárdica definida como una reducción de la fracción de eyección valoradas por ecocardiografía o ventriculografía, independiente si el GC está bajo o elevado.	
Entre 38 y 44% de los pacientes hubo alguna forma de disfunción diastólica y 20% tuvieron alteraciones aisladas de la relajación ventricular. Hasta 52% de los pacientes tenían disminución de la FEVD. Un estudio con ecocardiografía encontró alguna forma de disfunción miocárdica en 64% de los pacientes con sepsis severa y/o choque séptico.	

**Fuente:** (22)

La disfunción miocárdica es de causa multifactorial. Se cree que los diferentes mecanismos actúen en forma sinérgica. Por ello a continuación se presenta en la Figura 1 algunos de estos mecanismos

**Figura 1.** Mecanismos que actúan en la disfunción miocárdica



### **Isquemia miocárdica**

Inicialmente se interpretó la disfunción miocárdica de la sepsis como secundaria a una isquemia global por caída de la disponibilidad de oxígeno. Sin embargo, tanto estudios experimentales como clínicos han demostrado que en la sepsis el flujo coronario es alto con una disminución de la diferencia de oxígeno entre la arteria y el seno coronario. Los estudios indican que a pesar de se presentan aumento de las troponinas no hay evidencia de necrosis isquémica en pacientes muertos por choque séptico y la reversibilidad de la disfunción está más a favor de una alteración funcional que anatómica. Sin embargo aunque no hay evidencias para pensar que la isquemia miocárdica tenga un papel en la disfunción miocárdica en pacientes portadores de cardiopatía isquémica, la sepsis severa puede determinar isquemia llegando incluso al

infarto agudo de miocardio teniendo en cuenta que el flujo coronario depende de la presión arterial diastólica por lo que si ésta es muy baja puede presentarse isquemia (22).

### **Sustancias cardiodepresoras del miocardio**

El suero de los pacientes con choque séptico y alteraciones en la FEVI es capaz de inducir depresión miocárdica en células cardiacas de rata en tanto que el suero de pacientes sin sepsis no. Esto llevó al concepto de la presencia de una sustancia capaz de deprimir al miocardio y varias sustancias han sido involucradas en ella. Entre esas sustancias están:

- Endotoxinas.
- Citosinas.
- Prostanoides.
- Lisozima C.
- Moléculas de adhesión

Se producen moléculas de adhesión celular producto de la activación y disfunción del endotelio la cual tienen un papel importante en la disfunción e hiperpermeabilidad vascular de la sepsis. La infiltración de los neutrófilos está mediada por la ICAM-1 (molécula de adhesión intracelular) y VCAM-1 (molécula de adhesión vascular celular) (22).

### **Desequilibrio oxidativo**

La generación de especies reactivas de oxígeno es importante para la función normal y sobrevivencia de la célula. Se produce estrés oxidativo cuando hay un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de O<sub>2</sub> y los mecanismos de protección antioxidante. Las especies reactivas de O<sub>2</sub> pueden jugar un rol en la génesis de la disfunción miocárdica. Se generan en leucocitos, monocitos, complejos oxidasa de NADPH activadas y mitocondrias (23).

Las endotoxinas pueden inducir la producción de superóxido a través de la xantinaoxidasa, NADH/NADPH oxidasa y la mitocondria. Los ra-

dicales libres de O<sub>2</sub> también compiten con el Óxido Nítrico (NO) por los sustratos tioles en forma irreversible. La oxidación progresiva de los tioles hace que sean incapaces de unirse al NO alterando las vías de señalización del NO. Las Sintetasa de Óxido Nítrico (NOS) regulan a las enzimas generadoras de radicales libres de O<sub>2</sub> por lo cual un déficit en las NOS lleva a una producción incontrolada de radicales libres de O<sub>2</sub>. No está aclarado si la generación de radicales libres y el daño mitocondrial se producen por alteración en la función mitocondrial que lleva al estrés oxidativo y más lesión mitocondrial o si el estrés oxidativo altera la mitocondria generando más liberación de especies reactiva de O<sub>2</sub> (24) .

### **Alteraciones a nivel de la macrocirculación**

La sepsis produce alteraciones en la volemia y en el tono vascular lo cual altera el buen desempeño cardiaco. Esto sucede en las primeras etapas de la sepsis severa y del choque séptico específicamente cuando hay hipovolemia y vasodilatación que afectan el llenado cardiaco, determinando caída del GC que mejora con la infusión de volumen (25).

La contractilidad intrínseca se puede menoscabar con afectación de la respuesta ventricular a la reanimación con volumen. La hipertensión pulmonar puede aumentar la poscarga del VD (ventrículo derecho). La dilatación del VD puede afectar el desempeño del VI (ventrículo izquierdo) por mecanismo de interdependencia ventricular. La taquicardia de origen multifactorial puede limitar el llenado ventricular diastólico, aumentar el consumo de O<sub>2</sub> miocárdico y potencialmente llevar a una miocardiopatía inducida por la taquicardia (26).

### **Alteraciones a nivel de la microcirculación**

En algunos trabajos experimentales se han presentado alteraciones a nivel de la microcirculación debido a edema endotelial y depósitos de fibrina muy a pesar que el flujo coronario aumenta en la sepsis. Esto implica reducción importante del flujo a nivel de la microcirculación

con aumento de la heterogeneidad y alteraciones de la extracción de oxígeno (27).

### **Alteraciones metabólicas**

En las etapas iniciales de la sepsis el consumo de O<sub>2</sub> miocárdico puede aumentar hasta 30% pero al aparecer disfunciones orgánicas el consumo y la tasa basal disminuyen. En este sentido disminuye la captación de glucosa, cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres del miocardio con lo cual se utiliza el lactato como sustrato energético que aumenta su captación originando cambios en el metabolismo que al inicio de la sepsis implica un mayor consumo de oxígeno lo que implica una mayor alteración en la utilización celular más que una modificación en la disponibilidad a los tejidos (25).

### **Disfunción autonómica**

La disfunción autonómica se evidencia por la reducción en la variabilidad cardíaca, y alteraciones en la sensibilidad de baro y quimiorreceptores. Todas ellas se relacionan a mal pronóstico, aunque se desconoce la correlación entre la severidad de la disfunción autonómica y la severidad de la disfunción miocárdica muy a pesar que en la sepsis cursa con aumento de la concentración de catecolaminas circulantes siendo éstas menos eficientes debido al aumento de su oxidación como consecuencia de efecto de estrés oxidativo importante (24).

Otros mecanismos que actúan en forma sinérgica sobre la disfunción miocárdica son:

- Disfunción mitocondrial.
- Apoptosis (muerte celular programada).
- Hibernación miocárdica.
- Alteraciones del transporte de Ca<sup>+2</sup> intracelular

### **Estrategias de control de la función cardíaca**

Se aplica para el monitoreo de la función cardíaca los siguientes medios:

- Ecocardiografía.
- Biomarcadores.
- Troponinas.
- Péptido natriurético de tipo B.
- Catéter de Swan-Ganz.
- Sistema PICCO.
- Electrocardiograma.

### **Tratamiento**

Hasta que no haya mejor conocimiento de su etiopatogenia no hay un tratamiento específico para la disfunción miocárdica de la sepsis, que se basa en el control de la infección y el sostén de funciones vitales asegurando una presión de perfusión y flujo adecuados a los tejidos. El sostén hemodinámico consta en la corrección de la hipovolemia, tratar la vasodilatación con vasopresores y en pacientes que persisten con gasto bajo, inotrópicos para mejorar la contractilidad. Si bien la infusión de volumen es el tratamiento de la hipovolemia, el exceso de líquidos puede ser deletéreo (25).

Se aplica para el tratamiento los siguientes fármacos:

- Dobutamina.
- Levosimendán.
- Azul de metileno.
- Anticuerpos anti TNF- $\alpha$ .

### **La insuficiencia renal aguda (IRA) en el Síndrome de disfunción orgánica múltiple (DOM) por sepsis**

La insuficiencia renal aguda es un síndrome que se presenta por múltiples causas que provocan una lesión, se caracteriza por disminución abrupta (horas a días) de la filtración glomerular, que resulta de la incapacidad del riñón para excretar productos nitrogenados y para mantener la homeostasis de líquidos y electrolitos. Esta alteración en la función renal ocurre con lesión renal en los túbulos, vasos, intersticio y glomérulos y excepcionalmente sin haberse presentado lesión demos-

trable o la misma puede ser producto de la agudización en un paciente con enfermedad renal previa (28).

La primera manifestación clínica de esta enfermedad es la de la causa desencadenante y después se intensifica por la acumulación de productos nitrogenados, principalmente urea y creatinina. Igualmente ocurren alteraciones del flujo urinario que cuando es menor a 400 ml en 24 horas se le denomina IRA clásica u oligúrica siendo la no oligúrica cuando el flujo urinario es mayor 400 ml. Los pacientes con IRA no oligúrica tienen mejor pronóstico que aquellos con IRA oligúrica, la relación en las UCI es de 1:1 (29). La mortalidad del síndrome de IRA como consecuencia única con las terapéuticas dialíticas actuales debería de ser de 0%, y ésta aumenta a medida que acompaña a la falla de otros órganos vitales desarrollando lo que se conoce como síndrome de falla orgánica múltiple, cuando éstas son más de 4.3 de insuficiencias la mortalidad es de 100% (30).

### **Aspectos fisiopatológicos que explican la clasificación de IRA**

La IRA se clasifica por la causa que la desencadena en tres tipos: prerrenal, renal y posrenal, esto independientemente del volumen urinario ni el aumento de los productos azoados esto debido a que puede existir IRA de gasto alto; las manifestaciones de la insuficiencia del riñón, es decir los signos y síntomas de la uremia y del desequilibrio hidroelectrolítico, se presentan entre las 48 y 72 horas ya que las primeras manifestaciones son de la causa y la lesión que en este caso es la de la sepsis.

La disminución del gasto cardiaco (DGC) y la hipovolemia (HV) provoca baja del flujo sanguíneo renal y como consecuencia de la filtración glomerular que se refleja con volúmenes urinarios menores sin que necesariamente esto indique que el paciente tenga IRA, sino que tiene la llamada disfunción renal, insuficiencia prerrenal o insuficiencia renal fisiológica. Es importante destacar que en algunos pacientes la IRA se

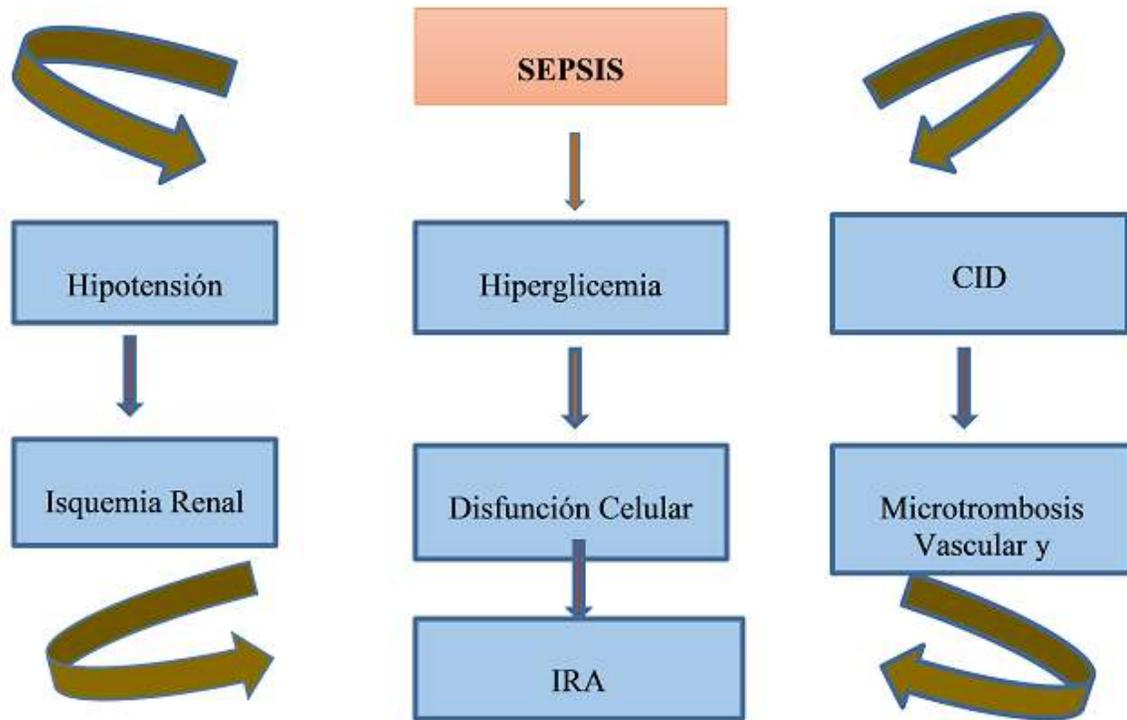
puede presentar en minutos u horas posteriores al riesgo o la lesión y en otros casos tarda horas o días y en ocasiones no se desarrolla el síndrome. Se sospecha que esto ocurre debido a que la capacidad de la autorregulación renal es diferente para cada individuo, dependiendo del estado de salud del mismo y de que no exista otro factor que la origine como hipertensión, diabetes mellitus, cáncer y otras enfermedades preexistentes (31).

Cerca de 5% de los casos de IRA son posrenales. Durante las primeras horas de la obstrucción la filtración glomerular continúa normalmente y a medida que pasan los días esto causa aumento de la presión intraluminal en la vejiga, en los uréteres, en la pelvícula renal, cálices y túbulos lo que provoca dilatación de todas estas estructuras con aumento de presiones intratubulares por arriba de 25 a 30 torr, lo que desencadena disminución de la presión efectiva de filtración glomerular y que además se detecta desde la primera hora u horas del riesgo o lesión con anuria y dolor intenso en la región lumbar, lo que permite al clínico sospechar este diagnóstico y corroborarlo con ultrasonido de riñones y vías urinarias o pielografía ascendente. La resolución se hace por medio de un catéter que se introduce por vía transcutánea a la pelvícula renal utilizando el ultrasonido o por medio de cirugía para quitar la causa obstructiva con lo que se recupera rápidamente la función renal (32).

En tal sentido la sepsis en el riñón produce hipotensión sistémica que provoca isquemia renal y vasoconstricción debido a un desequilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras que provoca un descenso en el flujo sanguíneo renal.

Para entender mejor los distintos factores que intervienen en la insuficiencia renal aguda (IRA) por sepsis a continuación en la figura 2 se presenta un esquema resumen que describe estos elementos.

**Figura 2.** Factores que intervienen en la insuficiencia renal aguda (IRA) por sepsis



En la microcirculación renal hay infiltración de células de la respuesta inflamatoria que causan daño por liberación de radicales de oxígeno, proteasas y alteraciones de la coagulación y de la fibrinólisis que produce trombosis en ella y además por el uso de múltiples medicamentos que se utilizan en la reanimación del paciente séptico o por daño directo de estas sustancias en las células tubulares renales.

Entre las sustancias más estudiadas que desencadenan la respuesta inflamatoria del huésped en la sepsis están los productos bioquímicos de bacterias gramnegativas como los lipopolisacáridos (LPS) y los productos de bacterias grampositivas como los peptidoglicanos, el ácido lipoteicoico, las exotoxinas y endotoxinas.



o del gasto urinario en relación con el tiempo. El desarrollo de nuevos marcadores bioquímicos implicados en el diagnóstico del “ataque renal” permite entablar nuevas descripciones respecto de su utilidad clínica.

Se ha propuesto en diversos análisis la agrupación de la enfermedad en dos diferentes subgrupos, la lesión renal aguda subclínica (o sin aumento de la creatinina) y lesión renal aguda con aumento de la creatinina o con cambios en el gasto urinario.

A diferencia de la cardiopatía isquémica, el ataque renal suele ser silente y no existen signos o síntomas que permitan guiar la evaluación de pacientes de alto riesgo. Sin embargo, el identificar perfiles clínicos que incluyan una evaluación del riesgo basal (edad avanzada, enfermedad renal crónica, otros) y del riesgo adquirido (uso de medio de contraste, sepsis, etc.) permitirá trazar algunas estrategias preventivas en grupos específicos de pacientes. En consecuencia, se incluyó para ampliar el estudio de la condición clínica del enfermo el término de “angina renal” sobre todo en pacientes con lesión renal aguda lo cual permite obtener mejores resultados clínicos al respecto ya que facilita implementar acciones terapéuticas más acordes con la gravedad del enfermo.

Finalmente existen los denominados nuevos biomarcadores que pudieran ser útiles en el contexto de la ausencia de enfermedad clínicamente evidente. Entre estos están: la proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7 (IGFBP-7), el inhibidor del tejido de metaloproteinasa-2 (TIMP-2), la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) o con la molécula de lesión renal-1 (KIM-1). En tal sentido la combinación de resultados de dos o más se han encontrado en algunos grupos específicos de pacientes con esta anomalía.

### **Encefalopatía aguda**

Hasta 70% de los pacientes sépticos se complican con alguna manifestación neurológica. Es importante destacar que esta complicación por sí sola se asocia con un incremento de los días de hospitalización y muerte; 55.3% de los pacientes con complicaciones neurológicas contra 28.5% sin ella.

La manifestación neurológica implica inflamación como una respuesta o reacción específica del organismo a una agresión sobre los tejidos. Esto lo ejecuta el organismo por medio de la sangre. Esto es así porque los diferentes mecanismos celulares participan activamente en la neutralización y la eliminación del factor que origina el daño y la reparación del tejido agredido. Las manifestaciones sintomáticas que normalmente se presentan son: fiebre, trastornos metabólicos y cambios hormonales específicos los cuales suelen ser intensos llegando al denominado colapso vascular el cual se expresa como choque con durabilidad e intensidad variable.

Es importante destacar que la intensidad de la reacción inflamatoria es crucial porque una respuesta insuficiente puede dar como resultado inmunodeficiencia y favorecer el desarrollo del proceso infeccioso. Si esto ocurre la hiperreactividad puede acarrear un aumento de la morbilidad y mortalidad. Esta situación es frecuente en enfermedades autoinmunes ya sean artritis reumatoide, esclerosis múltiple, isquemia cerebral, entre otras.

En tal sentido es interesante recordar que la sepsis se caracteriza por la presencia de una reacción inflamatoria y por la activación simultánea de los mecanismos antiinflamatorios inherentes en el organismo, lo que implica que el significado clínico del balance entre ambos procesos dará como resultado la evolución positiva o negativa del paciente.

Los datos clínicos obtenidos sin la presencia de foco infeccioso definen el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Esto significa

que, a pesar de los avances obtenidos en el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis, aún persiste una elevada tasa de mortalidad y morbilidad relacionada con esta entidad, siendo la causa más frecuente de muerte entre los pacientes de UCI con un aumento de la mortalidad global que puede alcanzar entre 30 y 70% de los casos.

La principal causa de SIRS es debido a la presencia de bacterias gram-negativas y/o grampositivas estos representan los patógenos causales. La infección se propagará a los diferentes órganos, principalmente pulmones, los riñones, las vías urinarias y órganos abdominales (29). Es interesante resaltar que en casi dos tercios de los casos de sepsis severa no se logra la identificación del patógeno responsable de la infección. Por lo tanto, no es necesario hallar bacterias en la sangre para diagnosticar SIRS, pero si se logran aislar las bacterias en sangre se llamará bacteriemia. El síndrome de sepsis puede ser causado por virus y hongos.

Frecuentemente la razón principal de la sepsis puede ser un trauma, un tratamiento quirúrgico o quemaduras, además de enfermedades tumorales y neumonía; las personas con alteraciones de la inmunidad, así como los ancianos deben considerarse como población de alto riesgo. En todo caso el curso de la sepsis es complicado y tiene participación tanto celular como tisular. Este fenómeno se manifiesta principalmente por una mayor producción y liberación de mediadores proinflamatorios como TNF- $\alpha$  e interleucinas: IL-1, IL-6, IL-8 y por la presencia de células, neutrófilos, macrófagos linfocitos y células endoteliales. Igualmente de forma paralela y simultánea son activados elementos solubles del sistema inmune (28). Esta situación conduce al incremento plasmático de productos y componentes del complemento C3a o C5a, que además estimulan la síntesis de citocinas (29). Este aumento de la producción de citocinas aparece aproximadamente 12 a 24 h después de la infección, cuya expresión clínica es el SIRS. Mientras esto ocurre y de forma paralela la cascada de coagulación es rápidamente activada, lo cual representa la característica principal del choque séptico

que se expresa en un trastorno de la microcirculación sanguínea del organismo la cual es la causa de la trombosis y la hemorragia (28). Esto implica que, debido a la activación de la cascada de la coagulación, la trombina convierte el fibrinógeno en el producto final de la hemostasia, llamada la fibrina.

Por ello en el choque séptico los mecanismos de daño van mucho más allá de la pérdida del homeostasis entre la coagulación y la fibrinólisis, que daría como resultado trombosis o sangrado. Uno de los factores críticos de estos procesos es la reacción local mediada por parte de células, macrófagos o monocitos y de factores de daño tisular a través de citocinas inflamatorias, IL-1, TNF- $\alpha$ , y endotoxinas. Es esencial que los factores de daño tisular aparezcan en el tejido para montar una respuesta adecuada a la agresión. Asimismo, existen también otras sustancias como el inhibidor-activador del plasminógeno (PAI-1), el cual juega un papel importante en la fibrinólisis (28).

Una vez que la trombina actúa sobre el fibrinógeno arrojará gran cantidad de microcoágulos al interior de los vasos sanguíneos. Estos coágulos a su vez tienden a atrapar plaquetas, incrementando así su propio tamaño y dando lugar a oclusión vascular. Esta oclusión acarreará alteraciones en la perfusión de los tejidos, dará lugar a isquemia y finalmente dará paso a la destrucción del órgano afectado (28).

Ya en los estadios más avanzados de la sepsis se reconoce una etapa que se define como fase de respuesta hipodinámica.<sup>10</sup> Esta fase se caracteriza por un incremento de la producción de factores anti-inflamatorios, los cuales pueden neutralizar la actividad de citocinas proinflamatorias para restablecer el equilibrio entre ambos tipos de la respuesta inmune (28).

A menos que se instaure rápidamente un tratamiento apropiado y eficaz, la sepsis puede ir acompañada de un síndrome de disfunción orgánica múltiple (DOM), en el cual se puede observar afección en al

menos dos órganos. Esta puede afectar la circulación sanguínea de los sistemas nervioso, urinario y digestivo, y dentro de este último la circulación hepática en particular. En tal sentido se puede decir que la insuficiencia multiorgánica es el problema principal en el manejo de la sepsis, ya que aparece en 30% de los pacientes y constituye la mayor causa de muerte de este síndrome. La DOM también puede desarrollarse como resultado del choque séptico, se reporta una incidencia de alrededor de 20 a 50% de los pacientes con sepsis. La DOM aparece justo en el momento del agotamiento de los mecanismos de compensación del paciente. Se define como la reacción sistémica inflamatoria causada por la infección. Contrario a lo que ocurre en las otras formas del choque, la hipotensión y la hipoperfusión de los órganos insuficientes continuarán a pesar del correcto llenado de la vasculatura (28).

En consecuencia, el choque séptico se caracteriza por grandes alteraciones (disfunción) en el sistema vascular y cardiaco. Por ello, estas modificaciones conducen a la hipoperfusión tisular que a su vez contribuye a la aparición de DOM. Por lo tanto, el choque séptico es un estado en el cual se observa hipoperfusión tisular (cantidades insuficientes de oxígeno y nutrientes en los tejidos) activando mecanismos metabólicos anaerobios que conducen a la presencia de hipoxia y acidosis láctica. Si este estado perdura en el tiempo aparecen daños irreversibles en los tejidos y órganos que finalmente conduce a la muerte (29).

### **Encefalopatía séptica**

Uno de los órganos que se ven muy afectados por la actividad de los procesos inflamatorios durante el choque séptico es el cerebro. Tradicionalmente el SNC ha sido considerado un órgano si valga la expresión "privilegiado". Desde el punto de vista inmunológico su sistema de irrigación especializado separa al tejido nervioso, funcional y estructuralmente de la influencia de factores dañinos que pudieran circular por vía hematológica, además de otras particularidades (28).



encefalopatía asociada con sepsis se desarrolla en el paciente durante la sepsis misma y/o el choque séptico y al parecer es la forma más frecuente de encefalopatía en la UCI. El paciente con sepsis a menudo tiene datos clínicos característicos de encefalopatía, ejemplo de ello será la presencia de ansiedad, excitabilidad, estupor, incluso el coma. Se estima que en las UCI la encefalopatía afecta hasta a 71% de los pacientes con choque séptico. Todo indica que también la mortalidad entre los pacientes con encefalopatía comprobada es mayor que en los pacientes libres de manifestaciones neurológicas (28). Por lo tanto, es de suma importancia establecer de forma apropiada el diagnóstico de encefalopatía, ya que el cuadro se puede enmascarar con la presencia de trastornos neurológicos o ante la administración de anestésicos y/o sedantes, cuyos efectos pueden confundir al médico. En consecuencia, debido a que el daño mental en el progreso de la encefalopatía asociada con sepsis (SAE) puede ser irreversible, se deberán establecer de forma inmediata medidas de protección ya que en muchos casos puede aparecer déficit neurológico algunos años posteriores al evento séptico, esto debido a la pérdida de tejido cerebral que pudiera ocasionar la misma sepsis.

Sin embargo, es importante resaltar que todavía no hay ningún método definido y eficaz de tratamiento de la SAE, los resultados favorables se alcanzan gracias al tratamiento adecuado de la propia sepsis.

Por otro lado, la infección bacteriana parece ser la causa más frecuente de sepsis, sin embargo en la mayoría de los casos de SAE no es posible determinar qué bacteria es la responsable del cuadro. Parece improbable que el paso de los microorganismos al cerebro sea directamente causal de la SAE. Por lo tanto, para subrayar la falta de consistencia entre la disfunción neuronal causada por infección del SNC o la causada por reacción inflamatoria sin evidencia de infección del SNC, es que se introdujo el término de encefalopatía asociada con la sepsis (28).

En tal sentido la causa de la SAE es poco clara, por lo tanto, se han propuesto muchos mecanismos del desarrollo de la encefalopatía asociada con sepsis. Los factores que pueden estar implicados en su desarrollo incluyen cambios metabólicos y anomalías en la circulación cerebral (28).

Existen un conjunto de teorías que buscan determinar las causas de la SAE desde el incremento en la concentración de citocinas circulantes hasta los cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Igualmente esta la teoría de la influencia directa de las bacterias o sus toxinas en el cerebro, con lo cual por lo expresado anteriormente se puede determinar que la disfunción del cerebro durante la sepsis se puede vincular con la actividad de todos los componentes señalados por lo tanto la patogenia SAE es más probablemente multifactorial (28). Asimismo, en cuanto al estado inflamatorio multiorgánico, los datos más frecuentes de daño cerebral se observan a nivel del telencéfalo, sin embargo, puede estar afectadas estructuras profundas y en ocasiones la médula espinal. Las alteraciones más comúnmente encontradas en los estudios anatomopatológicos son lesiones isquémicas en diferentes estructuras y especialmente en núcleos del sistema nervioso autónomo. Con frecuencia se observan signos de apoptosis que no se correlacionan estrictamente con isquemia, acompañados por inflamación y destrucción perivascular y astrocitos en etapa terminal; las neuronas dañadas tienen núcleos contraídos y membranas destruidas (28).

Ya que raramente se encuentran microabscesos en el tejido, estos cambios no se pueden atribuir al efecto directo de la infección. Más aún, las lesiones hemorrágicas intracerebrales son similares a los focos necróticos detectados en las personas que fallecieron a consecuencia de CID y esto mismo se observa en los cerebros de ratas después de la administración de endotoxina.

Esta situación ha llevado a la sociedad científica a desarrollar diferentes modelos de inflamación sistémica a fin de experimental un control máximo de las condiciones minimizando el sesgo y datos falsos. Para ello se han aplicado distintos mecanismos biológicos como: la endotoxemia, la inoculación con bacterias, el modelo de punción y ligadura cecal y los estudios experimentales en humanos.

### **Hipertensión arterial pulmonar (HAP)**

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad crónica, que se caracteriza por el aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) a nivel de la arteriola pulmonar, que provoca una progresiva sobrecarga y posterior disfunción del ventrículo derecho (VD), que en etapas finales lleva a la insuficiencia cardiaca derecha, la cual sella su pronóstico. En consecuencia múltiples son los mecanismos patogénicos involucrados que conducen a través de una progresiva obliteración del lumen vascular pulmonar secundario a proliferación de la capa media e íntima, que lleva a un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y luego al aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) y falla cardiaca derecha (33).

El origen de la enfermedad se postula por la existencia de una predisposición genética sobre la que deben actuar factores facilitadores y desencadenantes que dan lugar al inicio de la misma. Una base genética poligénica sobre la cual se superponen factores facilitadores, inflamatorios y ambientales que permiten el desarrollo y progresión de la enfermedad. Básicamente se origina por la denominada “disfunción endotelial pulmonar”, la cual se produce por el desequilibrio entre factores vasoconstrictores y factores vasodilatadores (33).

Por lo general la HAP es más frecuente en mujeres jóvenes en plena edad productiva, siendo la supervivencia media de 2 a 3 años, antes de la aparición de terapias específicas. En tal sentido se ha estimado para la HAP (fórmula de la National Institute of Health) un promedio de supervivencia de 2 a 8 años, o una supervivencia promedio de 40% a dos años. (34).

De lo antes expuesto se puede considerar que el adecuado diagnóstico de las enfermedades del sistema respiratorio requiere en primer lugar de una historia clínica integral del paciente, esta debe aportar información esencial que permita conocer el entorno del mismo. En tal sentido entre los datos que se deben obtener destacan las exposiciones ambientales o laborales, los antecedentes familiares, las enfermedades previas y el uso de fármacos. Sin embargo, lo más importante es definir con claridad los síntomas generales, como la pérdida de peso o la fiebre y los principales síntomas respiratorios como tos, la disnea o el dolor torácico. Igualmente, la exploración física sigue en importancia a la historia clínica. Además de ello, se deben aplicar una secuencia sistemática de inspección, palpación, percusión y auscultación que, en algunos pacientes proporciona una valiosa información para determinar el tratamiento más adecuado. Finalmente pueden necesitarse pruebas de función pulmonar, estudios bioquímicos, microbiológicos o estudios especiales (35).

El diagnóstico de la HTP incluye la elevación de las presiones pulmonares y las características de gravedad, hallazgos asociados y los parámetros hemodinámicos. Esto requiere la medición de presiones, saturaciones de oxígeno venoso mixto, el gasto cardiaco y la evaluación de la función ventricular derecha. Un enfoque paso a paso para el diagnóstico de la HTP ha sido delineado por la American College of Chest Physicians (ACCP) de forma aceptada (33).

Por otro lado, una vez considerado los síntomas del paciente y de haber realizado los análisis y estudios adecuados para cada caso en particular y por ende haber concretado el diagnóstico correspondiente el médico tratante procede a aplicar el tratamiento necesario y recomendado, este puede ser con el uso o no de fármacos indicados según sea el caso.

Del mismo modo es importante considerar que el manejo para esta enfermedad crónica debe de ser integral y el tratamiento farmacológico-

co basado en los síntomas, la tolerancia al ejercicio y la frecuencia de exacerbaciones. El grado de obstrucción no debe de ser la referencia para prescribir el tratamiento más adecuado. Por ello en la actualidad los medicamentos más útiles son los broncodilatadores, siendo la vía inhalada la de elección más común. Para el uso adecuado de los mismos es conveniente realizar un tratamiento progresivo, introduciendo las diferentes opciones terapéuticas en función de los síntomas y de los beneficios obtenidos, que serán valorados mediante la espirometría, la mejoría de la disnea, la calidad de vida y las pruebas de ejercicio (23). En tal sentido es importante destacar que la función principal de los fármacos tipo broncodilatadores, es aumentar el calibre de las vías respiratorias para lograr un aumento del flujo aéreo y de esa manera favorecer el intercambio gaseoso, con el fin de disminuir el esfuerzo respiratorio que realiza el paciente. Por lo tanto estos fármacos forman la piedra angular del tratamiento del paciente asmático, junto con los antiinflamatorios, y del paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (23).

### **Estructura anatómica de la vasculatura pulmonar**

Las arterias pulmonares con un diámetro entre 100 a 1.000 micrómetros ( $\mu\text{m}$ ) poseen una capa muscular en sus paredes y son denominadas arterias pulmonares activas. Las mayores a 1.000  $\mu\text{m}$  se denominan arterias elásticas y carecen de capa muscular, los capilares pulmonares suelen considerarse como “tubos endoteliales” con escasa cantidad de músculo liso. Gracias a estas características, hacen que el circuito pulmonar posea una alta distensibilidad y pueda acomodar grandes volúmenes de sangre sin generar altas presiones.

En tal sentido el circuito pulmonar se asemeja a un circuito eléctrico en la que se establece una relación directa entre tres componentes fundamentales que son: el flujo, la presión y la resistencia vascular dentro del pulmón. Estos componentes de la hemodinámica pulmonar están relacionados en la Ley de Ohm:  $Q = \frac{P}{R}$  donde Q es el flujo.



capilares, venas pulmonares y vénulas) pueden conducir al desarrollo de hipertensión pulmonar.

Los mecanismos de la HTAPRS incluyen tromboembolismo vascular, sepsis con disfunción del endotelio, hipoxia, vasoconstricción vascular pulmonar, remodelación, proliferación de músculo liso con o sin formación de la neoíntima y la trombosis in situ (33).

Es de destacar que el elemento más importante en la fisiopatología de la HTAPRS es la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH), la cual es un reflejo fisiológico pulmonar clave cuyo objetivo es el de preservar el intercambio gaseoso, al dirigir el flujo sanguíneo pulmonar de las regiones no ventiladas a las regiones ventiladas del pulmón (33).

En este sentido la endotoxina juega un papel fundamental en el desarrollo de hipertensión pulmonar durante la sepsis. Existen diversos estudios experimentales que han demostrado que la endotoxina no sólo puede causar hipotensión sistémica sino también hipertensión pulmonar, junto con una disminución en la distensibilidad y un aumento de la resistencia del sistema respiratorio

De igual manera, se ha demostrado que los efectos hemodinámicos y respiratorios inducidos por la endotoxina son producidos realmente por la liberación excesiva de mediadores inflamatorios y por el desequilibrio en la producción del óxido nítrico (NO) y endotelina 1 (ET-1). Contrario a sus efectos en la vasculatura sistémica, la endotoxemia no altera la respuesta vasoconstrictora en la circulación pulmonar y limita la relajación de la arteria pulmonar, originando HTP (33).

Del mismo modo se considera a la hipoxia como la principal causa de HTP en enfermedades como apnea obstructiva del sueño, talasemia e hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Se ha demostrado que la hipoxia aguda produce vasodilatación periférica, vasoconstricción pulmonar, incremento del GC y disminución de la presión arterial media (PAM).

Como la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH) permite al cuerpo redistribuir el flujo sanguíneo pulmonar, al estar esta deteriorada en caso de neumonía o sepsis con lesión pulmonar aguda origina que la sangre venosa circule a través de los pulmones sin ser esta oxigenada adecuadamente, lo que da origen a hipoxemia en humanos. Esta atenuación de la VPH produce un incremento del cortocircuito intrapulmonar y da origen a hipoxemia sistémica (33).

Ahora bien, el choque séptico produce una activación neurohormonal simpática que ocasiona un aumento en las RVP y un desarrollo subsecuente de eventos en el VD como: aumento en la impedancia al flujo de salida, disminución del llenado ventricular, sobrecarga de volumen y presión, dilatación ventricular, fenómeno de desviación hacia la izquierda del tabique interventricular, y finalmente falla ventricular derecha y gasto cardiaco bajo.

El aumento de la presión intraventricular derecha resulta en isquemia de la pared ventricular. Esta situación presagia un mal pronóstico ya que de la causa subyacente de la hipertensión pulmonar, la vía final común para el deterioro hemodinámico y la muerte es la afección por insuficiencia del lado derecho del corazón e insuficiencia del VD lo cual provoca el denominado “cor pulmonale” (33).

Entre otros efectos adversos de importancia clínica de la insuficiencia cardiaca derecha es el desarrollo de la hipertensión venosa sistémica, que conduce a la congestión concomitante de órganos viscerales y la disfunción.

En tal sentido, para entender mejor esta anomalía a continuación se presenta en la Tabla 2 los aspectos principales que permiten tener una visión más amplia acerca de hipertensión arterial pulmonar relacionada con sepsis (HTAPRS).

**Tabla 2.** Aspectos Fundamentales de la HTAPRS

<b>Aspectos Fundamentales</b>	
<b>Diagnóstico</b>	El punto clave en el establecimiento del diagnóstico oportuno de la HTAPRS es el de mantener un nivel alto de sospecha de la misma. Esto debido que la presentación clínica y los exámenes físicos, carecen de suficiente exactitud para confirmarla dado que son inespecíficos y su diagnóstico puede pasar inadvertido.
<b>Mecanismos de Diagnóstico</b>	Los mecanismos de diagnóstico más aplicados para la HTAPRS, son:
	1) Ecocardiograma.
	2) Gasometría arterial y pruebas de función pulmonar.
	3) Electrocardiograma.
	4) Radiografía de tórax.
	5) Catéter arterial.
	6) Catéter de flotación pulmonar.
	La HTAPRS se caracteriza por dos fases:
<b>Fases</b>	1) Presencia activa de constricción de las arterias pulmonares proximales.
	2) Dilatación de la vasculatura pulmonar distal con predominio de la vasoconstricción pulmonar, perpetuada por hipoxia.
<b>Etiopatogenia</b>	Desafortunadamente, la HTAPRS por lo general se reconoce sólo cuando el paciente presenta signos evidentes de insuficiencia progresiva del VD, y durante el monitoreo hemodinámico mediante ecocardiograma o el cateterismo de la arteria pulmonar. En muchos casos no se diagnostica HTAPRS y su tratamiento comienza solo después de que muchas complicaciones se han desarrollado.
	Se enfatiza que la evaluación de la PAP, del gasto cardíaco y de las resistencias vasculares pulmonares mediante el cateterismo arterial pulmonar y/o ecocardiografía, son cruciales para el manejo óptimo de los pacientes con HTAPRS. <sup>38</sup> Existen diferentes maneras de realizar el diagnóstico de HTAPRS: como el ecocardiograma, la radiografía de tórax, el catéter arterial, el catéter de flotación pulmonar y la gasometría.

**Fuente:** (33)

### *Ecocardiograma*

El ecocardiograma transtorácico (ETT) se puede realizar en la cama en los pacientes inestables y con la información obtenida se puede realizar una estimación de las presiones y los volúmenes de cada cámara cardíaca y la competencia de cada válvula. Acá se evalúa la Presión Sistólica del Ventrículo Derecho (PSVD). En este sentido cualquier PSVD superior a 40 mm Hg representa hipertensión pulmonar, pero esta medida debe interpretarse en el contexto de otra información complemen-

taria. Una PSVD mayor de 80 a 90 mm Hg sugiere enfermedad crónica, ya que el VD en la etapa aguda no puede generar presiones muy altas. Otras características ecocardiográficas de HTP incluyen hipocinesia del VD, dilatación de la aurícula y ventrículo derechos, dilatación del anillo tricúspide con regurgitación tricuspídea, entre otras (36).

### **Gasometría arterial y pruebas de función pulmonar**

Como se refirió en párrafos anteriores la hipoxemia es común en la HTAPRS, esta se acompaña de un aumento de la ventilación minuto y pCO<sub>2</sub> normales o bajos. La causa de esta hipoxemia es multifactorial, resultante de la desigualdad de la relación ventilación-perfusión, pérdida de volumen de lecho vascular, disminución del gasto cardiaco y, en algunos casos, con cortocircuitos intracardiacos o asociado con neumopatía intersticial. Ni el contenido global de oxígeno ni el gradiente de oxígeno alveolar-arterial (Aa) son de utilidad en el diagnóstico de HTP ni tampoco para distinguir sus diversas causas. Una excepción es cuando el oxígeno al 100% no cambia la tensión arterial de oxígeno, lo cual sugiere un cortocircuito intracardiaco (33).

### **Electrocardiograma**

En la HTAPRS se puede encontrar hipertrofia/dilatación ventricular derecha (87%) y desviación del eje hacia la derecha (79%). Las características de hipertrofia ventricular derecha sugestiva de HTAP son onda R alta y onda S pequeña (relación R/S de 0.1) en V1, onda S larga y onda R pequeña (relación R/S = 1) en V5 o V6, y complejo qR en V1 y complejo rSR en V1. Sin embargo aunque es un estudio que aporta datos importantes este es considerado como inespecífico para la determinación de sepsis (33).

### **Radiografía de tórax**

Al igual que el ECG, en todos los pacientes con sepsis se debe realizar una radiografía de tórax. Las características radiográficas principales de HTAP son atenuación de marcas periféricas atenuadas, alargamiento de las sombras de la arteria pulmonar y del hiliar pulmonar, y oscure-

cimiento del espacio retroesternal en la vista lateral, debido al aumento del tamaño de la auricular derecha. Al demostrarse, un aumento del índice torácico hilar mayor de 38%, es altamente sugestivo de HTAP, pero esto no se relaciona con el grado de elevación de la HTAP (33).

### **Catéter arterial**

Además de corroborar la presencia de hipoxemia y/o retención de CO<sub>2</sub> mediante gasometría arterial, éste facilita el cálculo de parámetros ventilatorios y hemodinámicos, incluidas las resistencias vasculares pulmonares (33).

### **Catéter de flotación pulmonar**

Este dispositivo se utiliza para medir las presiones en el corazón y los vasos sanguíneos pulmonares de los pacientes críticos. En este sentido como parte del monitoreo hemodinámico de pacientes con sepsis, se utiliza el catéter de flotación pulmonar y se realiza la determinación frecuente de la Resistencia Vascolar Pulmonar (RVP).

Por definición, HTAP está presente cuando la PAP media es mayor de 20 a 25 mm Hg.<sup>45</sup> Sin embargo, en la mayoría de los estudios, no existe una correlación lineal entre la elevación de las RVP y el incremento de la PAP (33).

Hay estudios muy importantes que han sugerido que existe una ambigüedad de la fórmula para calcular la RVP y en su lugar han propuesto un método más apropiado de expresar la resistencia al flujo de la sangre pulmonar como "Gradiente PAd-PCP" o gradiente (diferencia de intensidad de un efecto entre dos puntos de una estructura o en el mismo punto en dos momentos diferentes) presión final diastólica de la arteria pulmonar y presión cuña pulmonar (33).

Dicho gradiente es independiente tanto del flujo (índice cardiaco) como de las presiones de llenado del VI (presión cuña pulmonar) en pacientes con sepsis, pero está directamente relacionado con el grado de

desaturación arterial de oxígeno y la concentración de hidrogeniones. La presencia de gradiente PAd-PCP muy alto ( $> 5$  mm Hg) se asocia con pronóstico muy pobre y con mayor alteración en el intercambio gaseoso, lo que se traduce como una disfunción pulmonar severa y mayor aumento de las RVP (33).

En estos estudios, se sugiere que el sitio de vasoconstricción activa se encuentra en las arteriolas musculares pulmonares, distales a las arterias elásticas y proximales a la aurícula izquierda.

### **Tratamiento**

Se ha estudiado una gran variedad de medicamentos y sus rutas de administración, para tratar de disminuir o erradicar la HTAPRS. Sin embargo, quedan muchas interrogantes: ante la presencia de HTAPRS.

Como corolario, se han intentado terapias que restablezcan la VPH, y contrarrestar la hipoxia al combinar vasodilatadores inhalados para vasodilatar las regiones pulmonares más sanas y vasoconstrictoras intravenosas para vasocontraer las regiones pulmonares más afectadas. Al establecerse la hipoxemia aguda, la terapia con oxígeno es la más efectiva para restablecer la línea basal fisiológica. Sin embargo, el oxígeno solo es insuficiente para vencer los mecanismos responsables de la hipoxemia y la vasoconstricción pulmonar asociada.

Los vasodilatadores son los agentes que suelen utilizarse para disminuir la resistencia vascular pulmonar. No obstante, se exige que sus efectos sean limitados a la vasculatura pulmonar sin producir efectos en la vasculatura periférica o función cardiaca, estas últimas ya deprimidas por el proceso séptico.

En la actualidad las terapias en HAP son objetivo-específicas, es decir están dirigidas a algunas de las vías patogénicas conocidas, ya sea de la vía prostaciclina del óxido nítrico (ON), o de los antagonistas de los receptores de la endotelina.

Respecto al Óxido Nítrico (NO) se ha demostrado que el efecto más importante de la sepsis sobre el endotelio pulmonar es la reducción de la expresión de la sintetasa del óxido nítrico, lo cual disminuye la producción local de óxido nítrico (NO). El óxido nítrico (NO) posee diversas funciones vasculares importantes que conjuntamente con el péptido natriurético auricular (PNA) modulan la resistencia vascular pulmonar a través del GMP cíclico (33).

El óxido nítrico (NO) tiene una vida media corta y se ha administrado en forma inhalada con el objetivo de reducir la resistencia vascular pulmonar sin afectar la resistencia vascular periférica ni la función cardiaca. También, el NO disminuye la producción de citocinas inflamatorias por los macrófagos pulmonares y microcirculación. Se le ha utilizado en diferentes concentraciones (1.25 a 80 ppm) y se han obtenido diferentes resultados en relación con su toxicidad. Algunos de los inconvenientes del uso del óxido nítrico (NO) es la formación de tolerancia, el costo de su aplicación y un sistema complicado de administración al paciente.

Otras sustancias activas en la HTAPRS han sido las siguientes:

- Ambrisentán, bosentán y el macitentán: Los 2 primeros pueden producir toxicidad hepática, por lo que es obligatorio el control mensual de enzimas hepáticas. Con el macitentán se recomienda medir periódicamente el nivel de hemoglobina por el riesgo de anemia. (37)
- Adrenomedulina.
- $\beta$ 2-agonistas.
- Levosimendán.
- L-arginina.
- 4-aminopiridina.
- Inhibidores de la p38 MAPK.
- Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPDES) y estimuladores de la glunilato ciclase soluble (EGCs): los IPDES disponibles son sildenafil y tadalafil, y el único EGCs disponible es riociguat. Está contraindicada la administración conjunta de IPDES

- y EGCs. (37)
- Péptido natriturético auricular.

Es importante destacar que existen otras enfermedades asociadas con sepsis, como: la disfunción hepatocelular, la disfunción neuroendocrina, el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), la sepsis en la edad pediátrica, la sepsis neonatal, entre otras.

SOBREVIVIENDO A

# LA SEPSIS

Volumen II

## CAPÍTULO III

LA SEPSIS EN PACIENTES COVID-19



Del mismo modo un estudio realizado en China también el pasado año informó que en pacientes hospitalizados (416 pacientes contagiados) con COVID-19, el 19.7% tenía evidencia de daño cardíaco significativo (potencialmente por la invasión directa del músculo cardíaco por el virus), lo que resulta en insuficiencia cardíaca y ritmos cardíacos anormales; este daño se asoció con un aumento de cinco veces en el riesgo de muerte (40). Por lo tanto como no existen terapias probadas efectivas contra el virus en sí, es evidente que la mejor atención de COVID-19 incluye una buena atención de sepsis.

Desde el mismo año 2020 la lucha contra la sepsis adquiere un cariz especial por la pandemia del coronavirus, ya que ambas infecciones coinciden en las UCI. A este respecto el Dr. Emilio Díaz Santos, coordinador del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) afirma que “los pacientes críticos ingresados con COVID-19 han permanecido una media de varias semanas con ventilación mecánica. Esta situación favorece la aparición de más episodios de sepsis durante el ingreso” con lo cual muchas infecciones graves pueden evolucionar a sepsis. En consecuencia estos pacientes necesitan una atención precoz mediante la administración de antibióticos de amplio espectro y control quirúrgico del foco de la infección si es preciso (41).

La neumonía COVID-19 que requiere ingreso en UCI no deja de ser una forma de sepsis, en esta ocasión provocada por un virus. El gran incremento de pacientes críticos que se han presentado, especialmente por la COVID-19, junto con la sepsis y otras infecciones graves, es el principal reto que viven actualmente los médicos intensivistas. En tal sentido es de vital trascendencia dar importancia en cuanto a las políticas sanitarias el peso que tiene para la salud pública estas infecciones y poner los medios para su adecuada prevención y un tratamiento precoz a fin de disminuir los casos de morbilidad y mortalidad preexistentes. Por ello la clave radica en realizar un diagnóstico precoz

de la potencial infección. Cuando una persona ingresa en la UCI se le debe realizar pruebas para comprobar si, además de la infección por COVID-19, presenta simultáneamente otra infección, tomando siempre en cuenta que durante el resto del ingreso debemos tener siempre presente que puede aparecer una complicación en forma de nueva infección.

Es importante destacar que cuando un paciente por infección por COVID-19 ingresa en la UCI y permanece un tiempo importante en esta unidad, el mismo está expuesto a contraer otra infección que complique el cuadro clínico inicial del paciente.

En este sentido se evidencio desde el inicio y evolución de la pandemia que en diferentes centros médicos empezaron a presentarse pacientes con COVID-19 que se agravan rápidamente, mostrando datos clínicos y de laboratorio con un síndrome de activación macrofágica, y que muchos de ellos eran adultos jóvenes o jóvenes aparentemente sanos, que hicieron un desenlace fatal, se consideró que podrían haber tenido una respuesta inmune exagerada responsable de estos desenlaces (42). En ellos se encontró:

- Proliferación incontrolada de células T.
- Activación excesiva de los macrófagos.
- Hipersecreción de citoquinas proinflamatorias, interleuquinas como IL- $\beta$ , IL-6, interferón y el factor de necrosis tumoral (TNF).

Todas estas alteraciones se encontraron en muchos pacientes con formas graves de esta enfermedad, por lo que su hallazgo precoz es fundamental para disminuir la mortalidad.

Junto con la respuesta macrofágica descontrolada, se evidencio en estos pacientes, una activación patológica de la trombina, encontrándose en ellos, múltiples episodios trombóticos que van desde la isquemia periférica, el tromboembolismo pulmonar, hasta la coagulación intravascular diseminada. El parámetro de laboratorio más apropiado

para reconocer este estado trombolítico es el Dímero D elevado, por lo que los médicos sugieren su medición obligatoria (42).

El diagnóstico de esta respuesta Inmune Trombótica Asociada con el COVID-19 (RITAC) es en aquel paciente con COVID-19, con síntomas respiratorios y que presente uno o más de estos criterios:

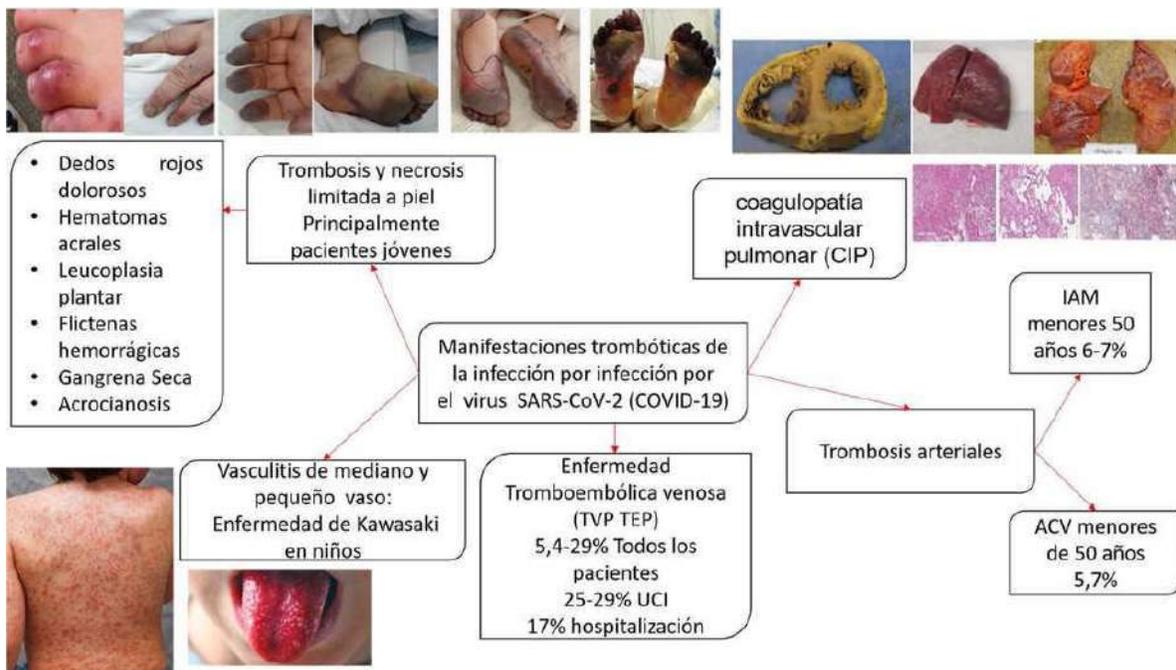
- Dímero D mayor de 1000 ng/ml.
- Ferritina mayor de 500 ng/ml.
- Disnea de rápida progresión.
- Hipoxemia refractaria.
- Fenómenos trombóticos.
- Shock.

Asimismo, diferentes estudios mencionan que el virus puede unirse a las células endoteliales, produciendo un desbalance entre los factores vasoconstrictores y vasodilatadores del vaso sanguíneo con una clara tendencia hacia la vasoconstricción, además de la producción de una serie de sustancias proinflamatorias, prooxidantes, proliferativas, procoagulantes y de adhesión vascular que alteran la integridad del endotelio, incrementando su disfunción. Estos trombos son detectables en la microcirculación de todos los órganos del cuerpo, traducándose en fallo multiorgánico (42).

Un estudio publicado en la revista *The New England Journal of Medicine*, menciona la coagulopatía extensa, la respuesta inmune mediada por anticuerpos antifosfolípidos, el aumento del Dímero D y la aparición de infartos cerebrales múltiples, renales, pulmonares y a nivel de autopsias, así como cambios inflamatorios en el corazón acompañados de infiltrados mononucleares, siendo la trombosis el principal protagonista de la falla multiorgánica. En pacientes críticamente enfermos por COVID-19, se ha descrito la presencia de coagulación intravascular diseminada, estimulada por la sepsis viral (42).

En ellos se ha observado la activación de los procesos de coagulación como parte de la respuesta inflamatoria. En el estudio de Zhou donde participaron 191 pacientes con esa enfermedad, se determinó la presencia de coagulopatía en el 50% de los no sobrevivientes, en comparación con el 7% que sobrevivió a esta infección (43). En la figura 3 se muestra algunas de las manifestaciones trombóticas por Covid-19.

**Figura 3.** Manifestaciones trombóticas de la infección por SARS-CoV-2



Acta colomb. cuid. intensiv. 10.1016/j.acci.2020.10.007

**Fuente:** Adaptado por Belen-Apak y Sarialioğlu. Fotografías obtenidas de Zhang y Fox

Se pueden observar posibles superposiciones en pacientes críticos en los que el colapso circulatorio, la falla orgánica multisistémica, la hipoxemia refractaria y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) causan una combinación de coagulación intravascular diseminada (CID) de bajo grado y microangiopatía trombótica pulmonar

localizada, que podría tener un impacto sustancial en la disfunción orgánica en los pacientes más gravemente afectados. La hipoxemia de los tejidos es un elemento muy importante que influye en la trombosis de los pacientes infectados severamente por COVID-19, por ello, actualmente se discute, si como suplemento a la ventilación mecánica con oxígeno, se puede someter a estos pacientes al tratamiento con terapias anticoagulantes (44).

En el estudio publicado en *The New England Journal of Medicine*, se encontró que, en los pacientes con infección no severa, el valor medio de las plaquetas estaba arriba de lo normal y en los que tenían infección severa aparecía trombocitopenia importante, por lo que el recuento de las mismas tiene valor pronóstico (42).

Según las investigaciones científicas realizadas hasta hoy, además de los factores de riesgo ya identificados, los investigadores han señalado dos factores técnicos que podrían permitir a los médicos identificar a los pacientes con un mal pronóstico desde etapas tempranas. Uno de ellos es tener unos niveles altos de puntuación en la escala SOFA (mide el estado del paciente durante su ingreso en unidades de cuidados intensivos) y tener valores altos en la prueba del dímero D que supone problemas de coagulación sanguínea. Estos dos mecanismos permiten hacer un diagnóstico temprano de las posibles complicaciones por sepsis que se pudieran presentar en pacientes con COVID-19 (42).

### **Factores de riesgos**

La edad, los problemas de coagulación y la sepsis o septicemia (una infección generalizada por un patógeno) son los principales factores de riesgo de muerte por coronavirus. Estos factores fueron descritos por primera vez tras el seguimiento del cuadro clínico de 191 pacientes con COVID-19 que habían sido ingresados en dos hospitales de la ciudad china de Wuhan y cuyos resultados han sido publicados en la revista *The Lancet* en el año 2020 (43).



anormalidades de la hemostasia descritas deben tenerse en cuenta para la toma de decisiones terapéuticas. La SIHT ha desarrollado y validado el score CIS (coagulopatía inducida por sepsis, SIC por sus siglas en inglés), de utilidad también en COVID-19 (46).

La coagulopatía descrita en el curso de infección por SARS-CoV-2 se asocia a un elevado riesgo de muerte por injuria pulmonar aguda, falla multiorgánica y complicaciones trombóticas, mientras que las hemorragias son poco frecuentes.

En algunos casos las alteraciones de laboratorio permiten definirla como CID según los criterios de la SIHT, aunque la hipoprotrombinaemia y la plaquetopenia no son tan acentuadas como en sepsis de otras etiologías. El aumento del dímero-D es predictor de enfermedad crítica y mortalidad, y las alteraciones de la hemostasia que integran el score CIS son herramientas hematológicas valiosas en el proceso diagnóstico.

Sin embargo, la mayor parte de los casos no pueden ser clasificados como CID, ya que algunos se caracterizan por hallazgos sugestivos de microangiopatía trombótica, con aumento de ferritina y lactato deshidrogenasa (LDH), además de evidencias de microtrombosis en circulación pulmonar. Tal vez puede afirmarse que la CIC-19 es una combinación de proporciones variables entre CID y microangiopatía trombótica pulmonar (46).

Sin embargo, la CIC-19 se expresa más frecuentemente con otros rasgos que la diferencian tanto de la CID como de la microangiopatía trombótica. Recientemente se ha postulado que un estado hiperinflamatorio desempeñaría el papel principal en las alteraciones de la coagulación observadas en pacientes con COVID-19, especialmente en los internados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) (46).

### **Tratamiento**

De acuerdo al análisis desarrollado en el punto anterior la coagulopatía inducida por COVID-19 (CIC-19) se expresa más frecuentemente con otros rasgos que la diferencian tanto de la coagulación intravascular diseminada “abierta” (CID) como de la microangiopatía trombótica. En tal sentido recientemente se ha postulado que un estado hiperinflamatorio desempeñaría el papel principal en las alteraciones de la coagulación observadas en pacientes con COVID-19, especialmente en los internados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Caracterizada como “tormenta de citoquinas” por el aumento en los niveles plasmáticos de interleuquinas (IL) pro-inflamatorias (IL-1, IL-6) y del factor de necrosis tumoral (FNT $\alpha$ ) entre otros, produce injuria endotelial e induce la expresión de factor tisular, inhibe las vías anticoagulantes naturales y activa la fibrinólisis por liberación de activadores del plasminógeno. Este mecanismo, conocido como inmunotrombosis por involucrar a las vías de la coagulación y la inflamación, se expresa biológicamente con aumentos del dímero-D, LDH, IL-6, fibrinógeno, ferritina y otros reactivos de fase aguda<sup>15</sup>. Como ya se indicó los niveles de dímero-D y de IL-6 se correlacionan con la gravedad de la enfermedad (46).

Asimismo, el perfil protrombótico inducido durante la infección puede expresarse también como un síndrome antifosfolípido, con la presencia de anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina o anti- $\beta$ 2GP1. Este fenómeno ha sido descrito con menor frecuencia que los antes referidos, pero puede tener una evolución dramática con trombosis en arterias de pequeño calibre, planteando una dificultosa diferenciación con las microangiopatías trombóticas críticas o con la trombocitopenia inducida por heparina. Otras investigaciones describieron también episodios de isquemia cerebral en pacientes jóvenes, atribuyendo el fenómeno a disfunción endotelial, producto del intenso estímulo inflamatorio (46).

Por lo tanto ante las diferentes vías confirmadas y evidentes que pueden conducir a la CIC-19 y a sus complicaciones trombóticas las in-

investigaciones actuales están enfocadas a determinar si la coagulopatía es consecuencia directa de una acción viral con activación de la coagulación o esta es producto exclusivamente de la presentación manifiesta de una “tormenta de citoquinas” (46).

En consecuencia si la coagulopatía es consecuencia directa de una acción viral con activación de la coagulación los pacientes tendrían un perfil hemostático compatible con CID, mientras que si por el contrario el efecto fuera mediado por las citoquinas el cuadro de laboratorio estaría caracterizado por niveles más altos de dímero-D, hiperfibrinogenemia y aumento de otros marcadores de fase aguda como: la ferritina, la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva, la procalcitonina, y la IL-6 sin afectación significativa de plaquetas ni del tiempo de protrombina. Estos elementos son importantes ya que aclaran teóricamente la respuesta que permite asumir la conducta terapéutica adecuada entre antitrombóticos y antiinflamatorios. En tal sentido hay varios estudios que exploran la actividad de fármacos dirigidos a atenuar o inhibir las consecuencias de la inmunotrombosis entre ellos se encuentran: la dexametasona, y el tocilizumab (46).

Por otro lado, es muy probable que haya un efecto de suma entre los dos procesos fisiopatológicos explicados, aunque en la mayoría de los casos predominaría el estímulo inflamatorio y la tormenta de citoquinas sobre el de la coagulación intravascular diseminada “abierta” CID inducida en forma directa por el virus.

Mientras las distintas investigaciones científicas se enfocan en definir estos aspectos, la heparina es por ahora el agente más aceptado para tratar esta coagulopatía, debido a su versatilidad funcional (antitrombótico, estabilizador endotelial, antagonista de la inflamación y antiviral) (46).

En ausencia de contraindicaciones, la utilización de heparina en la modalidad de profilaxis, con dosis bajas o intermedias, ha sido beneficio-

sa según la experiencia de algunos grupos, y desde esas experiencias se ha generalizado su recomendación.

El objetivo es el de limitar la microtrombosis y prevenir el TEV. Por el momento no hay evidencias que favorezcan el empleo de dosis para anticoagulación plena. Pero es necesario disponer de datos reales en cuanto a los riesgos de hemorragia y trombosis durante la infección por SARS-CoV-2, para fundamentar el uso de heparina sobre bases sólidas en términos de riesgos/beneficios (46).

Al respecto, un estudio retrospectivo observacional realizado en EE.UU. es esclarecedor en este sentido (46). En 400 pacientes internados y tratados con heparina en dosis de profilaxis clásica, las hemorragias graves se observaron en el 5.6% de los casos críticos y fueron una importante causa de morbilidad, mientras que la frecuencia del TEV comprobado por técnicas de imágenes fue de 7.6%, un nivel significativamente inferior al documentado inicialmente por el grupo de Wuhan o por series europeas. Otro dato de interés aportado por esta experiencia es que un patrón de laboratorio compatible con CID se asoció con hemorragias, en tanto que un perfil de laboratorio indicativo de etiología inflamatoria (trombocitosis, hiperfibrinogenemia, ferritina y procalcitonina elevadas) aumentaba el riesgo de trombosis. Por ello las investigaciones realizadas recomiendan tener cautela al momento de utilizar heparina en este contexto, especialmente en la elección de la dosis (46).

En tal sentido diversos estudios en marcha están dirigidos a aclarar la utilidad de la heparina en COVID-19 en términos de riesgo y beneficios, utilizando profilaxis clásica con dosis baja (enoxaparina 40 mg/día), profilaxis con dosis intermedia en cuadros más severos (enoxaparina 30-40 mg cada 12 h) o anticoagulación plena con heparina no fraccionada (HNF) o con heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Otros anticoagulantes no han sido probados en la CIC-19 en pacientes internados y no pueden ser recomendados por ahora. En casos con evidencias claras de microangiopatía trombótica algunos expertos postulan la utilización de terapia de recambio plasmático, aunque este procedimiento debería ser validado adecuadamente en ese escenario.

Asimismo, es importante destacar que según los resultados de algunos estudios científicos y de reportes de casos clínicos presentados, el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y arterial (TEA) en pacientes internados por COVID-19 tienen un alto riesgo de ocurrencia. Las frecuencias referidas para el TEV son muy variables, oscilando entre el 8% y el 69% y predominando la embolia de pulmón sobre las trombosis venosas, especialmente en UCI, donde la mortalidad para los casos severos es del 40% aproximadamente según datos recientes (47).

La amplia diferencia de las cifras sobre prevalencia de TEV puede explicarse por la multiplicidad de factores involucrados en el riesgo de trombosis en el curso de esta infección (edad, etnia, enfermedades asociadas, tiempo de inmovilidad/reposo, medicación concomitante, uso de catéteres venosos centrales, respuesta inflamatoria individual, etc.). No debe considerarse menor la contribución de la CIC-19, ya que es una expresión directa del estado hipercoagulable generado por la convergencia de los factores mencionados y se asocia en forma directa con la mortalidad, por lo que el manejo apropiado de ella es una prioridad.

En consecuencia la prevención del TEV en UCI o en sala general se basa en la administración de HBPM o de HNF en baja dosis en todos los pacientes con COVID-19, de acuerdo a las normas habituales de profilaxis antitrombótica, siempre y cuando no haya contraindicaciones (hemorragia activa y/o plaquetopenia  $<30\ 000$  /mm<sup>3</sup>), en cuyo caso deben aplicarse medidas de profilaxis mecánica como por ejemplo la compresión neumática intermitente (46).



los últimos en cuanto a las interacciones medicamentosas. En embolia de pulmón con hipotensión o inestabilidad hemodinámica corresponde considerar la posibilidad de trombolisis sistémica, y de existir contraindicación utilizar el método instrumental guiado con catéter (46).

Normalmente el tratamiento del TEA suele ser multimodal e individualizado (antiagregación plaquetaria, anticoagulación, fibrinólisis o intervencionismo vascular). La mayoría de los pacientes transcurren la enfermedad no hospitalizados.

Respecto a los casos en los que coexisten otros factores de riesgo cardiovascular (obesidad, antecedente de TEV, inmovilidad o reposo prolongado) es razonable iniciar la profilaxis domiciliaria con heparina en dosis baja o anticoagulantes orales directos (AOD) haciendo previo a ello un estudio basal de la hemostasia para detectar tempranamente las alteraciones que puedan condicionar la estrategia del seguimiento. Finalmente es importante aclarar que tanto las estrategias en la profilaxis como en las recomendaciones tienen carácter estrictamente preliminar, ya que indudablemente nuevos datos van a surgir en la realidad cambiante de la pandemia que previsiblemente van a modificar parcialmente la concepción fisiopatológica y terapéutica de la CIC-19 y sus consecuencias.

SOBREVIVIENDO A

# LA SEPSIS

Volumen II

## CAPÍTULO IV

LA SEPSIS COMO PROBLEMA DE SALUD  
PÚBLICA

**Impacto económico**

Las infecciones siguen siendo causas importantes de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, tanto en los llamados países desarrollados como en los países en vías de desarrollo, donde las llamadas infecciones emergentes y re-emergentes tienen un impacto importante en la salud pública y economía de estos países. Lógicamente en los países en vías de desarrollo el impacto es mayor debido a las limitaciones de recursos y a su capacidad científica. El impacto aun es mayor debido a que la mayoría de los casos de sepsis severa se gestionan en las UCI lo que incrementa en promedio 20 días la estancia hospitalaria y eleva de manera significativa los costos de atención. En tal sentido ya para el 2010 en los Estados Unidos el costo por caso ascendía a \$USD 22.100, y \$USD 16.500 millones de gasto anual en ese país en forma general. Para 2017 en los Estados Unidos se registraron más de 1.1 millones de casos de Sepsis por año, con un costo anual de 24.3 billones de dólares.

Se ha mencionado también que en Estados Unidos (EU) en el periodo 2010 a 2014 la incidencia estimada de sepsis grave fue de 300 casos por cada 100.000 habitantes, de los cuales una cuarta parte morirán durante su hospitalización. Por otro lado, el choque séptico está asociado con una mortalidad hasta de 50% (48).

Asimismo en las últimas dos décadas, en Estados Unidos hubo un incremento en la incidencia y de muerte asociada con sepsis, cuya tendencia persiste debido a un aumento en las bajas expectativa de vida de la población, la incidencia y prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), un mayor uso de terapias inmunosupresoras, trasplante, quimioterapia y de procedimientos invasivos (48). En 2003, en España, sólo uno de cada tres pacientes (32%) con sepsis grave era admitido en una UCI, comparado con 51.1% de los enfermos en EU. Se ha postulado que la alta incidencia de la sepsis en las UCI en países como el Reino Unido (27.1%) y Brasil (27.3%) refleja escasez en la disponibilidad de camas, ya que sólo los pacientes más graves

pueden ser admitidos. Por ejemplo, en el Reino Unido existen 8.6 camas de terapia intensiva por cada 100.000 habitantes, comparado con 38.4 y 30.5 en Francia y EU, respectivamente (49).

El comportamiento de la sepsis en el periodo 1979-2000 en EU presentó un incremento en la incidencia anual de 13.7%, partiendo de 164.072 casos (82.7 por 100.000 habitantes) a 659.935 casos (240.4 por 100.000 habitantes). La tasa de mortalidad fue de 27.8% en el periodo 1979-1984 y de 17.9% en 1995-2000. Del mismo modo en 2011, se publicó un estudio de pacientes hospitalizados por sepsis en EU, para estimar la frecuencia y pronóstico de esta población entre 2000 y 2007. Los resultados demostraron un incremento en los egresos por sepsis grave en 160% es decir 300.270 casos en el 2000 versus 781.725 en 2007; lo que significa que paso de 0.99% a 2.38% del total de hospitalizaciones, respectivamente. La frecuencia de hospitalizaciones aumentó de 143 por cada 100.000 adultos estadounidenses en el 2000 a 343 en 2007, con un incremento promedio por año de 16.5% (50).

De manera paralela, la incidencia de choque séptico aumento 3.2 veces más, pasando de 30.3% en el 2000 a 41.7% en 2007. Los días de estancia hospitalaria disminuyeron de 17.3 a 14.9 días, así como también la tasa de mortalidad de 39.6 a 27.3%. La mortalidad por choque séptico disminuyó en 10% (47.1 a 36.4%) (50).

En el caso de los países en desarrollo como México en el periodo 2000-2009, se llevó a cabo un estudio multicéntrico para evaluar la epidemiología y comportamiento de la sepsis en 135 UCI públicas y privadas de 24 estados de ese país dando como resultado una incidencia de 27.3%, con un promedio de ingreso anual de 130 y 31 casos en unidades públicas y privadas, respectivamente. En tal sentido la tasa de mortalidad reportada fue de 30.4%, de las cuales 87% correspondió a instituciones públicas (51).

Otro resultado de interés dados en el estudio evidenció que el personal de enfermería capacitado y certificado para la atención de enfermos graves es de 6.4 y 5% en instituciones públicas y privadas, respectivamente presentándose una situación similar en el área médica, donde existe un insuficiente número de especialistas en medicina del enfermo en estado crítico para dar atención las 24 horas y 365 días del año, con un promedio de 3.6 especialistas por unidad tanto pública como privada. Asimismo en cuanto al equipamiento en ambas unidades, un gran porcentaje no cuenta con dispositivos especializados para una atención integral del enfermo grave por sepsis por lo que los procesos de diagnóstico y profilaxis son potencialmente limitados (51).

Tal y como se mencionó anteriormente, en una cohorte de pacientes con sepsis grave en EUU, se reportó un costo promedio de \$22.100 dólares por caso atendido, con un costo total anual de \$24.3 billones de dólares siendo los costos mayores presentes en orden ascendentes a descendente: la población pediátrica, los pacientes no sobrevivientes, los pacientes que requirieron de cuidados intensivos, los pacientes de origen quirúrgico y aquellos con disfunción orgánica (48).

En un estudio retrospectivo del año 2000, se informó un costo promedio de \$28.820 ( $\pm$  55.900) dólares por atención de los pacientes con sepsis grave, los cuales fueron mayores en aquellos que requirieron de intervención quirúrgica (\$38.036 versus \$7.532 dólares) y no sobrevivientes (\$36.602 versus \$24.287 dólares) (52).

Por otra parte, el costo de atención en pacientes menores de 18 años fue mayor que en otros subgrupos de edad (\$56.629 dólares). Los costos por atención en una UCI fueron de \$36.218 dólares, siendo mayor en no sobrevivientes y de pacientes de origen quirúrgico (48).

Asimismo en México para el periodo 2000-2009, los costos de atención de los enfermos con sepsis en instituciones públicas ascendieron a 600.000 pesos por paciente, y 1.870.000 pesos en unidades privadas,

lo que representa una inversión total de más de 9.765 millones de pesos por año tomando en cuenta la población total del estudio (51).

Actualmente, los costos promedios relacionados con la atención al paciente con sepsis son elevados en todos los países. Estos costos van desde 14.000 a 30.000 dólares estadounidenses.

### **Impacto social**

La sepsis no sólo incrementa la tasa de mortalidad, sino también favorece la presencia de secuelas cognitivas y deterioro de la calidad de vida de los pacientes que sobreviven a la enfermedad. Por otra parte, la sepsis incrementa los gastos de atención en los Sistemas Nacionales de Salud, aunado a una pérdida importante de la productividad debido a los largos periodos de hospitalización y la elevada tasa de mortalidad a corto y mediano plazos.

En distintos estudios realizados en distintos países y periodos se ha evidenciado que la calidad de vida de los pacientes que sobrevivieron a la sepsis, han presentado una prevalencia significativa de problemas moderados a severos (movilidad, autocuidado, actividades usuales, dolor e incomodidad, ansiedad y depresión) sobretodo en los pacientes de 60 años o más (48).

Generalmente los pacientes que sobreviven a la sepsis pueden presentar alteración de la calidad de vida relacionada con la salud, principalmente en el funcionamiento físico, rol físico, salud general, vitalidad y función social; posterior al egreso de la UCI y del hospital, los cuales mejoraron a los 3 y 6 meses posteriores a su egreso. Esto a pesar de los grandes avances que ha tenido el tratamiento de la sepsis que han logrado reducir la mortalidad, las posibilidades de reintegración de los pacientes a la sociedad, la actividad física y profesional de manera satisfactoria las cuales son mermadas por la misma enfermedad (48).

Por lo tanto, para mejorar estas situaciones o eventos expuestos, es fundamental evaluar la calidad de vida de los pacientes enfocada en aspectos y dimensiones, como la física, psicológica, social, desempeño laboral, dolor y sueño, entre otras. Limitar al paciente recuperado por sepsis implica establecer un conjunto de criterios clínicos integral que pasa por no solo el aspecto fisiológico sino también con el cognitivo-emocional.

### **Estrategias internacionales de políticas públicas**

La sepsis grave es una entidad común y de alta mortalidad. En la actualidad, los avances en las intervenciones diagnósticas y terapéuticas basadas en evidencia científica han logrado mejorar el pronóstico de los pacientes con dicha enfermedad. En tal sentido una de las estrategias internacionales que ha logrado impactar en las tasas de mortalidad de los pacientes con sepsis es la Surviving Sepsis Campaign (SSC; Campaña para la supervivencia en sepsis), cuyo objetivo de origen fue disminuir la tasa de mortalidad por sepsis a 5 años en 25%. Debido al relativo efecto positivo que ha tenido campaña las sociedades científicas internacionales han firmado un manifiesto llamado “Declaración mundial contra la sepsis”. Este documento solicita de manera formal (con elementos técnicos-científicos validos) a las diferentes autoridades sanitarias a nivel internacional la creación de una estrategia única y universal para diagnosticar, monitorear y tratar a los enfermos con sepsis. El principal objetivo de estas acciones es disminuir la morbilidad asociada a esta enfermedad (48). De modo tal que en el documento referido está involucrado todo aquel personal del área de salud que ha tenido una experiencia directa con pacientes con sepsis de todo grado complejidad y casos específicos. Entre estos están: médicos pediatras, médicos de urgencias, intensivistas, internistas, infectólogos, anestesiólogos, cirujanos, neurólogos, personal de enfermería, trabajadoras sociales, farmacéuticos y médicos en formación. La Declaración mundial contra la sepsis es una propuesta global que compromete a este personal a cumplir metas y objetivos que impacten en el diagnóstico, el tratamiento y la



mortalidad de estos enfermos a fin de lograr dichos objetivos en el corto y mediano plazo.

SOBREVIVIENDO A

# LA SEPSIS

Volumen II

**BIBLIOGRAFÍA**



12. Jaimes F. A literature review of the epidemiology of sepsis in Latin America. *Panam Salud Publica*. 2005 set;: p. 163-171.
13. Amézquita J, Molina A. La sepsis como causas de egreso hospitalario en México; una revisión retrospectiva 2008-2015. *BOLETÍN CONAMED - OPS*. 2018; 3(17).
14. Biomerieux. Diagnostico clinico soluciones sepsis. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 24. Available from: [www.biomerieux.es](http://www.biomerieux.es).
15. Arias P, De Souza D, Fernández J, Sarmiento G, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante M, Jabornisky R. Guías Internacionales de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis para el tratamiento en niños del shock/choque séptico y la disfunción orgánica asociada a la sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020; 21(2): p. 52-106.
16. Palencia E, Bueno B. Nuevas guías de práctica clínica de la “Campaña sobrevivir a la sepsis»: lectura crítica”. *Medicina Intensiva*. 2013 diciembre; 37(9): p. 575-624.
17. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W. Guía internacional para el manejo de la sepsis y el shock séptico Actualización de las recomendaciones para el manejo de la sepsis y shock séptico de la “Campaña para la. *Care Med*. 2017; 45(3): p. 486-552.
18. Romero C, Luengo C, Regueira T, Cariqueo M, Castro R. Recomendaciones SOCHIMI para el Manejo Inicial de la Sepsis. *Revista Chilena de Medicina Intensiva*. 2017; 31(2): p. 101-126.
19. Loza A, León C, León A. Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave en el paciente crítico. Revisión. *Medicina Intensiva*. 2011; 35(4): p. 236-245.
20. Cristobo, T; Quirós, O; Rodríguez, D. Actualización en la detección y manejo de la sepsis en el menor de un año. *AMC*. 2015 Septiembre- octubre; 19(5).
21. Sociedades Científicas Española. Documento de consenso código sepsis. [Online].; 2015 [cited 2021 junio 24. Available from: [www.imc.sa.es](http://www.imc.sa.es).
22. Calvo S. Disfunción miocárdica en la sepsis. Mexico: Academia Nacio-



34. Llancaqueo M, Zagolin M. “Hipertensión Pulmonar: importancia de un diagnóstico precoz y tratamiento específico”. RMCLC. 2015; 26(3): p. 344-356.
35. Alos, M; Borrell, C. Farmoterapia del sistema respiratorio. [Online].; 2003 [cited 2021 junio 23. Available from: [www.sefh.es](http://www.sefh.es).
36. Bossone E, Duong-Wagner T, Paciocco G, Ora IH, Ricciardi M, Bach D, et al. Características ecocardiográficas de la hipertensión pulmonar primaria. J Am Soc Echocardiogr. 2020 junio; 33(6): p. 674-675.
37. Barberá J, Blanco I, Román A, Gómez M, Otero R, Reyes R, et al. “Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: resumen de recomendaciones”. Elsevier. 2018; 54(4): p. 205-215.
38. Zick, M. [Online].; 2020 [cited 2021 julio 5. Available from: [www.diagnosticorapido.mx](http://www.diagnosticorapido.mx).
39. Tellez L, Martin R. Actualización en COVID-19 y enfermedad hepática. Gastroenterol Hepatol. 2020 julio 3; 43(8): p. 472–480.
40. Shi S, Qin M, Shen B. Asociación de lesión cardíaca con mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020 marzo 23; 5(7): p. 802-810. doi: 10.1001.
41. Semicyuc. Combatir la sepsis y la COVID-19 al mismo tiempo, el nuevo gran reto de la Medicina Intensiva. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 29. Available from: [www.semicyuc.org](http://www.semicyuc.org).
42. San Juan J, Gauna M, Bernava J. Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de la respuesta inmune trombótica en pacientes con COVID-19. Acta Academica. 2020; 66(e-ISSN 2215-583X): p. 109-122.
43. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: A retrospective cohort study. Lancet. 2020 marzo 28; 395(10229): p. 1054–1062.
44. Sáenz O, Rubio A, Yomayusa N, Gamba N, Garay M. Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. ACCI. 2020 julio 6; 285: p. 11.
45. Huang C, Wang Y, Li W, Rin J, Zhao J, Hu Y. Características clínicas de

- los pacientes infectados con el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 enero 24; 395(10223): p. 497-506.
46. Riveros D, Maymo D, Laviano J, Fornillo F, Fernandez J. Coagulopatía y Covid-19. *Recomendaciones Para Una Realidad Cambiante*. CEMIC. 2020;(80): p. 505-511.
  47. Tal S, Spectre G, Kornowski R, Perl L. Tromboembolia venosa complicada con COVID-19: ¿qué sabemos hasta ahora? *Acta Haematol*. 2020 mayo 12; 143(5): p. 417-424.
  48. Carrillo R. Sepsis: un problema emergente de salud pública. *Academia Nacional de Medicina de México*; 2015.
  49. Linde-Zwirble W, Lidicke J, Clermont G, Carcillo J, MR P. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Crit Care Med*. 2004 julio; 8(4): p. 222–226.
  50. Kumar G. Tendencias a nivel nacional de la sepsis grave en el siglo XXI (2000-2007). *PMC*. 2011; 140(5): p. 1223-1231.
  51. Carrillo, R; Carrillo, JI; Carrillo, Luis Daniel. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cirugía y Cirujanos*. 2009; 77(4): p. 301-308.
  52. Linde-Zwirble,W;Lidicke,J;Clermont, G;Carcillo,J;Pinsky MR. Epidemiología de la sepsis grave en los Estados Unidos: análisis de incidencia, resultado y costos de atención asociados. *Crit Care Med*. 2001; 29(7): p. 10-1303.

SOBREVIVIENDO A

# LA SEPSIS

Volumen II



Publicado en Ecuador  
octubre 2021

Edición realizada desde el mes de enero del 2021 hasta octubre del año 2021, en los talleres Editoriales de MAWIL publicaciones impresas y digitales de la ciudad de Quito

Quito – Ecuador

Tiraje 50, Ejemplares, A5, 4 colores; Offset MBO  
Tipografía: Helvetica LT Std; Bebas Neue; Times New Roman; en tipo fuente.

SOBREVIVIENDO A

# LA SEPSIS

Volumen II

## AUTORES INVESTIGADORES

Méd. Cindy Lisset Alvarado Guadamud

Méd. Susy Arelis López Laaz

Méd. Lenin Xavier Burgos Riquero

Méd. Desireth Katherine Lobo Santiago

Lcda. Viviana del Carmen Ruiz Gil

Méd. Joselyn Andrea Canelos Moreno

Méd. Juan Carlos Cruz Coello

Méd. Ángel Abraham Álvarez Méndez

Méd. Yustin Antonieta Torres Yamunaque

Méd. María Fernanda Brito Matamoros

Méd. María Monserrate Ganchozo Pincay

ISBN: 978-9942-602-07-7



© Reservados todos los derechos. La reproducción parcial o total queda estrictamente prohibida, sin la autorización expresa de los autores, bajo sanciones establecidas en las leyes, por cualquier medio o procedimiento.

CREATIVE COMMONS RECONOCIMIENTO-NOCOMERCIAL-COMPARTIRIGUAL 4.0.

