



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.
“ACIDOSIS REFRACTARIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN
SEPSIS”**

POR

DRA. MA. NATALIA GÓMEZ GONZÁLEZ

TESIS DE POSGRADO PROPUESTA PARA OBTENER

EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

“MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO”

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO

PROFESOR ADJUNTO:

DRA. JANET AGUIRRE SANCHEZ

DR. GILBERTO CAMARENA ALEJO

ASESOR DE TESIS:

DRA. CLAUDIA I. OLVERA GUZMÁN



MÉXICO, D.F.

FEBRERO, 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO

Jefe del Departamento de Medicina Crítica

The American British Cowdray Medical Center

Profesor Titular del curso de Especialización

en Medicina del Enfermo en Estado Crítico

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina U. N. A. M.

DR. JOSÉ HALABE CHEREM

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación

The American British Cowdray Medical Center

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina U. N. A. M.

DRA. CLAUDIA OLVERA GUZMÁN

Médico Adscrito al Departamento de Medicina Crítica

The American British Cowdray Medical Center

Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

....A Dios, que siendo tan misericordioso, me concedió la vida y la fuerza necesaria para terminar una etapa más de mi vida.

A mis padres, que desde el momento en que decidí tomar este camino me han rodeado de amor y han sufrido junto conmigo la distancia.

A mis Hermanas Clarisas, que pidiendo siempre de forma constante fueron fuente de protección y bendiciones.

A mi familia (Especialmente mis tíos Temo y Blanca), que gracias a sus mensajes siempre llenos de cariño, preocupados por mí, me regalaron sonrisas en los días más grises, hicieron este tiempo más llevadero.

Al Dr. Juvenal Franco por darme la oportunidad de vivir esta experiencia que me hizo crecer no sólo como profesionalista sino también como persona.

A la Dra. Claudia Olvera, ya que sin ella esta tesis no se hubiera logrado. Por compartir conocimientos, experiencias, tiempo, buenos y malos momentos, risas y sobre todo por sus palabras de aliento, en momentos de flaqueza.

A la Dra. Janet Aguirre, que siendo la parte humana y comprensiva, no sólo se preocupó por mi formación sino también por mi bienestar.

Al Dr. Gilberto Camarena, por enseñarme un ángulo diferente de la Terapia Intensiva, haciéndome sentir “como en casa” y ayudándome a crecer mucho como médico.

A la Dra. Braulia Martínez y al Dr. Eduardo Etulain, por entenderme y confiar siempre en mí. Por todos los momentos vividos y apoyarme siempre.

A mis amigas (Sabrina y Azucena) por tenerme toda la paciencia del mundo, escucharme y contagiarme de entusiasmo en los momentos difíciles.

DEDICATORIA

... A mis padres, a ese par de ángeles que son el motor de mi vida. Sin ustedes este logro hubiera sido imposible. Saben que todos y cada uno de mis éxitos es para ustedes. Los amo;

A Raúl, que ha vivido prácticamente conmigo cada una de las experiencias, apoyándome siempre cada minuto, encontrando una solución a todo...

Gracias a tu amor y cariño, no sólo esta etapa se hizo más fácil, sino también la vida misma.

INDICE

| | |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| 1. Introducción | 7 |
| 2. Planteamiento del problema | 38 |
| 3. Justificación | 40 |
| 4. Objetivo | 41 |
| 5. Hipótesis | 42 |
| 6. Material y métodos | 43 |
| a. Tipo de estudio | |
| b. Universo y muestra del estudio | |
| c. Criterio de inclusión, exclusión y eliminación | |
| d. Método | |
| e. Análisis estadístico | |
| 8. Resultados | 46 |
| 9. Discusión | 56 |
| 10. Conclusiones | 61 |
| 11. Referencias bibliográficas | 62 |

INTRODUCCIÓN

La sepsis y sus complicaciones constituyen la décimo tercera causa de muerte en Estados Unidos y la principal en el mundo, en las Unidades de Terapia Intensiva (UTI's) no cardiológicas. Se estima que cada año, hay alrededor de 500,000 nuevos casos de sepsis y que su incidencia se incrementó en 13.9% durante la última década.(1)

En el año 2001 se reportó que 750,000 personas egresaron de hospitales estadounidenses con diagnóstico de sepsis. La incidencia registrada fue de 300 casos por cada 100,000 habitantes, y la mortalidad de 18.6%. En los países industrializados la incidencia de sepsis severa es de 50 a 100 casos por cada 100,000 personas. La mortalidad en pacientes hospitalizados en salas generales y de terapia intensiva es de 25 a 30% y de 34 a 54%, respectivamente. En Europa y Norteamérica la sepsis y el shock séptico en conjunto, son la principal causa de muerte en pacientes que ingresan a UTI, con mortalidad asociada de 30 a 45%. (2-3)

En México, una encuesta de 18 UTI's evidenció que la sepsis fue una de las tres primeras causas de ingreso en 85% de estas unidades. La principal causa de sepsis en la mayoría de los casos fue la neumonía (44%), seguida por la pancreatitis aguda grave (11%) y las infecciones de heridas quirúrgicas (11%). El shock séptico fue la primera causa de defunción en 8 de las 18 UTI's.(4)

DEFINICIONES

En 1991 se realizó la Conferencia de Consenso ACCM-SCCM donde se propusieron nuevas definiciones sobre la sepsis y los procesos relacionados. El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) se define como las manifestaciones clínicas de la respuesta inflamatoria, ocasionadas por causas infecciosas y no infecciosas (por ejemplo quemaduras, lesión por isquemia/reperfusión, trauma múltiple, pancreatitis, cirugía mayor e infección sistémica, etc.)

Dos o más de las siguientes condiciones o criterios deben estar presentes para el diagnóstico de SIRS o sepsis (5-6) :

1. Temperatura corporal mayor de 38°C ó menor de 36°C.
2. Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
3. Frecuencia respiratoria superior a 20 por minuto ó PaCO₂ menor de 32 mmHg (a nivel del mar).
4. Recuento de leucocitos mayor de 12.000 por mm³ ó menor a 4.000 por mm³ o más de 10% de formas inmaduras.

En esta conferencia se definió a la sepsis como la respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección. La enfermedad y sus secuelas se manifiestan como estadios progresivos de un mismo proceso, en el cual la respuesta sistémica a la infección puede generar una reacción inflamatoria generalizada en órganos distantes a la lesión inicial y eventualmente inducir disfunción multiorgánica (7). También se definió a la sepsis severa, como el cuadro séptico asociado con disfunción orgánica, hipotensión arterial (presión arterial sistólica de menos de 90 mmHg o una disminución de más de 40 mmHg a partir de los valores basales, en ausencia de otras causas de hipotensión e hipoperfusión. (8-10)

La presencia de hipoperfusión se sugiere por acidosis láctica, oliguria y alteración del estado mental. (9)

El shock séptico fue definido como el cuadro de sepsis severa con hipotensión arterial que no responde a reanimación adecuada con líquidos (11), requiriendo el uso de drogas vasopresoras. (6-9) El shock séptico refractario es aquel que tiene más de una hora de duración que no responde a la intervención terapéutica con líquidos endovenosos o agentes farmacológicos. (12)

Tres factores importantes parecen determinar el efecto de sepsis o SIRS en el huésped. El primero es la severidad de la respuesta inflamatoria inicial; esta respuesta es proporcional a la gravedad de la infección o lesión, específicamente,

es de peor pronóstico la presencia de shock o disfunción multiorgánica dentro de las primeras 24 horas después de la lesión. El segundo determinante es la persistencia del SIRS más allá del segundo día, el cual está asociado a una tasa de complicación creciente. El tercer factor es la capacidad de adaptación del huésped; las edades extremas y la presencia de enfermedades coexistentes disminuirán dicha capacidad y predecirán un peor pronóstico para cualquier lesión independientemente de su gravedad. También es probable que algunos individuos estén genéticamente predispuestos a desarrollar una respuesta inflamatoria más severa ante cualquier lesión. (13)

A la secuela del cuadro de SIRS-Sepsis se le denomina Falla Orgánica Múltiple o FOM; entendiéndose como falla, a la imposibilidad de mantener la homeostasis sin intervención terapéutica. A nivel fisiológico, FOM se define como una alteración o anomalía funcional grave adquirida en al menos dos aparatos o sistemas, que dure un mínimo de 24 a 48 horas, como consecuencia del efecto acumulado de la deficiencia de los mecanismos de defensa del huésped y una inadecuada regulación de las reacciones inmunitaria e inflamatoria.

La FOM es una complicación que se presenta en aproximadamente el 15% de los pacientes bajo tratamiento médico y quirúrgico que ingresan a la UTI y es la principal causa de muerte. Las alteraciones de la regulación inmunitaria en hígado y aparato digestivo predisponen a la FOM y dificultan su resolución. Muchos

estudios confirman que la sepsis es el principal factor predisponente para desarrollar FOM durante la enfermedad médica o quirúrgica crítica. Una vez iniciada la falla, ésta tiene distintas etapas las cuales pueden variar en su duración en cada persona. Se considera que la evolución habitual de la FOM es de 14 a 21 días, después de la cual se llega a la recuperación o la muerte en el ámbito de las UTI's más modernas. La FOM constituida por al menos cuatro fases: shock, reanimación, hipermetabolismo y transición de la FOM a múltiples vías convergentes y divergentes de daño celular e inflamación de los tejidos. No se ha definido hasta qué punto la alteración de la función de órganos específicos influye de manera desproporcionada sobre la patogenia de la misma y si dicha anomalía funcional se presenta con mayor frecuencia en un determinado sistema que en otros. (13)

No existe todavía un sistema de clasificación de aceptación universal de la falla orgánica. A pesar de ello se han dado grandes avances con las escalas de Evaluación Fisiológica Aguda y Crónica de la Salud (APACHE II Y III) y la de evaluación de la insuficiencia relacionada con sepsis (SOFA), en las que se individualiza el grado de disfunción, insuficiencia o ambas de cada uno de los sistemas o aparatos (cardiovascular, respiratorio, renal, hepático, de la coagulación y nervioso) con base en resultados de laboratorio obtenidos todos los días. (13)

En un intento por estratificar a los pacientes en condiciones de sepsis, sepsis severa y shock séptico, se planteó utilizar un esquema de clasificación semejante al TNM empleado para las enfermedades oncológicas, llamado PIRO, cuyas siglas significan: condiciones **P**redisponentes, naturaleza y extensión de la **I**nfección, la magnitud y naturaleza de la **R**espuesta del huésped y el grado de disfunción **O**rgánica concomitante. (14) A continuación explicaremos la importancia de cada una de ellas:

Predisposición: Los factores de co-morbilidad tienen un impacto substancial en el resultado de la sepsis, ya que modifican el proceso de la enfermedad y el acceso a las terapias. Este punto es enfatizado porque se demostró que los factores genéticos juegan un rol importante en la determinación del riesgo de muerte temprana debido a sepsis, en vista de que ellos influyen también el riesgo de muerte prematura en otras condiciones comunes, tales como en el cáncer y enfermedades cardiovasculares. Más allá de las variaciones genéticas, sin embargo, el manejo de los pacientes con sepsis y en consecuencia el éxito sobre esta enfermedad está claramente influenciado por factores entre los cuales podemos mencionar: estado de salud previo, la reversibilidad de las enfermedades concomitantes y las creencias religiosas y culturales del huésped, los cuales proporcionan un acceso dirigido de la terapia. Los pacientes con muchos factores predisponentes pueden poseer también riesgos separados o diferentes para cualquiera de los distintos estados de infección, respuesta y disfunción orgánica,

por ejemplo, la inmunosupresión puede incrementar el riesgo de infección de una persona, disminuir la magnitud de la respuesta inflamatoria de esa persona y no tener ninguna influencia directa sobre la disfunción orgánica. Igualmente un polimorfismo genético como ocurre con el alelo del TNF α 2 puede resultar en una respuesta inflamatoria más agresiva que el propio organismo invasor. (14)

Infección: El sitio, tipo y la extensión de la infección tienen un impacto significativo en el pronóstico. En un reciente ensayo clínico aleatorio con nuevos agentes coadyuvantes en el tratamiento de la sepsis, se encontró que los pacientes con neumonía e infecciones intra-abdominales tienen un alto riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes con infecciones del tracto urinario, así mismo los pacientes con bacteremia nosocomial secundaria, tienen mayor riesgo de mortalidad que los que presentan bacteremia primaria relacionada con el catéter. Además, se ha evidenciado que la respuesta endógena del huésped varía según se trate de gérmenes gram-negativos o gram-positivos, ya que en estudios recientes con anticuerpos dirigidos contra la endotoxina, por ejemplo, se sugirió que el beneficio fue mayor en los pacientes con infecciones por microorganismos gram-negativos o endotoxemia, pero que dicho tratamiento podría ser dañino para pacientes con infecciones por gram-positivos. (12)

Respuesta: En general las terapias comunes empleadas para la sepsis están dirigidas contra la respuesta del huésped más que con el microorganismo

infectante, dicha respuesta ha sido difícil de caracterizar, sin embargo, supuestos marcadores biológicos de severidad de la respuesta incluyen niveles circulantes de procalcitonina, IL-6 entre muchos otros. Cuando un nuevo mediador es identificado, se requieren estudios epidemiológicos para determinar si sus medidas o cuantificaciones son útiles para estratificar los pacientes. Además el set óptimo de marcadores biológicos para estratificar la sepsis puede depender de la naturaleza de la decisión terapéutica que haya sido tomada, por ejemplo, un indicador de alteración del sistema de coagulación puede ser más preciso decidir instituir drotrecogin α activado (proteína C activada) o no. (15)

Disfunción orgánica: Por analogía con el sistema TNM la presencia de disfunción orgánica en la sepsis es similar a la presencia de metástasis en el cáncer. Por ejemplo, existe evidencia de que la neutralización del factor de necrosis tumoral con drotrecogin α activada es más efectiva en los pacientes sin disfunción orgánica significativa.

La utilidad potencial del modelo PIRO propuesto radica en la capacidad para discriminar la morbilidad debida a la infección y la morbilidad debida a la respuesta frente a la infección. El sistema PIRO ha sido propuesto como un modelo para futuras investigaciones y como un trabajo en desarrollo, más que como un modelo para ser adoptado y su elaboración requerirá una extensa evaluación de la historia

natural de la sepsis para definir aquellas variables que predicen no sólo un resultado adverso sino también la respuesta potencial a la terapia. (15)

FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

La secuencia de fenómenos que conducen a la sepsis probablemente comienza con la bacteremia. La situación mejor estudiada tanto en sistemas experimentales con animales como en los seres humanos, es la enfermedad sistémica por bacterias gram-negativas.(9) En la membrana externa de todas las bacterias gram-negativas se encuentra el lipopolisacárido (LPS) o endotoxina, que interactúa con el sistema retículo endotelial al igual como lo hacen las exotoxinas estafilocócicas, los glucolípidos de las micobacterias y la pared celular de las levaduras provocando así el estado séptico. (12-13)

La endotoxina es un LPS formado por un componente antigénico variable y por una porción más o menos constante denominada lípido A. El lípido A es el responsable de disparar la respuesta del huésped frente a infecciones por gram-negativos. Cuando la endotoxina invade el torrente circulatorio se une a una variada gama de proteínas (albúmina, lipoproteínas, complemento, etc.) destacando sin embargo una especial afinidad por una proteína ligante específica (proteína de fase aguda de síntesis hepática) denominada proteína ligante de lipopolisacáridos (LBP). Este complejo LPS-LBP entra en contacto con el monocito

a nivel sanguíneo o con el macrófago a nivel tisular produciendo la activación celular. Esta interacción es mediada por un receptor específico de membrana (CD14) presente en células inmunocompetentes, el cual al ser activado transmite una señal intracelular a través de una proteína transmembrana llamada TLR4 para gram-negativos y TLR2 para gram-positivos, las cuales inducen la activación de mediadores intracelulares como las proteinkinasa y el factor nuclear κ B que inician los procesos de transcripción génica para el TNF α , el cual es sintetizado en forma de pre-proteína, que posteriormente es lisada a nivel citoplasmático para finalmente ser excretada como factor de necrosis tumoral α maduro.(9)

El TNF α y la IL-1 determinan la fisiopatología del estado séptico a través de sus efectos sobre la regulación de la temperatura (inducción de fiebre, posiblemente hipotermia) la resistencia y la permeabilidad vasculares, la función cardíaca y el estado inotrópico del corazón, la médula ósea (aumento de los leucocitos) y enzimas como la lactato deshidrogenasa y la lipoproteínlipasa, las cuales modifican el consumo de energía a nivel de varios tejidos. Todos estos procesos patogénicos pueden desarrollarse en ausencia de una endotoxina inductora, como ocurre en el caso del shock séptico por gram-positivos o después de eliminar la endotoxina de la circulación. Esta observación sustenta el concepto que postula que los mediadores esenciales de los numerosos efectos de la sepsis serían las citoquinas y no las endotoxinas. (9)

Muchos de los efectos de las citoquinas son mediados a nivel de los tejidos efectores por el óxido nítrico, prostaglandinas, eicosanoides, factor activador plaquetario y derivados de la lipooxigenasa. La IL-1 y TNF α estimulan la elaboración de otras citoquinas, lo que desencadena un efecto cascada con múltiples funciones de amplificación y regulación. 15

Un factor importante consiste en la producción local de IL-8 por los fibroblastos, células endoteliales y células mononucleares en la sangre periférica; esta citocina cumple la función de reclutar y activar leucocitos polimorfonucleares que posteriormente provocan lesiones tisulares con disfunción de distintos órganos, lo cual sugiere que la IL-8 desempeña una función amplificadora de la IL-1 o el TNF α producidos en el sitio de la inflamación. De manera concomitante se producen anticitoquinas específicas e inespecíficas, tales como los glucocorticoides, el antagonista antiinflamatorio del receptor de la IL-1 (IL-1ra) y los receptores solubles de citoquinas y endotoxinas. Además algunas de las citoquinas liberadas (IL-4, IL-6, IL-10, factor de crecimiento transformador β) ejercen efectos antiinflamatorios, por ejemplo, la reducción de la síntesis de IL-1 y TNF α por parte de las células mononucleares en respuesta a la endotoxina. (15)

Tiene relevancia clínica el hecho de que los antibióticos pueden exacerbar la respuesta inflamatoria a los microorganismos a través de su lisis, con la liberación de cantidades crecientes de endotoxina libre. Este fenómeno puede dar como

resultado un aumento del contacto entre la endotoxina y las células productoras de citoquinas, con un aumento resultante en la producción de IL-1, TNF α e IL-8. (12)

Falla del sistema inmune en la sepsis

Los pacientes con sepsis pueden cursar con inmunosupresión, incluyendo pérdida de la hipersensibilidad retardada, incapacidad para eliminar la infección y una predisposición para desarrollar infecciones nosocomiales. Una de las razones de la falla de las estrategias antiinflamatorias en pacientes con sepsis podría ser un cambio del síndrome en el tiempo. Inicialmente se caracteriza por un aumento de mediadores inflamatorios, pero cuando la sepsis se hace persistente se produce un cambio dirigido hacia un estado de inmunosupresión. Esta secuela adversa de la sepsis que induce inmunosupresión es revertida con la administración del interferón δ , el cual restaura la producción de TNF α por los macrófagos, mejorando la sobrevivencia de los pacientes con sepsis. (7)

Mecanismo de inmunosupresión en la sepsis

Las actividades de las células TCD4 están programadas por la secreción de citoquinas, cuyos efectos son antagónicos. Ellas pueden secretar citoquinas con propiedades inflamatorias (célula helper tipo 1 [Th1]), que incluyen el TNF α , interferón δ y la IL-2 o citoquinas antiinflamatorias (célula helper 2 [Th2]) como por

ejemplo, IL-4 e IL-10. Los factores que determinan qué tipo de respuesta producirán las células T, Th1 ó Th2, no son conocidos, pero pudieran influir el tipo de patógeno, la cuenta bacteriana y el sitio de infección. Los monocitos de los pacientes con quemaduras y traumatismos tienen niveles reducidos de citoquinas Th1, pero elevados niveles de citoquinas Th2 y al revertir esta respuesta Th2 mejora la sobrevivencia en los pacientes con sepsis. Otros estudios han demostrado que el nivel de elevación puede ser un predictor de mortalidad. (7)

La anergia es un estado donde no hay respuesta frente a un antígeno, las células T no proliferan y no hay producción de citoquinas en respuesta a antígenos específicos. Heidecke y colaboradores examinaron la función de la célula T en pacientes con peritonitis y encontraron que tenían disminuida la función Th1 e incrementada la producción de citoquinas Th2, la cual es consistente con anergia. Los defectos en la proliferación y secreción de citoquinas por las células T están correlacionados con mortalidad. Los linfocitos y las células epiteliales gastrointestinales mueren por apoptosis durante la sepsis. Un mecanismo potencial responsable de esta apoptosis puede ser la lesión inducida por la liberación de glucocorticoides. La apoptosis celular induce anergia o citoquinas antiinflamatorias que empeoran la respuesta contra los patógenos, mientras que la necrosis celular ocasiona estimulación inmune y aumenta las defensas antimicrobianas. (7)

Factores genéticos y sistema inmune

En 1892 William Osler afirmó que si no fuera por la gran variabilidad entre los individuos, la medicina podía ser considerada una ciencia y no un arte. En el siglo XXI la medicina intensiva no ha podido erradicar el componente de arte en su labor asistencial. Indudablemente factores como el estado previo de salud determinan la evolución de la enfermedad, no obstante existe cada vez mayor evidencia que indica la importancia del componente genético en la presentación clínica y el pronóstico del paciente ingresado en las UTI. Los rápidos avances de la biología molecular durante los últimos 10 años han permitido que se conozcan con mayor detalle los mecanismos moleculares de la enfermedad y la respuesta celular al stress. La base sobre la que descansa esta respuesta son los genes.

La variabilidad genética puede ser un factor de riesgo y un indicador pronóstico de enfermedades poligénicas (sepsis, disfunción multiorgánica, entre otras).

El polimorfismo es una variación en la secuencia del ADN que ocurre en al menos 1% de la población y esto cobra relevancia cuando se traduce en un cambio de un aminoácido en el producto de un gen o cuando directamente afecta a la transcripción, la estabilidad o la translocación de ARNm (23). Algunas personas pueden tener alteraciones o polimorfismos en los genes que controlan la respuesta a los microorganismos. Dentro de estas alteraciones se han descrito

polimorfismos en los receptores de TNF, receptores de IL-1, receptores Fc δ y de los receptores transmembrana (TLRs). Los polimorfismos en los genes de las citoquinas pueden determinar las concentraciones producidas de citoquinas inflamatorias y antiinflamatorias, y puede influir en si una persona tiene poca o marcada respuesta inflamatoria a la infección. (23,25) El riesgo de muerte en algunos pacientes con sepsis está en relación con los polimorfismos genéticos del TNF α y TNF β . (2) Además, la información genética individual puede utilizarse no sólo para identificar a grupos de pacientes con un riesgo elevado de desarrollar sepsis o disfunción multiorgánica sino también para determinar a los pacientes que pueden beneficiarse de una terapéutica basada en el bloqueo de mediadores. (16).

Sistema del complemento (C5a) y sepsis

La cascada del complemento forma parte del sistema inmune innato y actúa produciendo lisis de células, bacterias y virus recubiertos; es mediador del proceso de opsonización de patógenos facilitando su fagocitosis y producción de fragmentos peptídicos que regulan las características de la respuesta inflamatoria e inmunitaria. El grupo N terminal de proteólisis de C3, C4 y C5 liberan pequeños péptidos catiónicos, que se unen a receptores acoplados a la proteína G, en la superficie celular. La activación de estos receptores causa quimiotaxis de leucocitos, liberación de enzimas desde los gránulos citoplasmáticos y de

citoquinas, activación de NADPH oxidasa y aumentan la permeabilidad vascular.
(17)

El complemento además de participar en la respuesta inmunitaria del huésped, puede ocasionar lesión debido a los mediadores inflamatorios activados. La neutralización del receptor de C5a con anticuerpos, protege contra la muerte durante la sepsis, y estos resultados correlacionan con una disminución de los niveles de TNF α e IL-6, sugiriendo que la activación del receptor de C5a es responsable directa o indirectamente de la síntesis de estos mediadores. En la activación difusa del complemento como ocurre en la sepsis, la presencia intravascular de C5a paraliza los neutrófilos, haciendo que éstos no respondan a otros quimioatrayentes. Además la agregación de los leucocitos en la microvasculatura ocurre posteriormente a una sensibilización de las moléculas de adhesión por C5a. La activación local del complemento como por ejemplo en una neumonía, la producción localizada de C5a establece un gradiente de quimiotaxis para los leucocitos. Una alta concentración local de C5a impide la quimiotaxis, ocasionando la producción de radicales tóxicos de oxígeno y liberación de enzimas desde los gránulos y mediadores relevantes para la inmunidad innata.
(18-19)

CONTROL DE LA ENDOTOXEMIA SISTÉMICA Y LA BACTEREMIA POR EL HUÉSPED

Uno de los principales mecanismos de control de la magnitud de la endotoxemia y bacteremia es su incorporación y eliminación por el sistema fagocítico mononuclear en el hígado. Este mecanismo depende en particular de la capa de células de Kupffer que recubren los sinusoides. Bajo ciertas circunstancias, los hepatocitos también intervienen en la eliminación intravascular de endotoxinas. Cerca del 90% de los macrófagos fijos en los tejidos del organismo se encuentran dentro del hígado. (20-21)

Además, las células de Kupffer son suficientes para eliminar bacterias y sus productos que otros fagocitos presentes en los tejidos, por ejemplo los macrófagos alveolares, lo que quizás sea reflejo de las propiedades diferenciales de la activación celular y la interfaz celular sanguínea entre los aparatos y sistemas. La endotoxemia y el shock producen un reclutamiento adicional y activación de células fagocíticas en el hígado. (21)

Por último el hígado ocupa una posición estratégica muy cercana al flujo sanguíneo proveniente del aparato digestivo, en donde el intestino grueso constituye un reservorio muy importante de endotoxina y bacterias intraluminales. El flujo venoso esplácnico total (25% del gasto cardíaco) pasa a través de los capilares sinusoidales. Esto proporciona el sistema de defensa de primer paso mediante el cual las sustancias vasoactivas que escapan de la luz intestinal

pueden eliminarse antes de entrar a la circulación sistémica y los pulmones, el siguiente órgano encargado de la depuración de las mismas. (20)

El funcionamiento del sistema fagocítico mononuclear del hígado (sistema retículo endotelial) puede verse limitado por el estado de shock, daño orgánico múltiple y la mortalidad después de sepsis o traumatismo. Los estudios experimentales y clínicos demuestran la participación de varios factores que determinan la eficacia de los mecanismos de defensa sistémicos del huésped.

En primer lugar, el estado metabólico de las células, en términos de “actividad fagocítica previa”, es fundamental. La mayor producción sistémica de endotoxina, mayor ingreso intravascular a partir de los depósitos en el intestino o una bacteremia masiva pueden exceder la capacidad de las células de Kupffer, lo cual da lugar a un fenómeno de saturación. (21)

En segundo lugar, las características de la irrigación hepática definen la velocidad de paso de las sustancias que elimina el hígado a través de los sinusoides. La separación entre el flujo sanguíneo venoso portal (70-80% del flujo total hepático) y el circuito arterial hepático (25-30% del flujo total) influyen sobre las defensas del huésped de manera proporcional a la depuración de endotoxinas. La sepsis es capaz de reducir la efectividad de los mecanismos homeostáticos que mantienen el flujo sanguíneo del hígado y la permeabilidad capilar de dos maneras. Primero, la endotoxemia puede alterar la distribución intrahepática del patrón de riego de lo sinusoides y propiciar una desviación hacia arriba en la relación de presión-flujo

venoso portal que aumenta la resistencia venosa portal, al tiempo que se produce escape de endotoxina a partir del hígado que produce hipertensión pulmonar. Segundo, el secuestro de neutrófilos por el hígado en la fase inicial después de sepsis desacopla la relación normal entre irrigación de los sinusoides, desempeño fagocítico de las células de Kupffer y función de los hepatocitos, lo que provoca agregación de neutrófilos dentro de los sinusoides y mayor volumen de células endoteliales generado por agentes oxidantes y formación de microtrombos. (21)

Por tanto, la hipoperfusión relativa del hígado aunado a los vasopresores pueden causar isquemia hepática o mesentérica (reduciendo el flujo portal de entrada) con efectos inmunomoduladores. La incapacidad de las células de Kupffer para la fagocitosis y control de la endotoxemia así como la disminución de vasoactivos originados por la sepsis, predisponen a FOM. La hepatopatía es un factor clínico que favorece la FOM. (15)

Tratamiento

Para optimizar el manejo y disminuir la mortalidad se desarrollaron las “Guías para Incrementar la Supervivencia en Sepsis”, recomendaciones basadas en la evidencia científica y cuya aplicación está basada en el riesgo y costo-beneficio de cada una de las intervenciones. (22-24)

Los resultados de dichas guías son mejores cuando se aplican en conjuntos o paquetes (*sepsis bundles*, en inglés) de manera secuenciada, que cuando se hacía de manera individual. (25)

Los paquetes de manejo de sepsis son: a) paquete de reanimación y b) paquete post-reanimación. El primero debe aplicarse en las primeras seis horas del ingreso al hospital o del diagnóstico de sepsis, y de preferencia en la UTI. El tiempo es vital en la toma de decisiones para mejorar el pronóstico del enfermo con sepsis, ya que el retardar el manejo óptimo puede generar hipotensión, shock, acidosis láctica, oliguria, disfunción de la coagulación, etc.; la aparición de estas complicaciones incrementan de manera significativa la morbilidad, mortalidad y la estancia hospitalaria.

En el paquete de manejo postreanimación se complementan el resto de las medidas terapéuticas que deben instituirse en las siguientes 18 horas. El propósito final es aplicar todas las medidas de manejo en las primeras 24 horas del ingreso del enfermo.(25-26)

PAQUETE DE REANIMACIÓN

Determinación del ácido láctico. La hiperlactatemia es un hallazgo frecuente en sepsis. Concentraciones por arriba de 4 mmol/L se asocian con mal pronóstico y una hiperlactatemia persistente se relaciona con reanimación inadecuada. (27)

Cultivos e inicio temprano de antibióticos.

Los cultivos de secreciones, líquidos corporales y hemocultivos deben obtenerse en todos los enfermos con sepsis antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano. Lo habitual es encontrar cultivos positivos, pero el que sean negativos no descarta infección, por lo que se recomienda hacer una nueva serie durante la estancia del paciente. La administración temprana y oportuna de antibióticos, de preferencia en la primera hora tras ser diagnosticada la sepsis, reduce de manera significativa la morbilidad y mortalidad. La ventana terapéutica puede ampliarse a tres horas, tiempo en el cual se establece la reanimación y evaluación diagnóstica del paciente. La elección del esquema antimicrobiano inicial se basará en la determinación del punto de partida de la infección, el cuadro clínico y la epidemiología local.

Los antibióticos se ajustan cada 48 a 72 horas de acuerdo a la evolución clínica, resultado de los cultivos y antibiograma, y se administrarán hasta que el microorganismo responsable se aísla y se tenga la susceptibilidad al esquema

antimicrobiano. El retardo en el inicio de los antibióticos o la elección de un esquema inadecuado incrementan de manera significativa la mortalidad. Los antimicóticos deberán iniciarse o agregarse al esquema cuando no haya una respuesta adecuada a los antibióticos, persista o se amplifique la respuesta inflamatoria sistémica o se haga más evidente el deterioro clínico y se muestren factores de riesgo para infección micótica. Dichos factores de riesgo incluyen la inmunosupresión, hiperglucemia, administración de antibióticos de amplio espectro por tiempo prolongado, ventilación mecánica, nutrición parenteral total, estancia prolongada en la UTI, neutropenia, estado de mielosupresión, postquimioterapia o radioterapia, aplicación de sondas o catéteres, etc. (26,28)

Reanimación temprana dirigida por metas.

Cuando se manifiesta un estado de shock de origen séptico, se sugiere iniciar el protocolo de reanimación temprana dirigido por metas.

En este punto es fundamental una vez que se ha asegurado una vía central para la vigilancia de la Presión Venosa Central (PVC) y de la Saturación Venosa Central de Oxígeno (SvO₂), garantizar el aporte de oxígeno y el inicio de volumen (coloide o cristaloides) a dosis de 30 ml/kg. La hipoxia tisular secundaria a hipoperfusión es causa de acidosis láctica y FOM. La hipoxia tisular regional es otro proceso frecuente, a pesar de que existan parámetros hemodinámicos

sistémicos normales. El bazo es uno de los más afectados y habitualmente se omite, perpetuando el shock y translocación bacteriana. (29-30)

Las metas de reanimación incluyen mantener la TA media mayor a 65 mmHg, la frecuencia cardiaca menor de 110 x' y la SvO₂ mayor de 70 mmHg, así como la PVC mayor a 12 ó 15 mmHg cuando se encuentre bajo Asistencia Mecánica Ventilatoria. (29)

Fluidoterapia. La respuesta fisiológica ante la hipovolemia es un incremento en las resistencias vasculares sistémicas para mantener la presión arterial, originando una redistribución del flujo hacia órganos vitales (cerebro, riñón, corazón); se incrementa la actividad simpática y contractilidad cardíaca con disminución de actividad vagal. (31-32)

La vasoconstricción periférica aumenta el flujo sanguíneo renal, con estimulación de arteriolas eferente y aferente resultando en derivación corticomedular del flujo restante para conservar la tasa de filtración glomerular efectiva. Los cambios de volumen originan liberación de adrenalina y noradrenalina a través de la glándula suprarrenal, produciéndose vasoconstricción y taquicardia, aumentando así el gasto cardíaco y la presión arterial media. Las catecolaminas estimulan la glucogenólisis, lipólisis y catabolismo del músculo esquelético con inhibición de secreción de insulina, condicionando resistencia periférica a ésta. Se estimula a su vez, la liberación de hormona adenocorticotrópica por la hipófisis. (33)

El cortisol circulante potencia la acción de las catecolaminas estimulando la salida de aminoácidos del músculo esquelético, resultando en retención renal de sodio y agua. En respuesta al aumento de la osmolaridad sérica, se secreta vasopresina, lo que incrementa la permeabilidad del agua y el transporte de sodio en el túbulo distal de la nefrona favoreciendo la reabsorción de agua. Se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona por respuesta de las células yuxtaglomerulares y se incrementa la secreción de aldosterona aumentando la reabsorción de sodio. (33)

A nivel tisular, las alteraciones que se presentan son: mala distribución del flujo debido al aporte y consumo disminuidos con metabolismo celular alterado. Si el estado de shock se perpetúa con gasto cardíaco disminuido y alteración selectiva de la perfusión en diversos órganos, hay liberación de mediadores inflamatorios, fenómenos de isquemia-reperfusión, formación de microtrombos con agregados plaquetarios y eritrocitarios y todo lo anterior condiciona mayor disminución del flujo sanguíneo y aporte de oxígeno. La lesión tisular participa activamente en la patogénesis del la FOM, secundaria a mediadores inflamatorios sistémicos (factor de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 6, metabolitos del ácido araquidónico y factores proapoptóticos). (33)

El uso de líquidos se basa en el principio de seleccionar un coloide o cristaloides para la reanimación. Los cristaloides son usados desde tiempo atrás como terapia

de inicio en manejo de pérdidas extremas del compartimiento extracelular como sangrado por cirugía mayor o trauma. Su uso se ha limitado por la alta incidencia de complicaciones potenciales como hemodilución de factores de coagulación y edema. (31,32) Se ha sugerido la combinación de coloides (peso molecular elevado) para aumentar la presión coloidosmótica intravascular y tratar así de minimizar la pérdida de líquido. El empleo de coloides se inicia en los pacientes sépticos, ya que presentan lesión de la microcirculación manifestada por aumento de la permeabilidad a líquidos con edema del espacio intersticial. Se ha demostrado que el empleo de albúmina no sólo incrementa el volumen intravascular sino que además disminuye el líquido intersticial por efecto directo sobre la presión oncótica intravascular. (31-33) Las complicaciones en el empleo de coloides dependen de las características y cantidad administrada, siendo la más frecuente la disminución en la cuenta plaquetaria y daño renal por inclusión en sistema tubular. Aunque la elección de la solución a infundir aún es tema de debate, se ha evidenciado que estos pacientes pueden ser reanimados con cualquiera de los dos o una combinación de ellos. (34)

Vasopresores. Cuando la hipotensión persista a pesar del uso de volumen a dosis adecuadas, deberá iniciarse algún vasopresor vigilando la hipoperfusión microvascular principalmente esplénica aunque pueden también sacrificarse la circulación renal e intestinal. Los vasopresores de primera elección siguen siendo

la norepinefrina y la dopamina. Si la hipotensión persiste aun con la infusión de vasopresores, deberá descartarse insuficiencia suprarrenal relativa. (33)

La reanimación con líquidos parenterales es un pre-requisito para el uso apropiado de vasopresores en los pacientes sépticos, cuando la fluidoterapia por sí sola no fue suficiente. Sin embargo aunque los vasopresores tienen un resultado en común, el incremento de la presión arterial media, preocupa en la práctica clínica el uso inadecuado de éstos sobretodo en quienes no se han logrado las metas con respecto a la reanimación con líquidos, puede exacerbar el estado de hipoperfusión. En aquellos pacientes en que dichas metas han sido alcanzadas, es controversial la decisión al respecto de cuál agente vasopresor puede ser menos perjudicial al elevar la presión arterial media a expensas de la perfusión de órganos vulnerables como el riñón y el sistema gastrointestinal. De igual forma, puede no ser del todo necesario, elevar de sobremanera la presión arterial durante la reanimación, incrementando el trabajo del ventrículo izquierdo, empeorando así el gasto cardíaco y por consecuencia la perfusión. (33,36)

Con respecto a la dopamina y su uso como protección renal como parte del tratamiento de la sepsis, se ha evidenciado ya, que sólo incrementa la mortalidad, demostrando una mejoría significativa con el uso de dosis bajas, sólo en estudios randomizados no prospectivos. (33)

Inotrópicos. Aunque el índice cardiaco en un paciente séptico bien reanimado, usualmente no se modifica, en algunos casos se presenta disfunción cardiaca, caracterizada por dilatación ventricular, fracción de eyección disminuida, pobre respuesta contráctil a la administración de volumen y volumen sistólico disminuido.

(33) El mecanismo de esta disfunción miocárdica es complejo: el flujo coronario se encuentra usualmente normal, sin embargo existen alteraciones en la homeostasis del calcio intracelular y en la transducción de la señal B-adrenérgica. (30,33) Algunos mediadores inflamatorios como el factor activador de plaquetas y el óxido nítrico han demostrado ser la causa de la depresión miocárdica en modelos animales. (30) En pacientes con bajo gasto cardiaco a pesar de una adecuada resucitación, se sugiere el uso de dobutamina (Recomendación grado E), agonista adrenérgico que ha sido estudiado en pacientes sépticos, utilizado en dosis de 2-28 mic/kg/min. (33) La mayoría de los estudios ha demostrado incremento en el índice cardiaco combinado con incrementos en el volumen sistólico y la frecuencia cardiaca. (33,35)

El retardo en el inicio de la reanimación se correlaciona con el incremento de complicaciones: edema, acidosis, disfunción endotelial, activación de cascada inflamatoria, coagulopatía por consumo, hipoxia, muerte celular y disfunción orgánica múltiple. La reanimación debe ser encaminada en tratar de identificar y disminuir al máximo las alteraciones del consumo de oxígeno.

En el monitoreo del paciente en estado de choque séptico, se encuentran el equilibrio ácido-base, la concentración de bicarbonato (HCO_3), pH, anion gap corregido, y el exceso de base estándar (SBE) como parámetros incorporados en los modelos y escalas de gravedad del paciente crítico, y por lo tanto son una herramienta valiosa en la evaluación del enfermo en choque séptico.(37)

Nueve de cada diez pacientes ingresados en las UTI's pueden encontrarse con trastornos del equilibrio ácido –base. (38)

La concentración de hidrogeniones (H^+) en el líquido extracelular está determinada por el equilibrio entre la presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2) y la concentración de bicarbonato (HCO_3) en el líquido. Por lo tanto, los diferentes tipos de trastornos ácido-básicos pueden definirse usando como puntos de referencia los valores normales de dichas variables. El cambio inicial en la PCO_2 o el HCO_3 se denomina trastorno ácido-básico primario y la respuesta siguiente se denomina trastorno ácido-básico compensador o secundario. Las respuestas compensadoras no son en ocasiones lo suficientemente intensas como para mantener el pH constante (es decir, no corrigen el trastorno ácido-base), sino que sólo limitan el cambio de pH que se produce por un cambio primario en la PCO_2 o el HCO_3 .

Los trastornos ácido-base de tipo metabólicos provocan rápidas respuestas ventilatorias, mediadas por quimiorreceptores periféricos localizados en el cuerpo

carotídeo, incrementando la ventilación y disminuyendo por consecuencia la PCO_2 arterial.

La brecha aniónica es un cálculo de la abundancia relativa de aniones no medidos, y se usa para determinar si una acidosis metabólica, se debe a una acumulación de ácidos no volátiles (por ejemplo, ácido láctico) o a una pérdida neta de bicarbonato. Para alcanzar el equilibrio electroquímico, la concentración de aniones cargados negativamente debe ser igual a la concentración de cationes cargados positivamente, y se expresa en la siguiente fórmula: $Na - (Cl + HCO_3)$. Teniendo como valor normal de 12 ± 4 mEq/ L.(38)

Siendo la acidosis metabólica el trastorno ácido-base más comúnmente asociado a la sepsis, ésta se caracteriza por estar asociada a una brecha aniónica elevada o normal. Sin olvidar que una causa de error en la interpretación de dicha brecha aniónica o anion gap, consiste en no advertir la contribución de la albúmina.

En teoría, alcanzar valores normales de saturación venosa, de lactato, déficit de base y pH implica haber alcanzado las metas de reanimación. (37)

Dos de los objetivos principales del monitoreo, son definir los parámetros hemodinámicos del shock y guiar las decisiones terapéuticas de estos pacientes. Actualmente, la tendencia es cambiar las mediciones hemodinámicas estáticas por mediciones funcionales y dinámicas con las que se pueda valorar el impacto de las intervenciones terapéuticas y la evolución hemodinámica de los pacientes. (39)

Entre estos parámetros dinámicos se incluyen la variación en la presión sistólica (VPS), variación de la presión del pulso (VPP) y la variación en el volumen latido (VVS) los cuales han demostrado ser buenos predictores de respuesta a volumen en los pacientes críticos con ventilación mecánica. El pulso arterial se cuantifica en mmHg, siendo el resultado de la diferencia entre la presión arterial sistólica máxima y mínima en un ciclo ventilatorio, mientras que la variación en la presión sistólica se cuantifica como el porcentaje de cambio en la presión sistólica durante una respiración mecánica dividido entre la presión sistólica media. La variación en la presión sistólica puede no ser el mejor indicador de variación en el volumen latido, ya que estas variaciones pueden presentarse con cambios de presión dentro de la caja torácica. La presión del pulso (diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica) no está sometida a estos cambios por la presión intratorácica, por lo que en un estudio se demostró que la VPP predice de mejor manera el efecto de la administración de volumen en el índice cardíaco que la VPS en pacientes con shock séptico. Una VPP mayor del 13%, identifica a los pacientes respondedores a precarga (aumento en el índice cardíaco > al 15%) mientras que niveles por debajo de este porcentaje identifican a los no respondedores.(39)

Existen diversas técnicas para monitorizar el transporte, extracción y consumo de oxígeno, siendo las más empleadas el aporte de oxígeno (DO₂), déficit de base

(DB) y niveles de lactato. Todas ellas evalúan la perfusión a nivel de microcirculación, de forma global. Para la perfusión regional, se incluyen tonometría gástrica, capnografía sublingual, espectroscopia, función mitocondrial (NIRS), éstas últimas que por costo y complejidad con aún resultados por definir, no se emplean en nuestro medio. (40)

Planteamiento del problema

El equilibrio ácido-base, como ya se mencionó es un marcador reflejo del estado de perfusión tisular.

Dentro de las metas de reanimación en sepsis, ampliamente discutidas previamente, no se incluye el optimizar el estado ácido-base como objetivo de la reanimación.

Un estado de acidosis persistente traduce un estado de hipoperfusión continuo. No hay referencias que incluyan a la corrección de dicha acidosis como meta a seguir en el paciente séptico.

Pregunta de investigación

¿El estado de desequilibrio ácido-base influye en la mortalidad de pacientes con sepsis?

Justificación

La presencia de las alteraciones metabólicas y respiratorias favorece el desequilibrio del estado ácido-base de los pacientes sépticos. A esto, se agrega la reanimación hídrica inicial intensa que tampoco es inocua pues puede inducir o perpetuar dichas alteraciones del equilibrio ácido-base, principalmente acidosis metabólica. Si esto no es corregido y el estado de hipoperfusión persiste se pueden incrementar los días de ventilación mecánica, aumentando también así, la morbilidad y los días de estancia hospitalaria y por ende los costos. Es necesario determinar si la presencia y/o persistencia de estas alteraciones influyen en el pronóstico del paciente séptico.

Objetivos

Objetivo:

Determinar si el desequilibrio en el estado ácido-base (acidosis metabólica) debe ser considerado dentro de las guías de reanimación temprana en los pacientes sépticos.

Hipótesis

Hipótesis Nula (H₀):

La acidosis metabólica persistente no tiene utilidad como factor pronóstico en el paciente séptico.

Hipótesis Alterna (H_A):

La acidosis metabólica persistente tiene utilidad como factor pronóstico en el paciente séptico.

Material y métodos

Tipo de estudio

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo.

Población

Pacientes con diagnóstico de sepsis según el consenso europeo/americano ingresados a la UTI en un periodo de 6 meses.

Variables:

- 1.- Demográficos: edad, APACHE II, SOFA, género, etc.
- 2.- Signos vitales al ingreso, 24,48 y 72 horas después.
- 3.- Uso y dosis de aminas vasoactivas.
- 4.- Variables hemodinámicas estáticas y dinámicas: Presión venosa central, variabilidad de presión de pulso, presión capilar pulmonar, en caso de haber sido registradas.
- 5.- Balance hídrico a las 24,48 y 72 horas del ingreso.
- 6.- Uso de Asistencia Mecánica Ventilatoria.

7.- Mortalidad a los 28 días del ingreso.

8.- Días de estancia en UTI.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes mayores de 18 años.

2. Diagnóstico de sepsis, sepsis severa, shock séptico de cualquier origen.

Criterios de exclusión.

1.- Pacientes menores de 18 años.

2.- Pacientes que no cuenten con la información requerida en el expediente médico.

Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron descritas usando frecuencias y porcentajes [n (%)], mientras que las numéricas con promedio y desviación estándar ($x \pm DE$) si la distribución era normal o con mediana e intervalo intercuartilar [Md (25°-75°)] si la distribución no era normal. Si las mediciones se repiten en tiempo se analizan con análisis de varianza de Anova. Las comparaciones entre grupos se realizaron con prueba *t* de student's. Se consideró estadísticamente significativo si $p < 0.05$.

Resultados

De Julio a Diciembre del 2010, fueron admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Centro Médico ABC, 98 pacientes que reunieron los criterios de inclusión.

De los 98 pacientes que se estudiaron, 50 fueron mujeres (51%) y 48 hombres (49%). La edad promedio fue de 68 ± 16 (rango de 20 a 98) años. La escala de gravedad APACHE II promedio del total de los pacientes fue de 17 ± 11 (con un rango de 17 a 27). La escala de SOFA tuvo un promedio de 8.4 ± 8.5 (rango desde 1 hasta 86).

Al ingreso, los pacientes fueron reanimados de acuerdo a las metas de Rivers, mejorando la mayoría de parámetros hemodinámicos.

En la tabla no. 1 se observan los parámetros hemodinámicos (FC, TAM, PVC, PCP, VPP) al ingreso, a las 24 horas, 48 horas y 72 horas.

Los resultados en las siguientes tablas se expresan en promedio \pm desviación estándar (rango)

Tabla 1

| Variable | Ingreso | 24 hrs | 48 hrs | 72 hrs |
|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| FC | 96.2 ± 23 (43-198) | 85.9 ± 19 (51-160) | 83.2 ± 20 (50-150) | 84.1 ± 18 (28-152) |
| TAM | 74.2 ± 17 (20-125) | 78.8 ± 10 (45-111) | 78.7 ± 14 (20-115) | 80.5 ± 12 (45-103) |
| PVC | 13.6 ± 7 (0-32) | 13.2 ± 6 (1-30) | 14.2 ± 5 (1-29) | 12.6 ± 5 (3-25) |
| PCP | 24.5 ± 8 (7-38) | 20.8 ± 7 (6-36) | 21.9 ± 6 (14-37) | 19.3 ± 5 (13-29) |
| VPP | 7.6 ± 3 (2-12) | 6.4 ± 5 (2-18) | 5.7 ± 3 (2-12) | 5.8 ± 2 (3-8) |

La TAM a las 24 hrs con respecto al ingreso incrementó de forma significativa con una $p = 0.01$

Los requerimientos de norepinefrina y vasopresina, disminuyeron después de la reanimación con fluidoterapia. En la tabla 2, observamos como aunque todos los valores fueron disminuyendo, solamente en el caso de la norepinefrina a las 72 hrs

y la vasopresina a las 48 y 72 hrs, se obtuvieron valores estadísticamente significativos: $p = 0.01$, $p = 0.002$ y $p = 0.0001$, respectivamente.

Tabla 2

| Variable | Ingreso | 24 hrs | 48 hrs | 72 hrs |
|---------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Norepinefrina (mic/hr) | 15.4 ± 24 (1-150) | 12.6 ± 16 (1-120) | 9.7 ± 10 (1-50) | 6.5 ± 10 (1-70) |
| Vasopresina (UI) | 0.05 ± 0.01 (0.02-0.06) | 0.05 ± 0.01 (0.02 – 0.06) | 0.04 ± 0.02 (0.02 – 0.06) | 0.03 ± 0.01 (0.02 – 0.06) |
| Dobutamina (gammas) | 6.8 ± 4 (3-15) | 7.8 ± 4 (1-15) | 7.4 ± 4 (3-20) | 6 ± 5 (2-20) |
| Milrinona (mic/kg/min) | 0.375 ± 0.2 (0.375-0.7) | 0.48 ± 0.2 (0.375-0.7) | 0.48 ± 0.2 (0.375-0.7) | 0.53 ± 0.2 (0.375-0.7) |

Las variables correspondientes al estado ácido-base (pH, bicarbonato [HCO₃], déficit o exceso de base [DB/EB], lactato) mejoraron en todos los pacientes. Estadísticamente, fue significativo el pH a las 24 hrs ($p = 0.03$), 48 hrs ($p = 0.0001$) y 72 hrs ($p = 0.0001$). Los niveles de HCO₃ a las 48 hrs ($p = 0.003$) y a las 72 hrs ($p = 0.0001$). Con respecto al déficit de base, tuvo significancia estadística a las 48

y 72 hrs, $p = 0.0001$ y $p = 0.0001$. Los niveles de lactato disminuyeron a las 72 hrs con una $p = 0.001$ y se pueden observar en la tabla no. 3.

Tabla 3

| Variable | Ingreso | 24 hrs | 48 hrs | 72 hrs |
|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| pH | 7.32 ± 0.1 (7-7.5) | 7.35 ± 0.09 (7-7.5) | 7.38 ± 0.1 (7-7.5) | 7.40 ± 0.09 (7-7.5) |
| Bicarbonato (HCO ₃) | 22.5 ± 6 (7-49) | 23.8 ± 5.1 (8-38) | 25 ± 5.5 (6-45) | 25.7 ± 5.2 (5-39) |
| DB / EB | -2.59 ± 6.5 (-22 - +20) | -1.37 ± 6.4 (-20 - +18) | 0.81 ± 6.6 (-14 - +29) | 2.08 ± 5.6 (-12 - +16) |
| Lactato | 3.1 ± 4 (0.5-25) | 2.8 ± 3.3 (0.4-25) | 2.3 ± 2.3 (0.5-14) | 1.6 ± 1.1 (0.5-6) |

Con respecto al balance hídrico, se obtuvieron los resultados que se observan en la tabla no. 4. De igual forma, se muestran los valores a las 24, 48 y 72 hrs. del ingreso. En este aspecto podemos observar que los valores estadísticamente significativos se evidenciaron en los ingresos al disminuir después de 48 ($p = 0.01$) y 72 hrs ($p = 0.0001$) posteriores al ingreso. Los egresos incrementaron a las 72

hrs ($p = 0.02$). Siendo la diferencia en el balance hídrico parcial a las 48 y 72 hrs, estadísticamente significativa $p = 0.008$ y $p = 0.002$, respectivamente.

Tabla 4

| Variable | 24 hrs | 48 hrs | 72 hrs |
|----------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Ingresos (ml.) | 5789 ± 4257 (438-30546) | 4480 ± 2507 (200-18684) | 3795 ± 1597 (225-10231) |
| Egresos (ml.) | 2741 ± 2281 (50-14100) | 3065 ± 1625 (10-9275) | 3430 ± 1511 (500-7675) |
| Balance (ml.) | 3128 ± 2833 (-2755 - +16446) | 4394 ± 3675 (-3535 - +17761) | 4738 ± 4047 (-4755 - +20317) |

Una vez realizada la estadística en todos los pacientes, se dividieron de acuerdo a la mortalidad: los que sobrevivieron ($n = 59$ pacientes, 60 %) fueron 28 mujeres y 31 hombres. Y los que no sobrevivieron ($n = 39$ pacientes, 40%), fueron 22 mujeres y 17 hombres.

Con respecto a las variables demográficas se observan los siguientes resultados:

Tabla 5

| Variable | Vivos n=59 (60%) | Muertos n=39 (40%) | P |
|----------|---------------------|-----------------------|-------|
| EDAD | 65±17 (20-98) | 75±13 (42-96) | 0.019 |
| APACHE | 15±7 (3-36) | 29±14 (7-94) | 0.001 |
| SOFA | 7±3 (1-14) | 11±13 (4-16) | 0.02 |

Los tres parámetros demostraron diferencia estadísticamente significativa evidenciando como esperable una mayor edad, un mayor nivel de APACHE y de SOFA en los pacientes que fallecieron en comparación con los que vivieron.

Las variables hemodinámicas al ser comparadas en ambos grupos, se reportaron como sigue (tabla 6), siendo significativa la diferencia únicamente en las marcadas. Los cambios con respecto a la PVC, PCP y VPP fueron no significativos.

Tabla 6

| Variable | VIVOS | MUERTOS | <i>p</i> |
|-------------|----------------|-----------------|----------|
| FC INGRESO | 93±23 (52-183) | 102±26 (43-198) | 0.06 |
| FC 24 HRS | 82±17 (51-133) | 92±22 (60-160) | 0.01 |
| FC 48 HRS | 80±16 (54-128) | 88±25 (50-151) | 0.05 |
| FC 72 HRS | 83±15 (48-121) | 86±25 (28-152) | NS |
| TAM INGRESO | 75±17 (30-125) | 73±19 (20-112) | NS |
| TAM 24 HRS | 80±9 (59-99) | 77±13 (45-111) | NS |
| TAM 48 HRS | 82±11 (51-103) | 74±19 (20-115) | 0.01 |
| TAM 72 HRS | 83±10 (55-100) | 76±14 (45-103) | 0.02 |

Con respecto a los requerimientos de vasopresores e inotrópicos, únicamente hubo diferencia en la vasopresina a las 24 hrs posteriores al ingreso, encontrando en los sobrevivientes una media de 0.05 ± 0.01 con un rango de 0.02-0.06, y en los no sobrevivientes 0.04 ± 0.01 con un rango de 0.02-0.06 con una $p = 0.0001$.

Los requerimientos de fluidoterapia fueron administrados en ambos grupos de acuerdo a las metas tempranas de Rivers, pero las diferencias encontradas en el estado ácido-base, fueron estadísticamente significativas. El bicarbonato (HCO_3) al ingreso fue similar en sobrevivientes así como en no sobrevivientes. Al igual que el DB/EB y el lactato al ingreso, siendo estas variables las únicas en ser no significativas.

Tabla 7

| Variable | VIVOS | MUERTOS | P |
|---------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| pH INGRESO | 7.34±0.11 (6.8-7.5) | 7.30±0.08 (7-7.5) | 0.05 |
| pH 24 HRS | 7.37±0.08 (7.1-7.5) | 7.32±0.09 (7.1-7.5) | 0.005 |
| pH 48 HRS | 7.41±0.06 (7.2-7.5) | 7.33±0.13 (6.9-7.4) | 0.0001 |
| pH 72 HRS | 7.42±0.06 (7.2-7.5) | 7.37±0.12 (6.9-7.5) | 0.01 |
| HCO_3 INGRESO | 23±5 (7-39) | 22±7 (13-49) | NS |
| HCO_3 24 HRS | 25±5 (13-38) | 23±5 (8-31) | 0.07 |
| HCO_3 48 HRS | 26±5 (15-45) | 23±6 (6-39) | 0.005 |
| HCO_3 72 HRS | 27±5 (16-39) | 24±6 (5-36) | 0.06 |

| | | | |
|--------------------|-----------------------|--------------------|--------|
| DB / EB INGRESO | -1.8± 6.8 (-22 - +20) | -3.7± 6 (-15 - +8) | NS |
| DB / EB 24 HRS | -0.4±6.3 (-12 - +18) | -2.8±6 (-20 - +7) | 0.06 |
| DB / EB 48 HRS | 2.1±5.4 (-10 - +22) | -1.2±7 (-14 - +29) | 0.01 |
| DB / EB 72 HRS | 2.9±5.3 (-11 - +16) | 0.4±6 (-12 - +15) | 0.05 |
| LACTATO INGRESO | 2.7±3.8 (0.5 – 25) | 3.8±4.3 (0.5-25) | NS |
| LACTATO 24 HRS | 2±2.2 (0.4-15) | 3.9±4.2 (0.4-25) | 0.05 |
| LACTATO 48 HRS | 1.6±1.4 (0.5-10) | 3.4±2.9 (0.5-14) | 0.0001 |
| LACTATO 72 HRS | 1.3±0.8 (0.5-4.8) | 2.1±1.3 (0.5-6) | 0.0001 |

El balance hídrico parcial fue registrado desglosando los ingresos y egresos, a las 24, 48 y 72 hrs posteriores al ingreso, sin encontrar una diferencia significativa con lo que respecta a mortalidad, como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 8

| Variable | VIVOS | MUERTOS | P |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------|
| INGRESOS 24 HRS | 5594±3164 (438-13763) | 6083±5552 (1100-30546) | NS |
| INGRESOS 48 HRS | 4703±1886 (990-10312) | 4133±3245 (200-18684) | NS |
| INGRESOS 72 HRS | 3822±1515 (1270-8977) | 3845±1708 (225-10231) | NS |
| EGRESOS 24 HRS | 2728±1929 (550-10238) | 2762±2749 (50-14100) | NS |
| EGRESOS 48 HRS | 3291±1416 (150-9275) | 2652±1882 (10-7788) | 0.06 |
| EGRESOS 72 HRS | 3512±1356 (1060-6740) | 3177±1741 (500-7675) | NS |
| BALANCE 24 HRS | 2923±2223 (-762 - +9214) | 4522±4336 (-3535 - +17761) | NS |
| BALANCE 48 HRS | 4283±3188 (-668 - +12940) | 3437±3575 (-2755 - +16446) | NS |
| BALANCE 72 HRS | 4658±3578 (-2440 - +14504) | 4899±4921 (-4755 - +20317) | NS |

Discusión

La transición del estado de respuesta inflamatoria sistémica al estado de sepsis severa y/o shock séptico, se caracteriza por anormalidades en la circulación, que resultan en hipoxia global tisular. Dichos cambios han sido el objetivo terapéutico de estudios previos. Y aunque esta transición ocurre en el tiempo, la mayoría de las intervenciones, se realizan dentro de la Unidad de Terapia Intensiva.

Dichas intervenciones se realizan siguiendo guías de reanimación, las cuales ya han sido descritas previamente. A pesar de que se sabe que la mejoría en el estado ácido-base es reflejo de la mejoría del estado de perfusión tisular, ninguna de estas guías o “bundles” de reanimación incluyen como objetivo el equilibrio hidroelectrolítico.

Nuestro estudio, a pesar de ser una muestra pequeña (98 pacientes), al tomar la población en total, con características demográficas similares y comparar los resultados obtenidos al ingreso, 24, 48 y 72 hrs, encontramos con lo que respecta a las variables hemodinámicas, una diferencia significativa en la elevación de la TAM a las 24 hrs, como sería esperado después de la reanimación así como la disminución de la PCP a las 72 hrs, que podría explicarse ya que pasado el tiempo de reanimación se busca un balance hídrico más neutro o negativo.

Con respecto a la dosis de aminas vasoactivas utilizadas, observamos que la disminución de dosis de norepinefrina (a las 72 hrs) y vasopresina (a las 48 y 72 hrs) fue significativa, como podría esperarse posterior a la mejoría de la volemia y de los parámetros hemodinámicos.

Sin embargo, respecto al estado ácido-base se encontró diferencia en los 4 rubros estudiados: pH, HCO_3 , DB/EB y niveles de lactato.

El pH evidenció un incremento progresivo, a las 24, 48 y 72 hrs así como el bicarbonato que mostró diferencia sólo hasta las 48 y 72 hrs posteriores al ingreso. El DB mejoró durante las primeras 48 hrs sin embargo a las 72 hrs se observó la tendencia de incrementar el EB registrándose incluso en niveles dentro de la alcalemia. El lactato si bien disminuyó de forma constante, no encontramos una diferencia significativa sino hasta las 72 hrs donde se observaron los niveles de lactato más bajos registrados, como se esperaría después del inicio del tratamiento.

El balance hídrico se presentó dividido en ingresos y egresos. La cantidad de líquido administrado fue disminuyendo conforme el paso de las horas, sin embargo sólo se encontró diferencia estadística en los ingresos a las 72 hrs, donde se registraron las cantidades más bajas, probablemente porque ya se habían alcanzado las metas de reanimación. Los egresos fueron incrementando paulatinamente, siendo significativos también sólo a las 72 hrs., muy seguramente por haberse optimizado la TA y por lo tanto los volúmenes urinarios.

Al comparar los sobrevivientes vs. los no sobrevivientes encontramos que se murieron los pacientes de mayor edad, así como aquellos que tenían escala de APACHE II y SOFA con mayor puntaje. Lo anterior esperable y en concordancia con la literatura.

Las variables hemodinámicas, tanto en la población general como cuando se compararon vivos vs. muertos, presentaron diferencias estadísticas en la FC y TAM, siendo la FC más elevada en los pacientes con mayor mortalidad. En éstos pacientes, la FC ya era elevada desde el inicio y persistió elevada al menos durante las primeras 48 horas. Por otro lado la TAM presentó mejoría significativa únicamente en los que sobrevivieron. En los que fallecieron hubo un incremento transitorio a las 24 horas pero posteriormente se mantuvo sin cambios.

La PVC, PCP y VPP, no demostró diferencia entre ambas poblaciones lo cual sugiere que se reanimaron de forma similar y que aparentemente en ambos grupos se alcanzaron las metas propuestas y que no determinan la mortalidad.

Con respecto a las dosis de vasopresores, hubo requerimientos más elevados de vasopresina en los que sobrevivieron que en los que murieron. Llama la atención este resultado pues, aunque fue menor la dosis de vasopresina en los muertos, la dosis de norepinefrina fue mucho más elevada que en los vivos. No es la intención de éste trabajo y deberá realizarse un estudio para determinar si utilizar menos norepinefrina y por consiguiente más vasopresina, se asocia o no a sobrevida en este tipo de pacientes.

La administración de inotrópicos no fue diferente entre vivos y muertos, se trata de pacientes sépticos que suelen tener estados de hiperdinamia sin requerir inotrópicos.

Con respecto al estado ácido-base, se encontró que los pacientes con niveles de pH y bicarbonato más bajos al ingreso, 24,48 y 72 horas, fueron los que murieron más. Debe mencionarse que en ambos grupos, como ya se especificó, se alcanzaron iguales metas de reanimación, con volúmenes similares y las variables hemodinámicas que lo corroboran (VPP, PVC y PCP) también fueron similares. Es en este punto, donde sin encontrar alguna otra diferencia en la reanimación y en las metas, sugerimos esta persistencia de desequilibrio ácido-base (léase acidosis metabólica refractaria) influye de sobremanera en la mortalidad de éstos pacientes.

En consecuencia a lo anterior, era esperable que el déficit de base fue mayor, recuperándose hasta las 72 hrs, y aunque se registraron niveles de EB incluso de hasta 6 en la población de no sobrevivientes, éstos no fueron mayores que los de la población de sobrevivientes. En la misma línea y corroborando estos resultados, los niveles de lactato fueron mayores en la población de no sobrevivientes, desde el ingreso.

A diferencia de lo encontrado en la población en general, al comparar las poblaciones de sobrevivientes y no sobrevivientes no se encontró ninguna

diferencia en los balances hídricos, como se esperaría que aquellos en los que la mortalidad sea mayor fueran los de un balance hídrico más positivo. (40)

Conclusión

La mortalidad como esperable se asocia a la gravedad y edad del paciente séptico.

La acidosis metabólica refractaria se asocia a mortalidad en pacientes sépticos.

Dentro de las metas de reanimación no suele incorporarse la corrección de la acidosis la cual pudiera ser determinante de mortalidad.

Si se alcanzan las metas de reanimación con fluidoterapia y vasoactivos, aún optimizándose PVC, PCP y VPP, si no se corrige el pH, bicarbonato, déficit de base y lactato, la mortalidad puede incrementar.

Bibliografía

1. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia in United States 1979-1987. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1990;39:31-34.
2. Palencia E. Epidemiología de la sepsis. *REMI* 2004;4(7):C1.
<http://remi.uninet.edu/2004/07/REMICO1b.htm>
3. Angus DC, Linde-Zwirble W, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome and associated cost of care. *Critical Care Medicine* 2001;29:1303-1310.
4. González Chávez A, Conde Mercado JM. Epidemiología y etiología en sepsis y disfunción orgánica múltiple. En: *Cuidados intensivos en el paciente séptico*. México: Prado 2002;pp:1-18.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al: Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101:1644-655.
6. Alberto Dougnac L. *Sepsis y Shock Séptico*. Apuntes de Medicina Intensiva Pontificia Universidad Católica de Chile.2000;1-9.

7. Richard S. Hotchkiss, MD., and Irene E. Karl, Ph.D. The pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med.* 2003.348;2:138-150.
8. P. Torrabadella de Reynoso A., Salgado Remigio. Tratamiento de la sepsis grave y shock séptico: el futuro ha empezado. *Medicina Intensiva.* 2001.25;2:62-5.
9. Edward R. Sherwood, MD., Ph.D. Current Concept of The Inflammatory response. *The American Society of Anesthesiologists.* 2002;30:169-184.
10. Bone RB, Grodzin CG, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1998. 112:235-43.
11. Rangel-Fausto S, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis C, Wenzel R. The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *JAMA* 1996;273:117-123
- 12.-Young L. Síndrome de Sepsis. En Mandell, Tratado de Infectología. Capítulo 63. 973-987. 5º Edición, 2000. Editorial Médica Panamericana
13. Muckart, David J.J and Bhagwanjee, Satish. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of

the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relación to critically injured patients. Crit Care Med.1997.25;11:1789-1795.

14. Hall, Schmidt and Wood. Insuficiencia Orgánica Múltiple: Manifestaciones clínicas, patogenia y tratamiento. Cuidados Intensivos. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. Segunda Edición. 1998. Capítulo 17:243-270.

15. Shoemaker, Ayres, Grenvik and Holbrook. Citoquinas. Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Editorial Panamericana. Buenos Aires-Argentina. 3a Edición. 1998. Capítulo 21:154-160.

16. Holmes CL, Rusell JA, Walley KR. Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: Role in prognosis and potential for therapy. Chest 2003; 24:3

17. Craig Gerald. Complement C5a in the Sepsis Syndrome. Too Much of a Good Thing?. N Engl J Med. 2003.348;2:167-169.

18. Parslow TG: Fagocitos: Neutrófilos y macrófagos. En: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Inmunología Básica y Clínica. Capítulo 1: 13-27. 8va Edición. 1996. Editorial Manual Moderno.

19. Ulevitch RJ, Tobias PS: Recognition of endotoxin by cells leading to transmembrane signalling. *Curr Opin Immunol.* 1994;6:125-130,1994.
20. Hack E, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001,29 (Suppl.) : S21-S27.
21. Arthur P. Wheeler and Gordon R. Bernard. Treating Patients with Severe Sepsis. *N. Engl. J. Med.* 1999.340;3:207-212.
22. Bone RC: Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. *Critical Care Med.*1996;24:163-172.
23. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008;32:858-73.
24. Cabana MD, Rand CS, Powe NR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458-65.
25. Levy MM, Provonost PJ, Dellinger RP. Sepsis change bundles converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med* 2004;32:595-7.

26. Gao F, Melody T, Daniels DF. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2005;9:764-70.

27. Bakker J, Coffernils M, Leon M. Blood lactate levels are superior to oxygen derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991;99:956-62.

28. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidencebased review. *Crit Care Med* 2004;32:495-512.

29. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.

30. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004;30:1572-8.

31. Choi PT, Yip G, Quinonez LG. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200- 10.

32. Finfer S, Bellomo R, Boyce N. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
33. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:455-65.
34. Rady M. Bench-to-bedside review: Resuscitation in the emergency department. *Crit Care* 2004;8:2986-2992
35. Mckinlay S, Gan T. Intraoperative Fluid Management and Choise of fluids. *The American Society of Anesthesiologists* 2003, Inc. Chapter 12.
36. Bilkovski R. Targeted resuscitation strategies after injury. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:529-538.
37. Briceño,I. Sepsis: Definiciones y aspectos patológicos. *Medicrit* 2005; 2(8): 164:178
38. Paul L. Marino, Kenneth M. *El libro de la UCI*. Lipincott Williams & Wilkins
39. Gonzalez, O. Arias,E. Monitoreo hemodinámico basado en la variación de la presión del pulso: Sustento fisiológico y perspectiva. *Medicrit* 2008; 2(15)

40. Boyd, J. Forbes, J. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. Crit Care Med 2011; 39 (2)