



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRAN"**

**JOSE DE JESÚS RODRIGUEZ ANDONEY**

**"Adherencia a las guías de tratamiento de la campaña sobreviviendo a la sepsis  
(Surviving Sepsis Campaign) y su impacto sobre la mortalidad de los pacientes con  
sepsis grave o choque séptico"**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:**

**"MEDICINA INTERNA"**

**ASESORES DE TESIS**

**DR. CARLOS ANTONIO RODRIGUEZ OSORIO**

**DR. ALFONSO GULIAS HERRERO**

**MEXICO D.F 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INTRODUCCIÓN

Los procesos infecciosos y sus complicaciones asociadas representan una causa frecuente de ingreso al servicio de urgencias y a la unidad de cuidados intensivos, cuya mortalidad ha permanecido inaceptablemente elevada durante los últimos años. Se estima que ocurren entre uno y tres casos de sepsis grave por cada 1000 personas resultando un aproximado de 750,000 casos anuales en los Estados Unidos de Norteamérica<sup>1</sup>. La mortalidad es variable entre los estudios, sin embargo se reporta que la mortalidad global en pacientes con sepsis puede ser tan alta como en el 40%<sup>2</sup>.

En 1992 un panel de 35 expertos miembros del “*American College of Chest Physician*” y de la “*Society of Critical Care Medicine*” llevaron a cabo un consenso con la finalidad de estandarizar diversas definiciones en pacientes sépticos; el objetivo fue diferenciar a los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) atribuida a sepsis de la respuesta inflamatoria asociada a otros procesos patológicos<sup>3</sup>. De tal forma se establecieron los diversos estados de gravedad de la enfermedad (sepsis, sepsis grave, choque séptico y falla orgánica múltiple) confirmándose posteriormente que a mayor gravedad de la enfermedad mayor es su mortalidad. Estas definiciones fueron nuevamente evaluadas y aprobadas en un nuevo consenso de expertos en el año 2001<sup>4</sup>.

A lo largo de los años el abordaje terapéutico de estos síndromes clínicos ha sido variado y su impacto en el pronóstico no ha sido del todo satisfactorio. En la actualidad son pocos los estudios que han demostrado una reducción en la mortalidad en este grupo de enfermos y cuyas estrategias terapéuticas han sido sometidas a debate debido a la heterogeneidad de los resultados.

En el año 2002, expertos de 11 organizaciones internacionales se reunieron para diseñar una campaña que denominaron “sobreviviendo a la sepsis” (del inglés *Surviving Sepsis Campaign*), con la finalidad de disminuir la mortalidad de los pacientes con sepsis grave y choque séptico. La campaña consta de 3 fases: la primera constituyó la Declaración de Barcelona para mejorar la sobrevida de los pacientes con sepsis grave y tuvo lugar en octubre de 2002<sup>5</sup>. La segunda culminó en el año 2004 con

la publicación de las guías de la campaña sobreviviendo a la sepsis para el manejo de la sepsis grave y el choque séptico<sup>6</sup> y su actualización en el año 2008<sup>7</sup>. La última fase consistiría en la aplicación clínica de dichas guías y la evaluación de su efecto sobre la mortalidad; la meta establecida era reducir la mortalidad por lo menos a 25% para el año 2009<sup>5</sup>.

El contenido de las Guías “Sobreviviendo a la Sepsis” se fundamenta en un gran cantidad de estudio cuyos metodología y resultados han sido cuestionados y aún existen controversias en algunas de las medidas específicas propuestas<sup>8</sup> así como conflictos de interés con respecto al grado de influencia que la industria farmacéutica pudiera llegar a tener como una estrategia para incrementa las ventas de Drotrecogin alfa (proteína C reactiva recombinante humana)<sup>9</sup>. Hasta este momento existen diversos estudios que han evaluado la adherencia, aplicabilidad y el impacto de la totalidad de estas guías y sus resultados indican que la adherencia total a las recomendaciones oscila entre 8.6 y el 51.2%<sup>5</sup> y que en caso de lograrse podría reducir la mortalidad hasta en un 50%<sup>10</sup>. En estos estudios la falta de adherencia es alta y las causas no han sido analizadas sistemáticamente en todos los estudios, sin embargo no conocemos la adherencia y el impacto de las Guías “Sobreviviendo a la Sepsis” en nuestro Instituto, adicionalmente el análisis de esta información nos permitirá identificar las áreas potenciales de mejora y eventuales efectos colaterales de las medidas utilizadas.

## **II) JUSTIFICACIÓN**

Hace siete años se publicaron las guías de tratamiento para pacientes con sepsis grave y choque séptico con la finalidad de reducir la mortalidad en este grupo de enfermos. A la fecha, la información publicada indica que la adherencia a las recomendaciones es baja y no se ha determinado en forma sistemática las razones de este hallazgo. Su conocimiento podría facilitar el establecimiento de medidas correctivas con lo que subsecuentemente se podría mejorar el pronóstico de los pacientes con sepsis. Por lo anterior, y considerando la elevada mortalidad asociada a estos síndromes clínicos, consideramos necesaria la realización del presente estudio en nuestro Instituto, en el cual se evaluará la adherencia a las guías de tratamiento y su impacto sobre la mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis grave y choque séptico.

### **III) HIPÓTESIS**

- En el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán existe adherencia en el 70% a las guías de la campaña sobreviviendo a la sepsis en el manejo de los pacientes con sepsis grave y choque séptico.
- La mortalidad de los pacientes con sepsis grave y choque séptico se reduce en un 25% cuando el tratamiento se adhiere a las guías de la campaña sobreviviendo a la sepsis.

#### **IV) OBJETIVOS**

##### ***Primarios***

- Medir la adherencia a la guías de tratamiento de la campaña sobreviviendo a la sepsis para el manejo de los pacientes con sepsis grave y choque séptico.
- Medir el impacto de la adherencia a las guías de tratamiento de la campaña sobreviviendo a la sepsis sobre la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con sepsis grave y choque séptico.

##### ***Secundarios***

- Determinar el impacto de la aplicación de las guías de tratamiento sobre la disfunción orgánica de los pacientes con sepsis grave y choque séptico.
- Determinar el impacto de la aplicación de las guías de tratamiento sobre la estancia intrahospitalaria de los pacientes con sepsis grave y choque séptico.

## V) METODOLOGÍA

Se trata de un estudio prospectivo, observacional y comparativo cuyo ámbito geográfico es el área de urgencias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### a) Población de estudio

Pacientes con sepsis grave y choque séptico diagnosticados de acuerdo al consenso internacional de definiciones de sepsis tomando en cuentas los siguientes conceptos<sup>4</sup>:

- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (al menos dos de los siguientes criterios): temperatura  $>38$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ , frecuencia cardíaca  $>90$  latidos por minuto, frecuencia respiratoria  $>30$  respiraciones por minuto y cuenta leucocitaria  $>12,000$  o  $<4,000/\text{mm}^3$  o  $>10\%$  de formas inmaduras.
- Sepsis: presencia síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más la sospecha o presencia de infección. El diagnóstico o sospecha del sitio de infección se realizará de acuerdo a las definiciones descritas en la tabla I en la sección de anexos.
- Sepsis grave: presencia de sepsis, más disfunción de al menos un sistema orgánico. La disfunción de los sistemas orgánicos se define con una puntuación  $\geq 2$  según la escala de medición secuencial de falla orgánica –SOFA<sup>11</sup>- (del inglés Sequential Organ Failure Assessment score) y la determinación de lactato  $\geq 4$  mmol/L<sup>12</sup>.
- Choque séptico: presencia de sepsis grave más hipotensión arterial refractaria a la reanimación hídrica que requiere el uso de drogas vasopresores.

- b) **Criterios de inclusión:** se incluyeron pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años, ingresados al servicio de urgencias, que hayan presentado o desarrollado sepsis grave y/o choque séptico durante su estancia hospitalaria.
- c) **Criterios de exclusión:** se excluyeron aquellos paciente con coexistencia de otros tipos de choque, síndromes coronarios agudos, edema agudo pulmonar cardiogénico, arritmias cardiacas como diagnóstico primario, hemorragia gastrointestinal activa que condicionara choque hipovolémico, estado asmático, lesión por quemaduras grado II y III en más del 50% de superficie corporal, traumatizados y aquellos pacientes con órdenes de no resucitación.
- d) **Criterios de eliminación:** se eliminaron aquellos pacientes que desarrollaran otros tipos de choque en las primeras 6 h del tratamiento de sepsis grave o choque séptico, en presencia de síndrome coronario agudo en las primeras 6 h del tratamiento de sepsis grave o choque séptico y aquellos con alta voluntaria en las primeras 24 h del tratamiento de sepsis grave o choque séptico

Se realizó diariamente una búsqueda activa de los pacientes con diagnóstico de sepsis grave y/o choque séptico (según las definiciones previamente descritas) en el servicio de urgencias del Instituto, el cual incluye un área de 14 cubículos no monitorizados, diez camillas monitorizadas y un área de atención de pacientes críticos de 8 camas; todas las áreas se encuentran a cargo del servicio de medicina interna la cual es atendida por residentes del primer al tercer grado de la carrera y bajo la supervisión de un medico adscrito por turno.

El día cero lo constituyó el momento de la inclusión en el estudio del paciente. Una vez ingresados al estudio, el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes fue dejado a criterio de los médicos tratantes. Se registraron las siguientes variables demográficas y clínicas: género, edad, diagnóstico de base, diagnóstico infectológico, gravedad de la enfermedad evaluada mediante la escala APACHE II y medición de la disfunción orgánica a través de la escala SOFA. Además se recabó la duración de la

estancia hospitalaria y mortalidad hospitalaria a partir del día de la inclusión en el estudio; así como el agente causal (en el caso de identificarse) y su patrón de resistencia a antibióticos.

El momento de inclusión en el estudio se determinó de acuerdo a las siguientes definiciones:

- Si se documentó el momento de aparición de los datos de sepsis grave o choque séptico, la fecha y hora de este momento constituyeron el tiempo de presentación. En caso de no contar con esta información, para pacientes admitidos al servicio de urgencias (consultorios), se utilizó la fecha y la hora en que el paciente solicitó atención en el mostrador de urgencias. Si no se contaba con esta información y el paciente se encontraba en urgencias (consultorios), se documentó el momento del inicio de la reanimación y manejo para sepsis grave o choque séptico como tiempo cero.
- Pacientes en el área de hospitalización de urgencias: Si la resucitación y manejo de la sepsis severa o choque séptico no había sido anotada antes de transferir al paciente al área de hospitalización de urgencias, se registró la fecha y hora de admisión como el tiempo de presentación. Para los pacientes que habían sido admitidos con un diagnóstico diferente de sepsis y que desarrollaron sepsis grave o choque séptico en la misma estancia, se tomaron en cuenta las siguientes definiciones: a) Si había documentó el momento de aparición de los datos de sepsis grave o choque séptico, este momento constituyó el tiempo de presentación; b) Si no se contaba con esta información y la hoja de enfermería contenía la anotación de la fecha y hora del inicio de la resucitación y manejo de sepsis grave o choque séptico, se registró este momento como el tiempo de presentación; c) Si no existía un tiempo anotado y no había sido usado ningún screening para sepsis grave o choque séptico, no se recolectó la información dado que el tiempo de presentación no puede ser determinado

Se registró la adherencia o no a las guías de la campaña sobreviviendo a la sepsis en las primeras 24 horas de la inclusión del paciente al estudio. La medición y seguimiento de la disfunción orgánica se realizó a través de la escala SOFA el día 0, 3, 7, 14, 21 y subsecuentemente en forma semanal hasta que el paciente fuera egresado o hasta el fallecimiento.

<b>Escala de Medición Secuencial de Falla Orgánica (SOFA)</b>					
<b>Aparato o sistema afectado</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Respiratorio</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmhg)	>400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 con soporte respiratorio	≤ 100 con soporte respiratorio
<b>Coagulación</b> Plaquetas (Num/mL)	>150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
<b>Hígado</b> Bilirrubinas (mg/dL)	<1.2 <20	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
<b>Cardiovascular*</b> Tensión arterial Media (TAM) mmHg	Sin hipotensión	TAM <70 mmHg	Dopamina ≤ 5 Dobutamina (Cualquier dosis) (µg/kg/min)	Dopamina > 5 Adrena ≤ 0.1 Noradrena ≤ 0.1 (µg/kg/min)	Dopamina >15 Adrena > 0.1 Noradrena > 0.1 (µg/kg/min)
<b>Sistema Nervioso Central</b> Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b> Creatinina (mg/dL) Gasto urinario	1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 o <500ml/d	>5.0 o <200 ml/d
<b>Abreviaturas:</b> Adrena: adrenalina, Noradrena: Noradrenalina, PaO <sub>2</sub> : Presión arterial de oxígeno, FiO <sub>2</sub> : Fracción inspirada de oxígeno. * Los agentes adrenérgicos son administrados por al menos 1 h.					

e) Variables a medir:

<b>Variables independientes, dependientes y confusores</b>			
<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Medición</b>
<b>Variable independiente</b>			
Adherencia a las guías de tratamiento "sobreviviendo a la sepsis"	Catagórica	Nominal	Presente/ausente
<b>Variables dependientes</b>			
Mortalidad	Catagórica	Nominal	Presente/ausente
Disfunción orgánica	Numérica	Discreta	Puntaje de SOFA
Duración de la estancia intrahospitalaria	Numérica	Continua	Días
<b>Confusores</b>			
Edad	Numérica	Continua	Años
Sexo	Catagórica	Discreta	Masculino/Femenino
Comorbilidad	Numérica	Discreta	Puntaje de la escala APACHE II
Sitio de infección	Catagórica	Discreta	Diferentes sitios de infección de acuerdo a las definiciones de la tabla 2.
Infección por gérmenes resistentes al tratamiento empírico administrado	Catagórica	Nominal	Presente/ausente

#### **d) Definición operacional de las variables y confusores:**

- Adherencia a las guías de tratamiento de la campaña sobreviviendo a la sepsis: Se consideró adherencia al tratamiento cuando se realizaron dentro de las primeras 24 horas de inicio de la sepsis grave o choque séptico, el 100% de las acciones que se recomiendan por las Guías Sobreviviendo a la Sepsis y que permitieron lograr el 100% de las metas terapéuticas.
- Mortalidad: número proporcional de muertes en la población de estudio durante la estancia intrahospitalaria a partir del día de su ingreso al hospital.
- Duración de la estancia intrahospitalaria: tiempo desde su inclusión en el estudio hasta el egreso o muerte.
- Disfunción orgánica: trastorno de la función de uno o diferentes órganos ó sistemas (cardiovascular, respiratoria, renal, hematológica, neurológica y gastrointestinal) evaluada a través de la medición de los indicadores de la escala SOFA. Se consideró disfunción cuando se documente una puntuación  $\geq 1$  en cualquier órgano evaluado o falla orgánica cuando se documente una puntuación  $\geq 2$  en cualquier órgano evaluado. También se considerará falla orgánica la elevación de las cifra de lactato  $\geq 4$  mmol/L.
- Comorbilidad: las comorbilidades de determinaron con el índice de comorbilidad de Charlson.
- Sitio de infección: se catalogó el sitio de infección de acuerdo a las definiciones proporcionadas en la tabla I (Anexos).
- Infección por gérmenes resistentes al tratamiento administrado: se determinó comparando los antibióticos administrados con los resultados de la sensibilidad obtenida en los cultivos.

### **e) Análisis estadístico**

Se utilizó estadística descriptiva incluyendo frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y medias, desviaciones estándar e intervalos de confianza (IC), medianas y rangos intercuartílicos para las variables continuas. Para comparar las variables continuas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney así como CHI2 para el análisis de las variables categóricas. Se realizó análisis de regresión logística con la mortalidad como variable dependiente y la aplicación de las maniobras sugeridas por la campaña sobreviviendo a la sepsis, APACHE, lactato, SOFA inicial, IMC y la presencia de choque como variable independiente. Debido a que la falta de algunos datos en el estudio fue poca el análisis estadístico se realizó a una cola porque existía evidencia de que estas maniobras reducen la mortalidad. Se utilizó en programa STATA versión 10, College Station, Texas 77845 USA.

Because the missing data rate in the study was low (the variable with the highest missing rate was an LACTATO INICIAL with a rate of 3.44%), no imputation of missing data was performed. statistical tests were 1-tailed porque existe evidencia que estas maniobras reducen la mortalidad.

## RESULTADOS

Del periodo comprendido entre el 30 de junio de 2010 al 30 de junio de 2011 se incluyeron un total de 58 pacientes, cuya mediana de edad fue de 59 (34<sub>p25</sub>-78<sub>p75</sub>) años; el 56% (n=33) fueron del género femenino. Cincuenta y cuatro pacientes (93%) presentaron choque séptico mientras que el resto presentaron sepsis grave. La mediana del puntaje de APACHE II fue de 23 (18<sub>p25</sub>-26<sub>p75</sub>) puntos y la mortalidad intrahospitalaria fue del 21% (n=12). La principal fuente de sepsis fueron procesos neumónicos y las infecciones intrabdominales; 8.5% de los pacientes presentaron dos o más sitios de infección. El grado de disfunción orgánica determinado por SOFA (md) al momento de la presentación fue de 10 (7<sub>p25</sub>-11<sub>p75</sub>) puntos; la falla hemodinámica fue la predominante de la mayoría de los casos. El índice de comorbilidad de Charlson (md) fue de 2 (0<sub>min</sub>-9<sub>max</sub>) puntos. Los pacientes que fallecieron presentaron mayor puntuación de APACHE (27 vs 22;  $p$ : 0.012) y SOFA (9 VS 11;  $p$ : 0.048).

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes**

<b>Origen infeccioso</b>	<b>% (n)</b>
Neumonía	36 (21)
Intrabdominal	18 (11)
Bacteriemia	15 (9)
Tejidos blandos	12 (7)
Desconocido	8 (5)
Urosépsis	3.5 (2)
Otros	7 (4)
<b>Disfunción orgánica al momento de la presentación</b>	
Hemodinámica	94 (55)
Respiratoria	62 (36)
Hiperbilirrubinemia	60 (35)
Renal	57 (33)
Hematológica	48 (28)
Hiperlactatemia	30 (17)
Neurológica	25(15)
<b>Condiciones médicas previas</b>	
Diabetes	24 (14)
Enf tejido conectivo	20 (12)
Neoplasias hematológicas	17 (10)
Enfermedad hepática	15(9)
Neoplasias no hematológicas	10 (6)
SIDA	7 (4)
Cardiopatía isquémica	7(4)
Insuficiencia cardiaca congestiva	4(2)

Con respecto al cumplimiento de las estrategias de reanimación dentro de las primeras seis horas; en la mayor parte de los pacientes (95%) se determinó el lactato sérico en un promedio de una hora ( $0_{\min}$ - $27h_{\max}$ ) con una mediana de 2.3 ( $0.6_{\min}$ - $12_{\max}$ ) mmol/l. Noventa y cuatro por ciento de los pacientes fueron hemocultivados y todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico empírico al momento de la presentación en un tiempo promedio de 4( $0_{\min}$ - $39_{\max}$ ) horas; el 80% de los pacientes recibieron antibióticos dentro de la primera hora. El 98% de los paciente que presentaron una tensión arterial media (TAM) menor de 70mmHg recibieron vasopresores; de igual forma en ese mismo porcentaje se determinó el valor de la presión venosa central (PVC). En el 80% de los casos se obtuvo una saturación venosa central (SvcO2) por arriba del 70%; en el resto de los pacientes se obtuvo el hematocrito en la mayoría de los casos (93%); sin embargo solo el 57% de los pacientes que requerían concentrados eritrocitarios fueron transfundidos y por lo tanto no se alcanzó un hematocrito mayor al 30% en ninguno de los pacientes. En ningún paciente se utilizó dobutamina como estrategia para incrementar la SvcO2. Se encontró que el porcentaje de paciente que recibieron una reanimación adecuada con líquidos de manera inicial fue mayor en el grupo de sobrevivientes ( $p= 0.003$ ); (**tabla 2**).

<b>Tabla 2. Cumplimiento de las maniobras de resucitación inicial</b>			
<b>Intervención</b>	<b>Vivos (n=46)</b>	<b>Finados (n=12)</b>	<b>P</b>
Determinación de lactato sérico	45 (97%)	11 (91%)	0.374
Toma de hemocultivos	45 (97%)	10 (83%)	0.106
Administración de antibióticos	46 (100%)	12 (100%)	---
Antibióticos dentro de la primera hora	34 (73)	7 (58)	0.327
Reanimación con líquidos ( $\geq 20$ ml/kg)	40 (86%)	5 (41%)	0.003
Uso de vasopresor (TAM<70mmHg)	43 (93%)	11 (91%)	0.615
Determinación de la presión venosa central	43 (93%)	12 (100%)	0.493
Medición de la SvcO2	43 (93%)	12 (100%)	0.493

Por otra parte en la mayoría de los pacientes se llevaron a cabo las diversas maniobras de resucitación inicial dentro de las primeras seis horas luego del tiempo de registro de presentación, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

<b>Tabla 3. Tiempo en el que se llevaron a cabo las maniobras de resucitación y manejo</b>			
<b>Intervención</b>	<b>Vivos (horas/min-max)</b>	<b>Finados (horas/min-max)</b>	<b>P</b>
Determinación de lactato sérico	1.01(0-27.5)	0.99 (0-4)	0.707
Administración de antibióticos	3.9 (0-39)	4 (0-9.4)	0.950
Determinación de la presión venosa central	4 (0-27)	3.6 (1-7.4)	0.519
Medición de la SvcO <sub>2</sub>	5 (0-29)	3.9 (0-11.7)	0.323
Administración de esteroides	6.5 (0-39)	2 (0-10.8)	0.144

La reanimación inicial con líquidos solo logró restablecer la tensión arterial media por arriba de 65mmHg en el 13.7% de los pacientes; por lo que en la mayoría de los pacientes se utilizaron vasopresores; la presión venosa central meta se alcanzó en el 88% de los pacientes, mientras que la saturación venosa de oxígeno por encima del 70% se alcanzó en 44 de 55 pacientes (80%). No se encontraron diferencias significativas con respecto a la mortalidad en ambos grupos y el cumplimiento de las metas dentro de las primeras seis horas.

Sesenta y ocho por ciento de los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva, sin embargo solo en tres pacientes (7.5%) se encontró registro de la presión meseta de los cuales en el 66% se encontraba por arriba de 30cmH<sub>2</sub>O. En treinta y cinco pacientes (63%) se utilizaron dosis de entre 200 y 300mg de hidrocortisona y la mayor parte de los pacientes cumplieron criterios para uso de proteína C reactiva recombinante humana (93%); por otra parte el apego al control glucémico por debajo de 150mg/dl fue pobre (40%). No se encontró significancia estadística con alguna de estas variables.

La duración de la estancia intrahospitalaria fue similar tanto en los pacientes vivos (14 {11<sub>p25</sub>-18<sub>p75</sub>} días) como en los que fallecieron (20 {8.5<sub>p25</sub>-31.5<sub>p75</sub>} días) ( $p= 0.273$ ).

En el análisis univariado se encontró que el no recibir una adecuada reanimación con líquidos incrementa el riesgo de muerte ocho veces; otras variables que alcanzaron significancia estadística fueron el puntaje de APACHE II y el valor del lactato al ingreso. En el análisis multivariado, nuevamente el no llevar a cabo una adecuada reanimación hídrica y tener un lactato mayor a 4 mmol/l fueron los factores que mayormente se encontraron vinculados con mayor mortalidad.

<b>Tabla 4. ANALISIS UNIVARIADO</b>		
<b>Factor</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
Reanimación hídrica adecuada	9.33 (2.22-39)	0.002
APACHE II	1.18 (1.04-1.33)	0.007
Lactato	1.4 (1.04-1.9)	0.025
<b>ANALISIS MULTIVARIADO</b>		
Reanimación hídrica adecuada	8.98 (1.35-59.5)	0.023
Lactato > 4mmol/l	8.25 (1.28-32.83)	0.026

## DISCUSIÓN

El grado de adherencia y el impacto en la mortalidad de las guías de la “campaña sobreviviendo a la sepsis” ha sido evaluado en diversos estudios, cuyos resultados han mostrado una gran variabilidad, llegando a reportar un porcentaje de adherencia en las metas de resucitación que oscila entre un 5.3 a 52%<sup>5</sup>; en este estudio se observó que el porcentaje en el cual se llevaron a cabo la mayor cantidad de maniobras dentro de las primeras seis horas fue alto (por arriba del 90% en la mayoría de las tareas a realizar) con un porcentaje de cumplimiento global de los parámetros hemodinámicos (TAM, PVC, SvO<sub>2</sub>) mayor al 80%; dicho porcentaje de apego ha sido mayor que el reportado en otros grupos de estudio en donde se han intentado implementar estrategias para mejorar el grado de apego<sup>10,13,14</sup>; sin embargo cabe enfatizar que el único rubro en el cual se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo sobrevivientes y los pacientes finados fue en la terapia reanimación hídrica óptima, ya que en este último grupo se observó que menos del 50% recibieron una hidratación adecuada a pesar de recibir tratamiento adjunto con vasopresores; lo anterior enfatiza la importancia de la reanimación secuencial con soluciones en este tipo de pacientes cuyo volumen intravascular se encuentra reducido de manera multifactorial (aumento de la capacitancia venosa, fuga capilar, aumento de pérdidas insensibles, etc). Rivers y cols en 2001 plantearon una estrategia de resucitación temprana dirigida en metas llevada a cabo dentro de las primeras 6 horas de presentación en los pacientes con sepsis grave o choque séptico; los resultados obtenidos en este estudio demostraron una reducción en la mortalidad global a 28 días del 16%; dichos pacientes fueron reanimados en forma ordenada y recibieron una mayor cantidad de líquidos con respecto a los pacientes tratados de manera conservadora<sup>12</sup>.

En un análisis retrospectivo de 2154 pacientes con choque séptico se reportó que la administración temprana del tratamiento antimicrobiano (dentro de la primera hora) se asoció a una tasa de supervivencia del 79.9% y que por cada hora de retraso en la administración de los antibióticos dentro de las primeras 6 horas la mortalidad se incrementaba un 7.6%; sin embargo, se pudo observar que

solo el 50% de los pacientes recibieron antibióticos antes de las primeras 6 h<sup>15</sup>. Observamos que en el Instituto todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico empírico en un tiempo promedio de cuatro horas luego del tiempo de presentación, sin embargo cabe resaltar que si bien una gran mayoría de pacientes recibieron antibióticos dentro de las primeras seis horas, en una proporción existió un retraso considerable en la administración de los mismos; estos resultados son superiores a los obtenidos por otros autores sin embargo el tiempo de inicio de los antibióticos en dichos estudios fue menor<sup>10,13,14</sup>.

A diferencia del grado de apego encontrado en nuestra cohorte de estudio, la adherencia a las metas de manejo de la sepsis fue similar a las reportadas en diversos estudios. A pesar de que un gran porcentaje de nuestra población (68%) requirió ventilación mecánica invasiva solo se encontró que en una minoría de los casos se cuantificó la presión meseta la cual no se encontró en metas (<30cmHg). Así mismo menos de la mitad de los pacientes tuvieron un adecuado control glucémico; lo anterior pudiera probablemente estar relacionado a la falta de un protocolo de insulina en el servicio de urgencias para poder tratar este tipo de pacientes por lo que sería de utilidad. Van Der Berghe en el 2001, publicó un estudio clínico aleatorizado con pacientes quirúrgicos en la unidad de cuidados intensivos (UCI), mostrando que el control estricto de la glucosa reducía la mortalidad hospitalaria en un tercio; la mayor parte del subgrupo beneficiado eran pacientes con sepsis y falla orgánica múltiple, por lo que se especuló que estos resultados podían ser extrapolados en pacientes con condiciones médicas<sup>16</sup>. Sin embargo estudios posteriores en pacientes no quirúrgicos fueron capaces de replicar dicho beneficio en la mortalidad, reportando un alto porcentaje de hipoglucemia (30 a 40%) y muerte entre los pacientes en estado crítico<sup>17,18,19</sup>. En nuestra población no se encontraron diferencias entre el grupo de sobrevivientes y los pacientes fallecidos.

Los criterios para definir aquellos pacientes en quienes se debió haber utilizado terapia adjunta con esteroides para fines de nuestro estudio fueron la presencia de hipotensión que no respondiera a líquidos y la necesidad de vasopresores. Encontramos que con estos criterios el 63% de los pacientes

recibieron esteroides, sin embargo a pesar de que se encuentra estipulado en las guías de “sobreviviendo a la sepsis” que se debe de considerar el uso de este tipo de medicamentos en pacientes con hipotensión que responde poco a líquidos y vasopresores; no se define de una forma más adecuada el concepto de refractariedad, motivo por el cual en nuestro instituto así como en los diversos estudios que han evaluado el grado de adherencia de la guías es difícil evaluar esta medida ya cada médico utiliza su propio criterio para administrarlos sin que necesariamente aquellos pacientes en quienes se utilizaron los necesiten. El uso de esteroides en las guías se encuentra principalmente basado en el estudio de Annane cols quienes demostraron que la administración de dosis bajas de esteroides en pacientes con choque séptico (hipotensión por más de una hora a pesar del uso de soluciones y vasopresores) y evidencia de insuficiencia suprarrenal relativa (demostrada a través de la administración de corticotropina) reduce la mortalidad en un 10%, sin embargo la realización de esta prueba no es reproducible, es costosa y no se efectúa de forma rutinaria. Si bien, el beneficio de esta medida sobre la mortalidad ha sido ratificado en meta-análisis<sup>20,21</sup>; uno de los ensayos clínicos controlados más importantes (CORTICUS TRIAL) mostró que esta estrategia no modificó la supervivencia y por el contrario se asoció a mayor riesgo de infección<sup>22</sup>.

Por otra parte la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio fueron candidatos al uso de proteína C activada recombinante humana (38% por APACHE II  $\geq$  25 puntos), sin embargo por cuestiones de costo no fue posible llevar a cabo esta maniobra en ninguno de los pacientes. El estudio PROWESS (*The Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis*) evidenció una reducción del riesgo relativo de muerte del 19.4% al administrar proteína C activada recombinante humana en pacientes con el diagnóstico de sepsis grave o choque séptico<sup>23</sup>. En un análisis de subgrupos posteriormente se identificó que los paciente con mayor beneficio del uso de la proteína C activada recombinante eran aquellos con altas probabilidades de fallecer, incluidos aquellos con APACHE mayor de 25 puntos<sup>24</sup>. Sin embargo la FDA (Food and Drug Administration) solicitó un estudio que valorara el efecto de dicho medicamento en paciente con sepsis severa y bajo riesgo de

muerte (APACHE < 25 puntos o una sola falla orgánica) por lo que en 2005 se realizó el estudio ADDRESS (Drotrecogin Alfa Activated for Adults with Severe Sepsis and a Low Risk of Death); el estudio fue detenido de forma temprana debido a la falta de un efecto positivo en este grupo de pacientes<sup>25</sup>. Por otra parte en otros estudios se observó que el uso de este fármaco podría asociarse con un incremento importante del riesgo de hemorragia<sup>26,27</sup>. Por esta razón y por algunos defectos metodológicos en el primer estudio, este fármaco se encuentra en proceso de evaluación en un nuevo ensayo clínico controlado [ClinicalTrials.gov: NCT00604214] solicitado por la FDA<sup>28</sup>.

Finalmente la mortalidad encontrada en este grupo de pacientes fue del 21%; mucho menor a la encontrada en otras series reportadas; aunque cabe mencionar que el grado de disfunción orgánica, el APACHE II al ingreso y las comorbilidades asociadas son similares a las encontradas en otros estudios<sup>10,13,14,29</sup>; así mismo no encontramos diferencias significativas con respecto a los días de estancia intrahospitalaria entre sobrevivientes y los paciente finados.

En México no existe estudios que hayan reportado el grado de adherencias a las guías de tratamiento publicadas para el manejo de los pacientes con sepsis grave y choque séptico; por otra parte es infrecuente encontrar estudios en países en vías de desarrollo que reporten el grado de apego por lo que los resultados obtenido en este estudio son de valiosa utilidad; sin embargo tenemos que considerar que este estudio no puede ser extrapolado a la mayoría de los hospitales de nuestro país debido a la desigualdad de recursos económicos destinado a cada uno de ellos.

## **CONCLUSIONES**

Si bien las guías de tratamiento para el manejo de pacientes con sepsis grave y choque séptico actualmente publicadas ha sido motivo de diversas críticas con respecto al impacto en la mortalidad, los recursos utilizados para su patrocinio y por lo tanto el incremento en las ventas de proteína C activada recombinante desde su publicación; han logrado la sistematización de una serie de medidas que si bien cuando han sido evaluadas de manera aislada han demostrado ambigüedad de resultados;

han sido de utilidad para el tratamiento de una forma más integral y ordenada en este grupo de enfermos. En nuestro Instituto encontramos que el grado de adherencia a las metas de resucitación estipuladas en la campaña “sobreviviendo a la sepsis” dentro de las primeras seis horas es adecuada, ratificando la importancia que tiene la reanimación con líquidos como tratamiento inicial en este tipo de enfermos. La administración de antibióticos en la mayor parte de los pacientes (80%) fue adecuada y dentro de los primeros 60min.

## ANEXOS

**Tabla 1. Guías para el tratamiento de los pacientes con sepsis grave y choque séptico\***

Recomendaciones		Metas	Nivel de evidencia
A.1	<i>Reanimación inicial:</i> la reanimación inicial deberá comenzarse inmediatamente una vez que se identifique el cuadro de sepsis grave o choque séptico. Durante las primeras 6 horas de la reanimación se deberán administrar líquidos en cargas para alcanzar las metas.	PVC: 8-12 mmHg TAM: $\geq 65$ mmHg Uresis: $\geq 0.5$ ml/Kg/h SvO <sub>2</sub> $\geq 70$ mmHg en las primeras 6 h.	C
A.2	En el caso de no alcanzar SvO <sub>2</sub> $\geq 70$ mmHg habiendo logrado PVC $\geq 8-12$ mmHg, transfundir concentrados eritrocitarios hasta alcanzar Hto $\geq 30$ y/o administrar dobutamina para alcanzar este objetivo.	SvO <sub>2</sub> $\geq 70$ mmHg en las primeras 6 h.	C
B.1	<i>Diagnóstico:</i> Siempre se deben obtener cultivos apropiados antes de iniciar la terapia antimicrobiana. Se deben obtener por lo menos dos hemocultivos, uno percutáneo y uno a través de cada vía de acceso vascular, a menos que ésta vía haya sido insertada recientemente (< 48 h). Se deben obtener cultivos de otros sitios tales como orina, líquido cefalorraquídeo, heridas, secreciones respiratorias u otras secreciones corporales, antes que la terapia antibiótica sea iniciada, de acuerdo con la situación clínica del paciente.	Obtener cultivos apropiados en la primera hora.	C
B.2	Se deben realizar rápidamente estudios diagnósticos para determinar la fuente de la infección y el agente causal. Algunos pacientes pueden encontrarse muy inestables para permitir ciertos procedimientos invasivos o ser transportados fuera de la UCI. Estudios realizados al lado de la cama, tales como ultrasonido, pueden ser útiles en estas circunstancias.	Obtener estudios de imagen apropiados si la condición del paciente lo permite.	C

C.1	<i>Tratamiento antibiótico:</i> Se debe iniciar terapia antibiótica intravenosa en la primera hora del reconocimiento de la sepsis severa* o choque séptico**, después que se han obtenido los cultivos apropiados.	Inicio de antibióticos en la primera hora.	D* B**
C.2a	La terapia empírica anti-infecciosa temprana debe incluir una o más drogas con actividad contra los patógenos más probables (bacterianos o fúngicos) y que penetren en las fuentes presuntivas de sepsis. La elección de los medicamentos antimicrobianos debe ser guiada por los patrones de susceptibilidad en la comunidad y en el hospital.	Terapia antimicrobiana apropiada de acuerdo a la susceptibilidad local y a las guías de manejo de la enfermedad infecciosa específica.	B
C2c	Utilizar tratamiento antibiótico combinado en pacientes con infección conocida o sospechada por <i>Pseudomonas</i> como causa de la sepsis.	Combinar antibióticos si se sospecha de infección por <i>Pseudomonas</i> .	D
C2d	Utilizar terapia combinada en pacientes con neutropenia y sepsis severa.	Combinar antibióticos en pacientes con neutropenia y sepsis severa.	D
C2e	Cuando se utiliza como tratamiento empírico la combinación de antibióticos en pacientes con sepsis severa esta no deberá ser administrada por más de 3-5 días.	Tratar de no administrar la terapia empírica combinada por no más de 3-5 días.	D
C3	El tratamiento antibiótico típicamente debe durar de 7 a 10 días. Cursos mayores pueden ser apropiados en pacientes con respuesta clínica retardada, focos infecciosos no drenables y deficiencias inmunológicas incluyendo la neutropenia.	La antibioticoterapia deberá durar entre 7 a 10 días.	D
D1a	<i>Control de la fuente de infección:</i> el <b>diagnostico</b> anatómico de la infección debe ser considerado para el control emergente de la misma y debe ser buscada o	Identificar el foco infección dentro de las seis horas de la	*C **D

	excluida tan rápido como sea posible* y dentro de las seis horas de presentación**.	presentación.	
D1b	Cada paciente que se presente con sepsis severa debe ser evaluado para la <b>resolución</b> de un foco de infección susceptible de medidas para el control, específicamente el drenaje de un absceso o un foco local de infección, el desbridamiento de tejido necrótico infectado, la remoción de una vía de acceso potencialmente infectada o el control definitivo de una fuente de contaminación microbiana.	Llevar a cabo medidas específicas para controlar el foco infeccioso.	C
D.4	Si las vías de acceso vascular son la fuente potencial de sepsis severa o choque séptico, deben ser removidas rápidamente después de establecer otro acceso vascular.	Remover el acceso vascular si es la fuente potencial de infección.	C
E.1	<i>Tratamiento con líquidos:</i> La resucitación con líquidos puede consistir en coloides naturales o artificiales o cristaloides. No hay soporte basado en la evidencia para recomendar un tipo de líquido sobre otro.	Puede utilizarse cualquier tipo de soluciones.	B
E2	La resucitación inicial con líquidos deberá tener como meta el lograr una PVC $\geq$ 8 mmHg (12 mmHg en pacientes con ventilación mecánica).	Logra una PVC $\geq$ 8 mmHg (12 mmHg en pacientes con ventilación mecánica)	C
E3a	Utilizar la técnica del reto de volumen al administrar la terapia con líquidos de manera continua, mientras se logre una adecuada mejoría hemodinámica (tensión arterial, frecuencia cardíaca, uresis).	Utilizar el reto de volumen en la resucitación.	D
E3b	El reto de volumen en los pacientes en quienes se sospecha hipovolemia (sospecha de circulación inapropiada) puede ser administrado a una tasa $\geq$ 1000 mL de cristaloides o 300-500 mL de coloides en 30 minutos. La administración de cantidades mayores y de manera más rápida puede ser necesaria en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis.	Reanimación adecuada con líquidos en las primeras 6 h.	E
E3c	La administración de líquidos se debe reducir de manera sustancial cuando las presiones de llenado cardíaco (presión venosa central o presión enclavada en cuña) se	Racionar la administración de líquidos	D

	incrementen sin presentar mejoría hemodinámica.	intravenosos.	
F1	<i>Vasopresores</i> : mantener una presión arterial media > 65 mmHg.	Mantener TAM > 65mmHg.	C
F2	Utilizar NE o dopamina (administrados a través de una vía central) son los agentes vasopresores de primera elección para corregir la hipotensión en el choque séptico.	Utilizar NE o dopamina de primera elección.	C
F3a	La epinefrina, la fenilefrina y la vasopresina no se deben de administrar como agentes de primera elección. La vasopresina a dosis de 0.03 unidades/min se puede agregar a la norepinefrina de manera subsecuente con la anticipación de un efecto equivalente a una dosis de norepinefrina.	Utilizar la epinefrina, la fenilefrina y la vasopresina de segunda elección.	C
F3b	La epinefrina debe ser el agente alternativo de primera elección en el choque séptico que responde pobremente a la administración de de norepinefrina o dopamina.	Epinefrina como agente alternativo de primera elección.	B
F5	La dopamina a bajas dosis no debe ser usada para nefroprotección como parte del tratamiento de sepsis severa.	No utilizar dopamina para nefroprotección.	A
F6	A todos los pacientes que requieren vasopresores se les debe colocar un catéter arterial tan pronto como sea posible si hay recursos disponibles.	Colocar un catéter arterial en los pacientes con vasopresores.	D
G1	Utilizar dobutamina en infusión en pacientes con presencia de disfunción miocárdica la cual se sugieren por la presencia de presiones de llenado ventricular elevadas o bajo gasto cardiaco.	Mejorar el gasto cardiaco.	C
G2	Una estrategia para aumentar el índice cardiaco para alcanzar un nivel arbitrariamente predefinido no se recomienda.	No se recomienda incrementar el índice cardiaco a un nivel arbitrario.	B
H1	<i>Corticoesteroides</i> : La administración intravenosa de hidrocortisona debe ser administrada en pacientes con choque séptico que responde pobremente a líquidos y	Uso de hidrocortisona en choque séptico.	B

	vasopresores.		
H2	No utilizar la prueba de estimulación con ACTH para identificar a los pacientes candidatos a recibir hidrocortisona.	No utilizar prueba de estimulación con ACTH.	B
H3	En pacientes con choque séptico no se deberá utilizar dexametasona si se cuenta con hidrocortisona.	No utilizar dexametasona si se cuenta con hidrocortisona.	B
H4	Agregar adicionalmente 50µg de fludrocortisona si la hidrocortisona no esta disponible y el esteroide utilizado no tienen efecto mineralocorticoide significativo.	Uso de fludrocortisona en caso necesario.	C
H5	Suspender el tratamiento con esteroides cuando el apoyo vasopresor no sea requerido.	Suspensión del esteroide en el momento adecuado.	D
H6	Dosis de esteroides >300 mg de hidrocortisona al día, no deben ser usadas en sepsis severa o en choque séptico para el propósito de tratar choque séptico.	No deben utilizarse dosis >300 mg de hidrocortisona.	A
H7	En la ausencia de choque, los corticosteroides no deben ser administrados para el tratamiento de sepsis. Sin embargo, no hay contraindicaciones para continuar esteroides de mantenimiento o para usar esteroides en dosis de estrés si la historia de administración de corticosteroides o la historia endocrina del paciente así lo requiere.	No deben utilizarse corticoesteroides en caso de choque.	D
I1	<i>Proteína C activada recombinante (PCArh)</i> : La PCArh se recomienda en caso de disfunción orgánica inducida por sepsis y en pacientes con alto riesgo de muerte con un Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE II) $\geq 25$ o falla orgánica múltiple y sin contraindicaciones relativas o absolutas para su administración*. El nivel de evidencia en pacientes operados dentro de los tres días es diferente**.	Utilizar PCArh en casos con alto riesgo de muerte.	*B **C
I2	Los pacientes con sepsis severa y bajo riesgo de muerte (APACHE II <20 o una falla orgánica) no deben de recibir	No utilizar PCArh en casos con bajo	A

	PCarh.	riesgo de muerte.	
J1	<i>Administración de productos sanguíneos:</i> una vez que la hipoperfusión se ha resuelto y en ausencia de circunstancias extenuantes como isquemia miocárdica, hipoxemia severa, hemorragia aguda, enfermedad cardíaca cianótica, o acidosis láctica se recomienda la administración de un paquete globular cuando el nivel de hemoglobina sea < 7mg/dl con el fin de conservar una hemoglobina entre 7-9mg/dl.	Mantener una cifra de hemoglobina entre 7-9mg/dl.	B
J2	No se recomienda la eritropoyetina como tratamiento específico de anemia asociada a sepsis severa, pero puede ser usada cuando los pacientes sépticos tienen otras razones aceptables para la administración de eritropoyetina tales como el compromiso de la producción de glóbulos rojos inducido por falla renal.	Uso de eritropoyetina solo en el caso de falla renal.	B
J3	No se recomienda el uso rutinario de plasma fresco congelado (PFC) para corregir anomalías de coagulación basados en laboratorios en ausencia de sangrado o planeación de procedimientos invasivos.	Administrar PFC en caso de sangrado o procedimientos invasivos.	D
J.4	La administración de antitrombina no se recomienda para el tratamiento de sepsis severa y choque séptico.	No utilizar antitrombina	B
J.5	En pacientes con sepsis severa, la administración de plaquetas se debe realizar cuando los conteos son <5000/mm <sup>3</sup> (5 x 10 <sup>9</sup> /L) independientemente de sangrado aparente. La transfusión de plaquetas puede ser considerada cuando los conteos son entre 5000-30,000/mm <sup>3</sup> (5-30 x 10 <sup>9</sup> /L) y hay un riesgo significativo de sangrado. Recuentos plaquetarios mas altos (≥ 50,000/mm <sup>3</sup> [50 x 10 <sup>9</sup> /L]) son típicamente requeridos para procedimientos quirúrgicos o invasivos.	Administración de plaquetas guiada por recomendaciones	D
<b>TERAPIA DE SOPORTE DE LA SEPSIS SEVERA</b>			
A1	<i>Ventilación mecánica de la lesión pulmonar aguda inducida por sepsis/síndrome de insuficiencia respiratoria aguda:</i> Utilizar un volumen corriente de 6ml/kg de peso predicho en pacientes con LPA/SIRA.	Utilizar un volumen corriente de 6ml/kg.	B

A2	La presión meseta debe ser medida en pacientes con LPA/SIRA con la finalidad de mantenerla en un valor $\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$ . Se tendrá que considerar la distensibilidad de la pared torácica en la medición de la presión meseta.	Mantener una presión meseta $\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$ .	C
A3	La hipercapnia (permitir que la $\text{PCO}_2$ aumente por encima de lo normal, también llamada hipercapnia permisiva) puede ser tolerada en pacientes con LPA/SDRA si se requiere para minimizar presiones plateau y los volúmenes corrientes.	Permitir hipercapnia permisiva si es necesario.	C
A4	Utilizar presión positiva al final de la espiración con la finalidad de evitar el colapso alveolar al final de la espiración.	Utilizar presión positiva al final de la espiración.	C
A5	En hospitales con experiencia, la posición en posición prona debe ser considerada en pacientes con SIRA que requieren niveles potencialmente lesivos de $\text{FIO}_2$ o de presión plateau, que no se encuentren en alto riesgo para condiciones adversas de los cambios de posición.	Utilizar la posición prona en casos que requieren niveles potencialmente lesivos de $\text{FIO}_2$ o de presión plateau	C
A6	A menos que sea contraindicado, los pacientes con ventilación mecánica deben mantener una posición con la cabeza de la cama elevada para limitar el riesgo de broncoaspiración y prevenir el desarrollo de neumonía asociada a ventilador. Mantener la cabecera elevada en un ángulo de aproximadamente $30\text{-}45^\circ$	Mantener posición semiacostada. Elevar la cabecera $30\text{-}45^\circ$ .	B
A9	Evitar el uso de un catéter de la arterial pulmonar en pacientes con LPA/SIRA.	No utilizar catéter pulmonar en LPA/SIRA	A
B1	<i>Sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular en sepsis:</i> Se deben usar protocolos cuando se requiere sedación en los pacientes críticos con ventilación mecánica.	Usar protocolo de sedación.	B
B2	Utilizar bolos intermitentes o infusión continua de sedantes apoyándose en el uso de escalas preestablecidas de sedación y llevar a cabo la interrupción diaria del sedante con la finalidad de	Utilizar escalas establecidas de sedación y despertar diario al paciente.	B

	despertar al paciente y retirar los sedantes en caso necesario.		
B3	Se deben evitar al máximo los bloqueadores neuromusculares en el paciente séptico, debido al riesgo de bloqueo neuromuscular prolongado después de discontinuarlos. Si los bloqueadores neuromusculares deben ser usados por tiempo superior a las horas iniciales de resucitación, deben ser empleados en bolos intermitentes en la medida que sea necesario o por infusión continua con monitoreo del bloqueo con evaluación de cuatro estímulos.	Evitar los bloqueadores neuromusculares.	B
C1	<i>Control de la glucosa:</i> después de la estabilización inicial, los pacientes con sepsis severa e hiperglucemia que ingresen a la UCI recibirán insulina intravenosa con la finalidad de reducir los niveles de glucemia.	Utilizar insulina intravenosa para el control de la glucemia.	B
C2	Utilizar un protocolo válido de dosis ajustadas de insulina con la finalidad de mantener una glucemia < 150mg/dl.	Mantener una glucemia <150mg/dl.	C
C3	Todos los pacientes que se encuentren recibiendo insulina intravenosa deben de tener una fuente calórica de glucosa y los valores de glucemia deben ser monitorizados cada 1-2h hasta que los valores de glucosa y la infusión de insulina se estabilice, posteriormente se deberán monitorizar cada 4h.	Monitorizarla glucemia cada una a dos horas y posteriormente cada cuatro horas.	C
D	<i>Reemplazo renal:</i> la terapia de reemplazo renal continuo y la hemodialis intermitente son equivalentes en los pacientes con sepsis severa y falla renal aguda.		B
E1	<i>Uso de bicarbonato:</i> No se recomienda la administración de bicarbonato, con el propósito de mejorar los parámetros hemodinámicos o disminuir los requerimientos de vasopresores, para el tratamiento de acidosis láctica inducida por hipoperfusión cuando el pH es $\geq 7.15$	No se recomienda el uso rutinario de bicarbonato.	B

F1	<i>Profilaxis para trombosis venosa profunda:</i> Los pacientes con sepsis severa deben recibir profilaxis para trombosis venosa profunda (TVP) con heparina no fraccionada administrada dos o tres veces al día o heparinas de bajo peso molecular diariamente a menos que exista alguna contraindicación (ej trombocitopenia severa, coagulopatía, sangrado activo o hemorragia intracerebral reciente).	Uso rutinario de trombotrombolíticos.	A
F2	Los pacientes que presentan contraindicación para el uso de heparina deben recibir profilaxis con dispositivos mecánicos como medias de compresión elástica o dispositivos de compresión intermitente a menos que exista alguna contraindicación.	Usar dispositivos mecánicos en pacientes con contraindicación de heparina.	A
F3	En pacientes de muy alto riesgo como aquellos con sepsis severa e historia de trombosis venosa profunda, trauma o cirugía ortopédica, la combinación de profilaxis con medicamentos y dispositivos mecánicos se debe llevar a cabo a menos que exista alguna contraindicación.	Utilizar terapia con medicamentos y dispositivos mecánicos en pacientes de muy alto riesgo.	C
F4	Los pacientes de muy alto riesgo deben recibir profilaxis preferentemente con heparinas de bajo peso molecular que heparinas no fraccionadas ya que se ha comprobado su superioridad en este tipo de pacientes.	Utilizar preferentemente heparinas de bajo peso molecular en pacientes de muy alto riesgo.	C
G1	<i>Profilaxis para úlceras por estrés:</i> se recomienda utilizar bloqueadores H2* o un inhibidor de la bomba de protones ** en pacientes con sepsis severa para prevenir el sangrado gastrointestinal. El beneficio de la prevención del sangrado debe de ser sobrepuesto al riesgo de desarrollar neumonía asociada al ventilador debido al incremento del pH del estómago.	Utilizar profilaxis a base de bloqueadores H2 o un inhibidor de bomba de protones.	*A **B
S	<i>Consideraciones pediátricas:</i> No aplican en el Instituto.		
<b>Abreviaturas:</b> Hto: hematócrito; LPA: Lesión pulmonar aguda; NE: norepinefrina; PCArh: proteína C activada recombinante humana; PVC: Presión venosa central; SIRA: síndrome de insuficiencia			

respiratoria aguda; **SvO2**: Saturación venosa central de oxígeno; **TAM**: tensión arterial media.

Modificado de Dellinger RP, et al., Surviving Sepsis Campaign Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2008; 36: 1

**Tabla 2. Definiciones para establecer la sospecha y/o presencia de foco infeccioso\***

Sitio	Infección	Criterios
Sangre	Bacteriemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cultivo de algún germen (excepto <i>staphylococcus epidermidis</i>) en un solo hemocultivo</li> </ul>
Pulmón	Neumonía (de adquisición comunitaria u hospitalaria)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aparición de infiltrados radiológicos nuevos o progresivos</li> <li>• La identificación de algún organismo (único o predominante) en la tinción de Gram en el esputo (con cuenta de células epiteliales &lt; 10/campo), lavado bronquioalveolar, líquido pleural o aspirado traqueal</li> <li>• Presencia de tos con esputo o síndrome de síndrome de condensación pulmonar y/o derrame pleural</li> </ul>
	Empiema o absceso pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organismo observado en la tinción de Gram a partir de aspirado o de tejido obtenido a través de cirugía</li> <li>• Absceso u otra evidencia de infección observada durante cirugía o examen histopatológico</li> <li>• Absceso visualizado radiológicamente.</li> </ul>
Genitourinario	Infección de vías urinarias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de no más de dos organismos a la concentración de <math>1 \times 10^8</math> en el cultivo de orina</li> <li>• Presencia de disuria, polaquiuria, tenesmo vesical y/o orina purulenta</li> </ul>
	Infección renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organismos aislados en el líquido o tejido obtenido del sitio afectado</li> <li>• Absceso observado durante cirugía o en el estudio histopatológico</li> <li>• Absceso visualizado radiológicamente</li> </ul>
Heridas quirúrgicas	Infección en el sitio de la incisión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aparece dentro de los primeros 30 días de la cirugía</li> <li>• Drenaje purulento en el sitio de la incisión</li> <li>• Aislamiento de algún germen de una herida previamente cerrada.</li> </ul>
	Infección profunda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aparece dentro de los primeros 30 días de la cirugía</li> <li>• Drenaje purulento del sitio del drenaje</li> <li>• Absceso identificado durante la cirugía o en el examen histopatológico</li> </ul>
Cardiovascular	Arterial, venoso, endocarditis,	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patógeno aislado en los cultivos de arterias, venas, válvulas, líquido pericárdico o mediastinal o sangre</li> </ul>

	mediastinitis, pericarditis	obtenidos por punción o cirugía <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia de infección durante la cirugía o en el examen histopatológico</li> <li>• Presencia de vegetaciones en un ecocardiograma transesofágico o transtorácico</li> </ul>
Senos paranasales	Sinusitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organismo aislado del cultivo del material purulento obtenido de los senos paranasales</li> </ul>
Intraabdominal	Cualquier estructura intrabdominal. Incluye hígado, vesícula biliar, vía biliar, páncreas y peritoneo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organismo aislado en líquido o tejido de la cavidad abdominal obtenido a través de cirugía o punción</li> <li>• Absceso u otra evidencia de infección intrabdominal observada durante cirugía o examen histopatológico</li> <li>• Observación intraoperatoria de necrosis / isquemia transmural o la presencia de un orificio en vísceras</li> <li>• Absceso visualizado radiológicamente</li> </ul>
Tejidos blandos	Celulitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organismo patógeno aislado en sangre o en el sitio afectado en conjunto con datos clínicos compatibles</li> </ul>
	Fascitis necrotizante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organismos aislados en el cultivo de sangre, tejido, absceso (en presencia de datos clínicos sugerentes) o evidencia de infección durante cirugía o el examen histopatológico</li> <li>• Datos clínicos compatibles y/o la presencia de elevaciones de CPK o muoglobina</li> </ul>
Huesos y articulaciones	Osteomielitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organismos cultivados en tejido óseo.</li> <li>• Evidencia de osteomielitis durante la cirugía o por examen histopatológico</li> <li>• Evidencia de osteomielitis a través de estudios radiológicos (IRM, gammagrama de tres fases)</li> </ul>
	Artritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organismos aislados de líquido sinovial</li> <li>• Evidencia de infección de la articulación o bursa durante cirugía o el examen histopatológico</li> <li>• Líquido articular (obtenido por cirugía o artrocentesis) purulento, con <math>&gt;100,000</math> leucocitos/mm<sup>3</sup> y/o la presencia de algún germen en la tinción de gram</li> </ul>
Sistema nervioso central	Infección intracraneana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organismo aislado en el cultivo de tejido cerebral o duramadre</li> <li>• Absceso o evidencia de infección intracraneana observada durante cirugía o por examen histopatológico</li> <li>• Absceso visualizado radiológicamente</li> </ul>
	Meningitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organismo observado en la tinción de gram o aislado en los cultivos de líquido cefalorraquídeo</li> <li>• Presencia de cefalea, rigidez de nuca y/o alteraciones del estado mental</li> </ul>
Infección en catéteres o	Infección relacionada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 o más colonias en el cultivo semicuantitativo de catéter asociado a bacteriemia con el mismo germen</li> </ul>

prótesis	a catéter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección del sitio de inserción del catéter evidenciada a través de la presencia de eritema, aumento de volumen y/o pus</li> </ul>
	Infección relacionada o prótesis o implantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aislamiento del un organismo patógeno a partir de aspirado o biopsia del sitio del implante</li> </ul>
<p><b>Abreviaturas:</b> IRM: imagen de resonancia magnética, CPK: creatinfosfokinasa.</p> <p>* El sitio infeccioso se establece con uno o más de los puntos referidos.</p> <p>* Modificado de Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al., Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006; 34:1589–1596.</p>		

## BIBLIOGRAFIA

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348 (16):1546–54.
2. Martin JB, Wheeler AP. Approach to the patient with sepsis. *Clin Chest Med* 30 (2009) 1–16.
3. ACCP-SCCM Consensus Conference. Definitions of sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864–74.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250–6.
5. Townsend SR, Schorr C, Levy MM, Dellinger RP. Reducing mortality in Severe Sepsis: The Surviving Sepsis Campaign. *Clin Chest Med* 29 (2008) 721–733.
6. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536–55.
7. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2008;34:17–60.
8. Sweeney DA, Danner RA, Eichacker PQ. Once is not enough: clinical trials in sepsis. *Intensive Care Med* (2008) 34:1955–1960.
9. Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL. Surviving sepsis—practice guidelines, marketing campaigns, and Eli Lilly. *N Engl J Med* 2006;355(16):1640–2.
10. Gao F, Melody T, Daniels DF, et al. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Critical Care* 2005 (9):R764-R770

11. Vincent JL, Arnaldo M, Francis C, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26:1793-1800.
12. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368 –1377.
13. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, et al. Improvement in Process of Care and Outcome After a Multicenter Severe Sepsis Educational Program in Spain. 2008;299(19):2294-2303.
14. Jones AE, Focht A, Kline H, et al: Prospective External Validation of the Clinical Effectiveness of an Emergency Department-Based Early Goal-Directed Therapy Protocol for Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest* 2007; 132:425– 432).
15. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–1596).
16. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345:1359-67.
17. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
18. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006; 354(5):449–461.
19. Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, et al. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Crit Care*. 2008;12(1):R29.

20. Minneci PC, Deans KJ, Eichacker PQ, et al. The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 308–318.
21. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults. *JAMA*. 2009; 301(22):2362-2375.
22. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008; 358(2):111–24.
23. Bernard GR, Vincent JL, Lattarè PR, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein c for severe sepsis. (Bernard GR; *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
24. Ely EW, Laterre PF, Angus DC, et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:12-9.
25. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin Alfa (Activated) for Adults with Severe Sepsis and a Low Risk of Death. (Abraham E; *N Engl J Med* 2005; 353:1332-41).
26. Bertolini G, Rossi C, Anghileri A, et al. Use of Drotrecogin alfa (activated) in Italian intensive care units: the results of a nationwide survey. *Intensive Care Med* 2007;33(3):426-34.
27. Kanji S, Perreault MM, et al. Evaluating the use of Drotrecogin alfa (activated) in adult severe sepsis: a Canadian multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2007;33(3):517-23.
28. Toussaint S, Gerlach H. Activated Protein C for sepsis. *N Engl J Med* 2009;361:2646-52.
29. Patel GW, Roderman N, Gehring H. Assessing the Effect of the Surviving Sepsis Campaign Treatment Guidelines on Clinical Outcomes in a Community Hospital. *Ann pharmacotherapy* 2010;44:1733-8.