



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado**

**Petróleos Mexicanos  
Dirección Corporativa de Administración  
Subdirección de Servicios de Salud  
Gerencia de Servicios Médicos  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad**

**“Indicadores de Perfusión Tisular como Predictores de Sobrevida en Pacientes con Sepsis Grave y Choque Séptico Ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad”**

**Tesis de Posgrado  
Para Obtener el Grado de  
Médico Especialista en  
Medicina Crítica**

**Presenta:  
Dr. José Antonio Mérida García**

**Tutor y Asesor de Tesis:  
Dr. Porfirio Visoso Palacios**

**México, D.F.; Febrero 2016**





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.

**Dr. Ana Elena Limón Rojas**  
**Directora**

**Dra. Judith López Zepeda**  
**Jefa de Enseñanza e Investigación**

**Dr. Porfirio Visoso Palacios**  
**Profesor Titular, Tutor y Asesor de Tesis**

## **Agradecimientos**

**A Dios por generar en mi la inquietud de enfrentarme a esta sacrificada carrera y sobre todo a esta especialidad.**

**A mi esposa Anabel por ser en todo momento soporte en los momentos difíciles a pesar de la distancia.**

**A mis Padres por el apoyo incondicional brindado no solo estos últimos dos años sino en todo momento de mi vida.**

**A mis hermanos por ser ejemplo y por hacerme sentir ser ejemplo para ellos**

**A mis profesores y amigos, en especial al Dr. Porfirio Visoso Palacios por ser mentor y guía de esta especialidad.**

## Resumen

### Introducción:

La incidencia de sepsis severa se estima de 300 casos por cada 100 000 personas en los Estados Unidos con alta mortalidad (alrededor del 50%), con incremento además de la morbilidad y secuelas asociadas. La falla orgánica acumulativa es el predictor de mortalidad más importante, tanto en la cantidad de órganos disfuncionales como en la severidad de la disfunción.

Durante la fase inicial del estado de choque, los mecanismos compensadores (simpáticos: vasoconstricción) se activan con la finalidad de preservar la perfusión de órganos vitales a expensas de tejidos periféricos (órganos no vitales).

La hipoperfusión tisular (hipoxia tisular) es el disparador clave para disfunción orgánica.

Hasta la fecha, no hay un solo “gold standard” para evaluar la hipoxia celular (metabolismo anaerobio).

Muchos predictores de perfusión global (macro y microcirculación) se han descrito los cuales debemos identificar, medir e interpretar, con sus metas, entre los cuales destacan<sup>(5, 6)</sup>:

- Lactato sérico <2mEq/L.
- Diferencia arterio-venosa de dióxido de carbono (Da-v CO<sub>2</sub>).
- Lactato.
- Saturación venosa de oxígeno.
- Derivados de la Oximetría de Pulso (Índice de Perfusión – IP).

Estos parámetros pueden tener implicaciones para el tratamiento de pacientes críticamente enfermos con perfusión periférica persistentemente anormal.

**Material y métodos:**

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, analítico en la unidad de terapia intensiva del hospital central sur de alta especialidad en el periodo comprendido del 1 de abril al 30 de junio de 2015

**Resultados:**

Se encontró que los pacientes que tuvieron mayor mortalidad fueron los más añosos y aquellos que tuvieron un número mayor de días de ventilación mecánica mostrando un valor de  $p$  de 0.11 y de 0.10 respectivamente.

En cuanto a las variables de perfusión tisular no se encontraron diferencias estadísticamente significativas como predictores de mortalidad en nuestra población de estudio.

El único marcador que tuvo precisión regular fue la score de APACHE II, mostrando valores abajo mostrados.

**Conclusión:**

No se logró determinar una relación estadísticamente significativa entre los marcadores de perfusión tisular.

Se requieren de muestras más grandes para poder demostrar la hipótesis.

## **Introducción**

La incidencia de sepsis severa se estima de 300 casos por cada 100 000 personas en los Estados Unidos con alta mortalidad (alrededor del 50%), con incremento además de la morbilidad y secuelas asociadas; aproximadamente, la mitad de los casos ocurre fuera de la unidad de cuidados intensivos. La falla orgánica acumulativa es el predictor de mortalidad más importante, tanto en la cantidad de órganos disfuncionales como en la severidad de la disfunción.

Ha habido un incremento de la incidencia de sepsis, debido al envejecimiento de la población, al incremento de la agudización de condiciones crónicas e incremento del uso de terapia inmunosupresora, trasplante quimioterapia y procedimientos invasivos, entre otros.

En las últimas dos décadas la mortalidad ha disminuido debido a los avances en los cuidados de soporte para el paciente críticamente enfermo.

## **Hipoperfusión Tisular.**

### **Definición y Fisiopatología (hipotensión – hipoperfusión tisular – disfunción orgánica).**

Durante la fase inicial del estado de choque, los mecanismos compensadores (simpáticos: vasoconstricción) se activan con la finalidad de preservar la perfusión de órganos vitales a expensas de tejidos periféricos (órganos no vitales). Las variaciones (redistribución) del flujo sanguíneo en esta fase tienen un patrón de respuesta similar en la piel, tejido celular subcutáneo, músculo y lecho vascular gastrointestinal; estos tejidos tienen una alta sensibilidad para detectar hipoperfusión tisular oculta durante la fase compensada del estado de choque. Si bien estos órganos son funcional y metabólicamente diferentes, a nivel circulatorio funcional son muy similares; el flujo sanguíneo de estos órganos está influenciado fuertemente por mecanismos vasoconstrictores simpáticos; por el contrario, el flujo sanguíneo en el corazón, cerebro y riñones; muestran un alto grado de autorregulación con pobre control simpático <sup>(15)</sup>.

La hipoperfusión tisular (hipoxia tisular) es el disparador clave para disfunción orgánica.

Hasta la fecha, no hay un solo “gold standard” para evaluar la hipoxia celular (metabolismo anaerobio). Entre las modalidades investigadas disponibles para valorar la microcirculación, existen indicadores tanto indirectos como técnicas directas, aun así ninguno de estos métodos es reconocido como seguro ni como objetivo. Muchos predictores de perfusión global (macro y microcirculación) se han descrito los cuales debemos identificar, medir e interpretar, con sus metas, entre los cuales destacan<sup>(5, 6)</sup>:

- Lactato sérico <2mEq/L
- Diferencia arterio-venosa de dióxido de carbono (Da-v CO<sub>2</sub>)
- Lactato
- Saturación venosa de oxígeno
- Derivados de la Oximetría de Pulso (Índice de Perfusión – IP)

Estos parámetros pueden tener implicaciones para el tratamiento de pacientes críticamente enfermos con perfusión periférica persistentemente anormal, requiriendo así establecer diagnósticos tempranos y tratamiento específicos.

El objetivo del estudio fue Evaluar el Valor Pronóstico de los Indicadores de Perfusión Tisular como Predictores de Sobrevida en Pacientes con Sepsis Grave y Choque Séptico Ingresados a la Terapia Intensiva.



## **Material y Métodos**

### ***Diseño del Estudio y Escenario.***

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, analítico en la unidad de terapia intensiva del hospital central sur de alta especialidad en el periodo comprendido del 1 de abril al 30 de junio de 2015.

### ***Criterios de Inclusión y Exclusión.***

Los criterios de inclusión fueron paciente mayores de 18 años y con diagnóstico de sepsis grave o choque séptico de acuerdo a la definición utilizada en la campaña de *sobreviviendo a la sepsis* de 2012.

Se excluyeron a todos aquellos pacientes fallecidos antes de las 24 horas. Además de eliminarse a aquellos a los que no se le pudo dar seguimiento a los 28 días.

## **Análisis estadístico**

### **Estadística descriptiva**

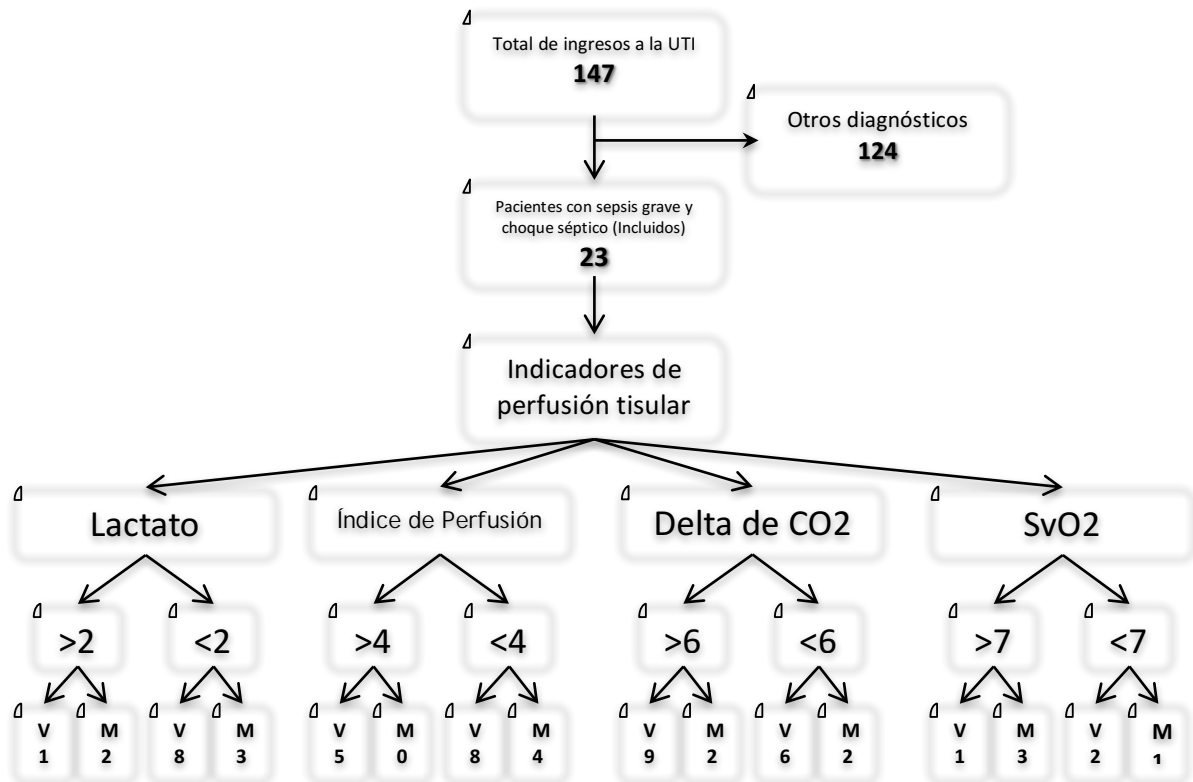
Se utilizó el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v22; se realizó estadística descriptiva en la cual se utilizaron media  $\pm$  DE para variables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas. Se realizó comparación entre grupos con prueba Chi cuadrada para variables categóricas y T de Student para variables ordinales. Para determinar la asociación entre los indicadores de perfusión con variables demográficas, comorbilidades y los desenlaces se realizó análisis de regresión logística univariado y multivariado; incluimos los parámetros que fueron asociados significativamente con el desenlace en un modelo de regresión logística multivariado con el objetivo de identificar las variables independientes que se asociaron significativamente con el desenlace.

## Estadística Inferencial

Se generó una curva ROC (Característica Operativa del Receptor) para evaluar la precisión del indicador de perfusión tisular sobre la mortalidad.

## Resultados

En el periodo de estudio ingresaron a la UTI 147 pacientes, de los cuales se excluyeron 124 pacientes; para el análisis final quedaron 23 pacientes (Flujograma).



## **Características basales**

De los 23 pacientes, 11 fueron mujeres y 12 fueron hombres, la edad promedio fue de 71 años, con un mínimo de 38 años y un máximo de 88 años, con una desviación estándar de 18.23; en cuanto a los datos antropométricos, la talla promedio fue de 1.66 m, con un mínimo de 1.50 m y un máximo de 1.90 m; el peso promedio fue de 71.78 Kg, con un mínimo de 45 Kg, y un máximo de 100 Kg; el IMC promedio fue de 25.97, con un mínimo de 16.53 y un máximo de 33.69.

En cuanto a comorbilidades; 4 pacientes (17.4%) tenían diabetes, 4 (17.4%) neoplasias, 2 (8.7%) hepatopatía, y 15 (13.0%) insuficiencia renal crónica, y 7 (30.4%) padecían 3 o más de las descritas. En cuanto a los diagnósticos de ingreso agrupamos a los pacientes en dos grupos de los cuales 12 pacientes (52.2%) fueron sépticos graves y 11 (47.8%) fueron categorizados como choque séptico. El estado de gravedad evaluado por la escala de APACHE II reportó un valor promedio de 26.4, con un mínimo de 9 y un máximo de 43. Éstos y el resto de los datos al ingreso del paciente se muestran en la tabla de características basales (*Tabla 1*).

Tabla 1

Variables Antropométricas, Demográficas y Comorbilidades	
Género	
• Hombres	12
• Mujeres	11
Edad (años)	71 (38 - 88)
Peso (kg)	71.78 (45 - 100)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25.97 (16.53 - 33.69)
Comorbilidades	
• DM	4
• Neoplasia	4
• Enfermedad Renal Crónica	3
• 2 o más de las indicadas	2
• 3 o más de las indicadas	8

### Estadística inferencial

En la estadística inferencial para hacer la comparación entre grupos se realizó la prueba de Kolmorov Smirnoff encontrándose una distribución normal, posterior a lo cual se realizó prueba T de Student con la finalidad de hacer la comparación de medias entre vivos y muertos, encontrándose que los pacientes que tuvieron mayor mortalidad fueron los pacientes más añosos y aquellos que tuvieron un número mayor de días de ventilación mecánica mostrando un valor de  $p$  de 0.11 y de 0.10 respectivamente, tal y como se puede observar en la *Tabla 2*.

Tabla 2.

	Vivos	Muertos	p valor
Edad (años)	68	78	.011
Peso (Kg)	74	67	.291
Talla (mts)	1.66	1.62	.926
IMC	26.63	25.60	.719
Índice de Perfusión	3.47	1.47	.356
Delta CO2	7.42	5.50	.129
SvO2	75.46	78.75	.636
Lactato	2.96	3.0	.481
APACHE II	24.94	31.40	.917
Días en UTI	4.94	16.20	.072
Días de VM	2.33	14.25	.010

Para la evaluación de los dato se realizó la prueba de *Chi Cuadrada* sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que sobrevivieron y los muertos como lo demuestra la *Tabla 3*.

Tabla 3

	Vivos	Muertos	p valor
Procedencia	7	1	.187
• Urgencias	6	4	
• Hospitalización	4	0	
• Quirófano			
Diagnóstico de Ingreso	10	2	.457
• Sepsis Grave	7	3	
• Choque Séptico			
Sitio de Infección	4	1	.428
• Pulmonar	8	1	
• Abdominal	2	2	
• Urinario	1	1	
• Tejidos blandos	2	0	
• Sistema Nervioso			
Ven. Mecánica	13	4	.869
• Si	4	1	
• No			
LRA	10	4	.387
• Si	7	1	
• No			

Se realizó regresión logística con la finalidad de evaluar si alguna de las variables tanto cuantitativas como cualitativas eran predictores de mortalidad, encontrándose que las únicas dos variables con significancia estadística fueron los días de estancia en la terapia intensiva y los días de ventilación mecánica, estableciendo pues una correlación la cual define que aquellos pacientes con mayor tiempo de estancia en la unidad de terapia intensiva y con mayor días de ventilación mecánica murieron en mayor porcentaje.

En cuanto a las variables de perfusión tisular no se encontraron diferencias estadísticamente significativas como predictores de mortalidad en nuestra población de estudio. Como se muestra en la siguiente tabla.

**Tabla 4.**

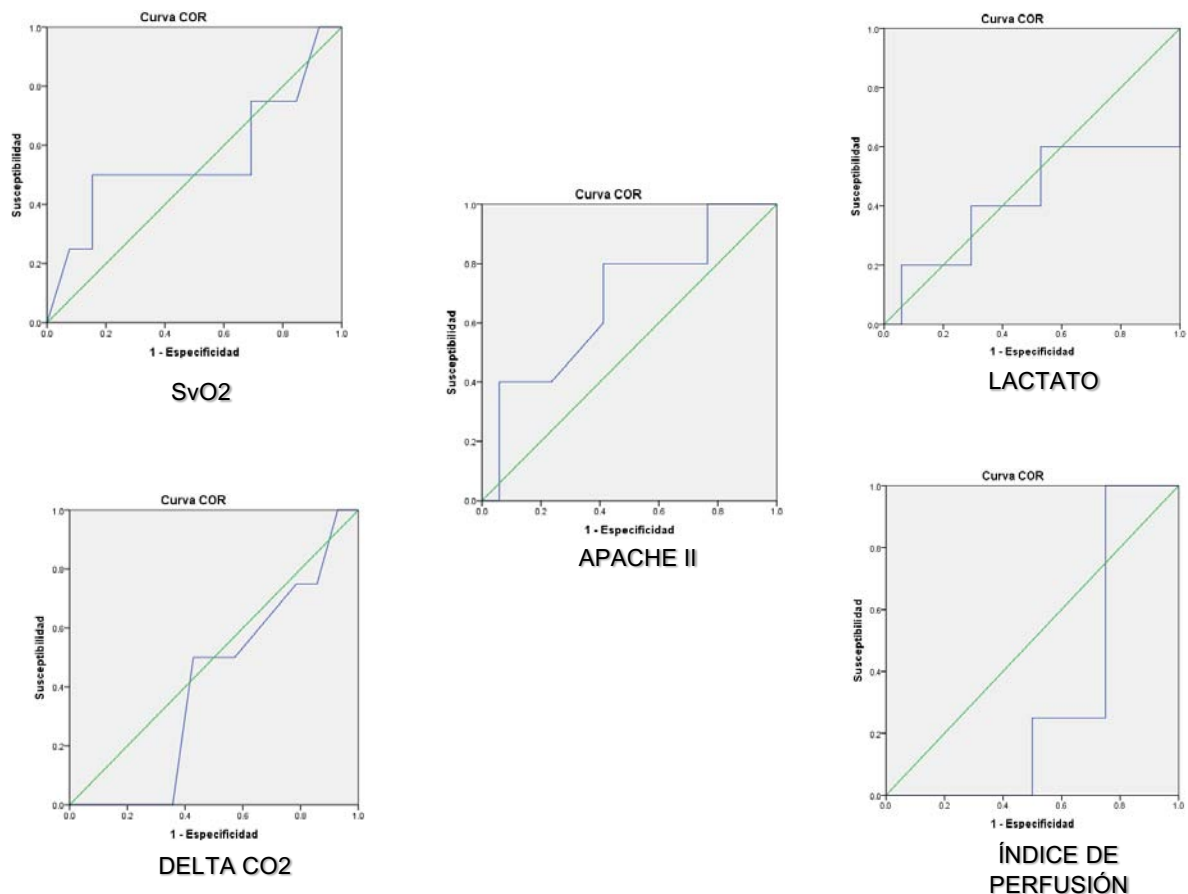
Paso 0	Variables	Puntuación	gl	Sig.
	Peso	2.421	1	.120
	Talla	1.831	1	.176
	IMC	2.874	1	.090
	Comorbilidades	1.757	5	.882
	Comorbilidades(1)	.413	1	.521
	Comorbilidades(2)	.076	1	.782
	Comorbilidades(3)	.637	1	.425
	Comorbilidades(4)	.413	1	.521
	Comorbilidades(5)	.076	1	.782
	Procedencia	.917	2	.632
	Procedencia(1)	.244	1	.621
	Procedencia(2)	.749	1	.387
	Diagnóstico(1)	2.357	1	.125
	Foco	1.757	4	.780
	Foco(1)	.076	1	.782
	Foco(2)	.076	1	.782
	Foco(3)	.637	1	.425
	Foco(4)	.413	1	.521
	ÍndicePerfusión	1.019	1	.313
	DeltaCO2	.712	1	.399
	SvCO2	1.112	1	.292
	Lactato	.237	1	.626
	APACHE	3.148	1	.076
	EstanciaUTI	4.498	1	.034
	DíasVentilación	5.891	1	.015
	LesiónRenal(1)	2.357	1	.125

Mediante el análisis de las curvas ROC se observó que los marcadores de perfusión tisular tuvieron mala precisión en la predicción de muerto a los 28 días en nuestra población estudiada. El único marcador que tuvo precisión regular fue la score de APACHE II, mostrando valores abajo mostrados (Tabla 5 y Figura 1).

Tabla 5

Variable	p valor
APACHE II	.676
Lactato	.424
Delta CO2	.411
SvO2	.558
IP	.313

Figura 5





## **Discusión**

Es sin duda el compromiso de la perfusión tisular el principal componente involucrado en el empeoramiento del pronóstico en los pacientes con patologías agudas, principalmente de los involucrados en la unidad de cuidados intensivos. Es por este mismo motivo que durante décadas se ha intentado medir de alguna forma el compromiso microvascular que un paciente puede desarrollar durante su proceso crítico, sin lograrse hasta el día de hoy correlacionar la medición con el valor pronóstico de dichos parámetros para determinar la mortalidad y morbilidad del daño en la microcirculación.

Sin embargo, y a pesar de esto, en la unidad de cuidados críticos el monitoreo de la perfusión tisular continua siendo piedra angular para el manejo y seguimiento de los pacientes, así como para la institución de protocolos terapéuticos los cuales impacten de manera específica en la mejoría del pronóstico. Al ser una herramienta de bajo costo, sencilla y accesible, puede ser de gran utilidad para discriminar pacientes con mayor probabilidad de muerte de una manera precoz, y así, enfocar el tratamiento de una manera adecuada y agresiva.

Al momento del estudio no existe un análisis de comparación entre los distintos métodos de medición de la perfusión tisular, lo cual ha llevado a desarrollar este proyecto de estudio y realizar la comparación de los distintos indicadores de perfusión tisular disponibles en nuestra unidad con el fin de generar un estándar de referencia para la medición de tan importante parámetro y a partir de estos resultados poder establecer guías de manejo y provocar un impacto en la morbimortalidad del paciente.

## **Conclusión**

No se logró determinar una relación estadísticamente significativa entre los marcadores de perfusión tisular, sin embargo nuestra población de estudio fue un grupo pequeño de pacientes lo cual pudo haber determinado la carencia de relación entre mortalidad y sobrevivencia en nuestros resultados. Sin embargo los indicadores de perfusión tisular han mostrado utilidad en la detección del metabolismo anaerobio y con ello la predicción de mortalidad.

Se requieren de muestras más grandes para poder demostrar la hipótesis.

## Referencias bibliográficas

1. Balestra GM, Legrand M, Ince C. Microcirculation and mitochondria in sepsis: getting out of breath. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 184-90.
2. Asha Tyagi, Ashok Kumar Sethi, Gautam Girotra, Medha Mohta, The Microcirculation in Sepsis, *Indian Journal of Anaesthesia* 2009; 53 (3):281-293.
3. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care* 2007; 11: R101.
4. Schlichting D, McCollam JS. Recognizing and managing severe sepsis: a common and deadly threat. *South Med J* 2007; 100: 594-600.
5. Gómez A, Montenegro G, Gómez H, León A. *Perfusión tisular: Evidencia médica y estrategia clínica*: Distribuna Editorial; 2010.
6. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, et al. Central venous - arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive care medicine*. 2005; 31(6):818-22.
7. De Backer D. Lactic acidosis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 699-702.
8. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock*: 2008. *Intensive Care*.
9. Chierego M, Verdant C, De Backer D. Microcirculatory alterations in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 199-205.
10. Marik PE, Bankov A. Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 818-22.
11. Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med* 1999; 5: 1209-12.
12. Pinsky MR, Payen D. Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care* 2005;9(6): 566–72.
13. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med* 2007; 33(6):970–7.

14. Brian Casserly, MDa, Richard Read, MDb, Mitchell, M. Levy, MDb, Hemodynamic Monitoring in Sepsis, Crit Care Clin 25 (2009) 803–823.
15. Lima A; Bakker J. Clinical monitoring of peripheral perfusion: there is more to learn. Crit Care 2014; 18:113.
16. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring - a consensus of 16, Jean-Louis Vincent, Andrew Rhodes, Azriel Perel, et al, Critical Care 2011, 15:229.
17. Hemodynamic Evaluation and Monitoring in the ICU, Michael R. Pinsky, MD, CHEST, 132, 6, 2007.

## ANEXOS

### **Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, definido de la siguiente manera según las Guías de Sobreviviendo a la Sepsis**

#### **Variables Generales**

- Fiebre ( $>38.3^{\circ}\text{C}$ )
- Hipotermia ( $<36^{\circ}\text{C}$ )
- FC  $>90'$ , o más de dos DE por encima del valor normal según la edad.
- Taquipnea
- Estado mental alterado
- Edema importante o equilibrio positivo de fluidos ( $>20\text{mL/Kg}$  durante más de 24 horas).
- Hiperglucemia (glucosa en plasma  $>140\text{mg/dL}$ ) en ausencia de diabetes.

#### **Variables Inflamatorias**

- Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos  $> 12,000 \text{ uL}^{-1}$ )
- Leucopenia (recuento de glóbulos blancos  $< 4,000 \text{ uL}^{-1}$ )
- Recuentos de glóbulos blancos normal con más de 10% de formas inmaduras.
- Proteína C reactiva en plasma superior a 2 DE por encima del valor normal.
- Procalcitonina en plasma superior a 2 DE por encima del valor normal

#### **Variables hemodinámicas**

- Presión arterial sistólica (PAS)  $< 90\text{mmHg}$ , PAM  $<70\text{mmHg}$  o una disminución de la PAS  $> 40\text{mmHg}$  en adultos o inferior de 2 DE por debajo de lo normal según la edad).

#### **Variables de disfunción orgánica**

- Hipoxemia arterial ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )
- Oliguria aguda (diuresis  $<0.5 \text{ ml/kg/h}$  durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos)
- Aumento de creatinina  $> 0.5 \text{ mg/dL}$
- Anomalías en la coagulación (INR  $> 1,5$  o Ttp  $> 60 \text{ s}$ )
- Íleo (ausencia de borborigmos)
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas  $< 100,000 \text{ uL}^{-1}$ )
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma  $> 4 \text{ mg/dL}$ )

#### **Variables de perfusión tisular**

- Hiperlactatemia ( $> 1\text{mmol/L}$ )
- Reducción del llenado capilar o moteado

## Sepsis, definido de la siguiente manera según las Guías de Sobrevivir a la Sepsis

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más sitio de infección sospechado y/o detectado.

### CONJUNTOS DE RECOMENDACIONES DE LA CAMPAÑA PARA SOBREVIVIR A LA SEPSIS

#### PASOS QUE HAN DE REALIZARSE EN UN PLAZO DE 3 HORAS:

1. Medir el nivel de lactato
2. Extraer hemocultivos antes de administrar antibióticos
3. Administrar antibióticos de amplio espectro
4. Administrar 30 ml/kg de cristaloides para hipotensión o  $\geq 4$  mmol/l de lactato

#### PASOS QUE HAN DE REALIZARSE EN UN PLAZO DE 6 HORAS:

5. Aplicar vasopresores (para hipotensión que no responde a la reanimación inicial con fluidos) para mantener una presión arterial media (PAM)  $\geq 65$  mm Hg
6. En caso de hipotensión arterial persistente a pesar de la reanimación de volumen (choque septicémico) o 4 mmol/l (36 mg/dl) de lactato inicial:
  - a. Medir la presión venosa central (PVC)\*
  - b. Medir la saturación de oxígeno venosa central (ScvO<sub>2</sub>)\*
7. Volver a medir el lactato si inicialmente era elevado\*

\*Los objetivos de la reanimación cuantitativa incluidos en las recomendaciones se corresponden con una PVC  $\geq 8$  mm Hg, ScvO<sub>2</sub>  $\geq 70\%$  y normalización del lactato.

RECOMENDACIONES: PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA REANIMACIÓN INICIAL E INFECCIÓN
<b>A. Reanimación inicial</b>
1. La reanimación protocolizada y cuantitativa de pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis (definida como hipotensión que persiste después de sobrecarga líquida inicial o concentración de lactato en sangre $\geq 4$ mmol/L). Objetivos durante las primeras 6 h de reanimación:
a) Presión venosa central (PVC) 8–12 mm Hg
b) Presión arterial media (PAM) $\geq 65$ mm Hg
c) Diuresis $\geq 0,5$ mL/kg/h
d) Saturación de oxígeno venosa central (vena cava superior) o saturación de oxígeno venosa mixta de 70% o 65%, respectivamente (grado 1C).
2. En pacientes con niveles elevados de lactato con reanimación destinada a normalizar el lactato (grado 2C).
<b>B. Detección sistémica de sepsis y mejora del rendimiento</b>
1. Detección rutinaria de pacientes gravemente enfermos y posiblemente infectados en busca de sepsis grave para permitir la aplicación precoz del tratamiento de sepsis (grado 1C).
2. Esfuerzos para mejorar el desempeño en sepsis grave (UG) en contextos hospitalarios.
<b>C. Diagnóstico</b>
1. Cultivos clínicamente apropiados antes del tratamiento antibiótico si no se causan retrasos ( $> 45$ min) en el comienzo de la administración antibiótica (grado 1C). Al menos dos conjuntos de hemocultivos (en frascos aerobios y anaerobios) antes del tratamiento antibiótico, con al menos uno recogido por vía percutánea y otro recogido a través de cada dispositivo de acceso vascular, a menos que el dispositivo se haya insertado recientemente ( $<48$ horas) (grado 1C).
2. Uso del ensayo 1,3 beta-D-glucano (grado 2B), ensayos de anticuerpos manano y antimano (2C), si se encuentran disponibles, y la candidiasis invasiva en el diagnóstico diferencial como causa de la infección.
3. Estudios de imágenes realizados con urgencia para constatar el posible foco de la infección (UG).
<b>D. Tratamiento antibiótico</b>
1. La administración de antibióticos intravenosos efectivos dentro de la primera hora después del reconocimiento de choque septicémico (grado 1B) y sepsis severa sin choque septicémico (grado 1C) debería ser el objetivo del tratamiento.

2a. El tratamiento antiinfección empírico inicial incluya uno o más fármacos que han demostrado actividad contra todos los patógenos probables (bacteriano y/o fúngico o vírico) y que penetran, en concentraciones adecuadas, en los tejidos que se supone son la fuente de sepsis (grado 1B).
2b. El régimen antimicrobiana debe volver a evaluarse diariamente con miras a una posible reducción (grado 1B).
3. El uso de niveles bajos de procalcitonina o biomarcadores similares para asistir al médico en la interrupción de antibióticos empíricos en pacientes que parecen ser septicémicos, pero que no tienen evidencia posterior de infección (grado 2C).
4a. Tratamiento empírico combinado para pacientes neutropénicos con sepsis grave (grado 2B) y para pacientes con patógenos bacterianos difíciles de tratar y resistentes a varios fármacos, como <i>Acinetobacter</i> y <i>Pseudomonas</i> spp (grado 2B). Para los pacientes seleccionados con infecciones severas asociadas con insuficiencia respiratoria y choque septicémico, la politerapia con un espectro extendido de betalactámicos y un aminoglucósido o fluoroquinolona se sugiere para bacteriemia de <i>P. aeruginosa</i> (grado 2B). De modo similar, una combinación más compleja de betalactámicos y un macrólido se sugiere para pacientes con choque septicémico de infecciones septicémicas de <i>Streptococcus pneumoniae</i> (grado 2B).
4b. El tratamiento de combinación empírica no debe administrarse durante un período superior a 3–5 días. La reducción de la dosis al tratamiento más apropiado de agente individual debe realizarse tan pronto como se conozca el perfil de sensibilidad (grado 2B).
5. La duración del tratamiento normalmente es de 7 a 10 días si está clínicamente indicado; las tandas más largas pueden ser apropiadas en pacientes que tienen una respuesta clínica lenta, focos de infección no drenados, bacteriemia con <i>S. aureus</i> ; algunas infecciones fúngicas y víricas, o deficiencias inmunitarias; incluida la neutropenia (grado 2C).
6. El tratamiento antivírico se inicie tan pronto como sea posible en pacientes con sepsis grave o choque septicémico de origen vírico (grado 2C).
7. Los agentes antimicrobianos no se deben utilizar en pacientes con estados inflamatorios graves en los que se determinó causa no infecciosa (UG).
<b>E. Control de fuente</b>
1. El diagnóstico anatómico específico de infección que requiera consideración sobre el control de una fuente emergente, se busque y diagnostique o se excluya tan pronto como sea posible, y que se realice una intervención para el control de fuente dentro de las primeras 12 horas desde el diagnóstico, de ser posible (grado 1C).
2. Cuando se identifique necrosis peripancreática infectada como una posible fuente de infección, la intervención definitiva debería posponerse hasta que los tejidos viables y no viables estén bien demarcados (grado 2B).
3. Cuando se requiere control de fuente en un paciente septicémico severo, se debe utilizar la intervención efectiva asociada con el menor traumatismo fisiológico (por ej., drenaje percutáneo en lugar de quirúrgico para un absceso) (UG).
4. Si los dispositivos de acceso intravascular son una posible fuente de sepsis severa o choque septicémico, deberían extraerse de inmediato después de que se hayan establecido otros accesos vasculares (UG).
<b>F. Prevención de infección</b>
1a. La descontaminación oral selectiva y la descontaminación digestiva selectiva deben presentarse e investigarse como métodos para reducir la incidencia de neumonía asociada al respirador; esta medida de control de infección puede establecerse en entornos de asistencia sanitaria y en regiones donde esta metodología resulte ser efectiva (grado 2B).
1b. El gluconato de clorhexidina oral (chlorhexidine gluconate, CHG) sea utilizado como forma de descontaminación orofaríngea para reducir el riesgo de VAP en pacientes de UCI con sepsis severa (grado 2B).
<b>RECOMENDACIONES: ASISTENCIA HEMODINÁMICA Y TRATAMIENTO AUXILIAR</b>
<b>G. Tratamiento con fluidos para sepsis grave</b>
1. Cristaloides como la opción inicial de fluidos en la reanimación de sepsis severa y choque septicémico (grado 1B).
2. Evitar el uso de hidroxietilalmidón para la reanimación con fluidos de sepsis severa y choque septicémico (grado 1B).
3. Albúmina en la reanimación con fluidos de sepsis severa y choque septicémico cuando los pacientes requieren cantidades importantes de cristaloides (grado 2C).
4. Sobrecarga líquida inicial en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis con sospecha de hipovolemia para alcanzar un mínimo de 30 ml/kg de cristaloides (una porción de esto puede ser un equivalente de albúmina). En algunos pacientes, pueden ser necesarias una administración más rápida y cantidades mayores de fluidos (grado 1C).
5. La técnica de sobrecarga líquida debe aplicarse donde se continúe con la administración de fluidos, siempre que exista una mejora hemodinámica basada en variables dinámicas (por ej., cambio en la tensión diferencial o variación en el volumen sistólico) o estáticas (por ej., presión arterial o frecuencia cardíaca) (UG).
<b>H. Vasopresores</b>
1. Tratamiento con vasopresores al inicio para lograr un objetivo de presión arterial media (PAM) de 65 mm Hg (grado 1C).
2. Norepinefrina como vasopresor de primera elección (grado 1B).
3. Epinefrina (añadida a la norepinefrina o como posible sustituto de esta) cuando se necesita otro agente para mantener una presión arterial adecuada (grado 2B).
4. Se pueden añadir 0,03 U/min de vasopresina a norepinefrina (NE) con el intento de aumentar la PAM o disminuir la dosis de NE (UG).

5. La vasopresina de baja dosis no se recomienda como vasopresor inicial único para el tratamiento de hipotensión inducida por sepsis y las dosis de vasopresina más altas que 0,03-0,04 U/min deben reservarse para tratamientos de rescate (fracaso al tratar de lograr una PAM adecuada con otros agentes vasopresores) (UG).
6. Dopamina como agente vasopresor alternativo a norepinefrina solo en pacientes sumamente seleccionados (por ej., pacientes con riesgo bajo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa) (grado 2C).
7. No se recomienda fenilefrina en el tratamiento de choque septicémico excepto en las siguientes circunstancias: (a) norepinefrina asociada con arritmias graves, (b) gasto cardíaco alto y presión arterial continuamente baja, o (c) como tratamiento de rescate cuando la combinación de fármacos inotrópicos/vasopresores y vasopresina de baja dosis no logra el objetivo PAM (grado 1C).
8. No utilizar dopamina de baja dosis para protección renal (grado 1A).
9. Todos los pacientes que requieren vasopresores deben tener un catéter arterial colocado tan pronto como sea posible si se dispone de recursos (UG).
<b>I. Tratamiento con inotrópicos</b>
1. Se debe administrar o incorporar un tratamiento de prueba con perfusión de dobutamina de hasta 20 µg/kg/min al vasopresor (si se usa) en presencia de: (a) disfunción miocárdica, como lo indican las presiones cardíacas de llenado elevadas y bajo gasto cardíaco, o (b) signos continuos de hipoperfusión, a pesar de lograr un volumen intravascular adecuado y PAM adecuada (grado 1C).
2. Evitar el uso de una estrategia para aumentar el índice cardíaco a los niveles supernormales predeterminados (grado 1B).
<b>J. Corticosteroides</b>
1. No utilizar hidrocortisona intravenosa como tratamiento de pacientes adultos con choque septicémico si la reanimación con fluidos adecuada y el tratamiento con vasopresores son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica (véanse los objetivos para Reanimación inicial). De no poder lograr este objetivo, sugerimos solo hidrocortisona intravenosa en una dosis de 200 mg por día (grado 2C).
2. No utilizar la prueba de estimulación ACTH para identificar el subconjunto de adultos con choque septicémico que deberían recibir hidrocortisona (grado 2B).
3. En los pacientes tratados, se ajusta la dosis de hidrocortisona cuando ya no se necesitan los vasopresores (grado 2D).
4. No administrar los corticosteroides para el tratamiento de sepsis en ausencia de choque (grado 1D).
5. Cuando se administre hidrocortisona, utilizar flujo continuo (grado 2D).
<b>Recomendaciones: Otros Tratamientos Complementarios De Sepsis Grave</b>
<b>K. Administración de hemoderivados</b>
1. Una vez que se resolvió la hipoperfusión tisular y en ausencia de circunstancias atenuantes, tales como isquemia miocárdica, hipoxemia grave, hemorragia aguda o arteriopatía coronaria isquémica, recomendamos que la transfusión de eritrocitos se lleve a cabo cuando la concentración de hemoglobina disminuya a < 7,0 g/dl para lograr un objetivo de concentración de hemoglobina de 7,0 a 9,0 g/dl en adultos (grado 1B).
2. No utilizar eritropoyetina como tratamiento específico de anemia asociada con sepsis grave (grado 1B).
3. No utilizar el plasma fresco congelado para corregir las anomalías de coagulación en las pruebas de laboratorio en ausencia de hemorragia o procedimientos invasivos planificados (grado 2D).
4. No utilizar antitrombina para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico (grado 1B).
5. En pacientes con sepsis grave, administrar de manera preventiva plaquetas cuando los recuentos sean <10 000/mm <sup>3</sup> (10 x 10 <sup>9</sup> /l) en ausencia de hemorragia aparente. Sugerimos la transfusión de plaquetas a modo de prevención cuando los recuentos sean < 20 000/mm <sup>3</sup> (20 x 10 <sup>9</sup> /L) si el paciente presenta un riesgo significativo de hemorragia. Se recomiendan recuentos plaquetarios más elevados (≥50 000/mm <sup>3</sup> [50 x 10 <sup>9</sup> /L]) para la hemorragia activa, la cirugía o los procedimientos invasivos (grado 2D).
<b>L. Inmunoglobulinas</b>
1. No utilizar inmunoglobulinas intravenosas en pacientes adultos con sepsis grave o choque septicémico (grado 2B).
<b>M. Selenio</b>
1. No utilizar selenio intravenoso para el tratamiento de sepsis grave (grado 2C).
<b>N. Antecedentes de recomendaciones en cuanto al uso de proteína C activada recombinante (rhAPC)</b>
Se proporciona el historial de la evolución de las recomendaciones SSC en cuanto a rhAPC (ya no está disponible).
<b>O. Ventilación mecánica de síndrome de dificultad respiratoria aguda inducido por sepsis (ARDS)</b>
1. Objetivo de volumen corriente de 6 ml/kg en el peso corporal predicho en pacientes con ARDS inducido por sepsis (grado 1A vs. 12 ml/kg).
2. Presiones estables medidas en pacientes con ARDS y objetivo inicial de límite superior para las presiones estables en un pulmón inflado de manera pasiva de ≤30 cm H <sub>2</sub> O (grado 1B).
3. La presión espiratoria final positiva (PEEP) debe aplicarse para evitar colapso alveolar en espiración final (atelectrauma) (grado 1B).
4. Estrategias basadas en niveles más altos antes que más bajos de PEEP para pacientes con ARDS de moderado a grave inducido por sepsis (grado 2C).
5. Utilizar maniobras de inclusión en pacientes con sepsis e hipoxemia resistente grave (grado 2C).
6. Utilizar decúbito prono en ARDS inducido por sepsis en pacientes con Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> cociente ≤ 100 mm Hg en centros que tienen experiencia con estas prácticas (grado 2B).



7. Los pacientes con sepsis mecánicamente ventilados deben mantenerse con el respaldo de la cama elevado 30-45 grados para limitar el riesgo de aspiración y para prevenir el desarrollo de neumonía asociada al respirador (grado 1B).
8. La ventilación no invasiva con mascarilla (NIV) se utiliza en la minoría de pacientes con ARDS inducido por sepsis en los que los beneficios de NIV se han estudiado detenidamente y cuando se considera que estos sopesan los riesgos (grado 2B).
9. Un protocolo de desconexión debe estar disponible y los pacientes mecánicamente ventilados con sepsis grave deben someterse a ensayos de respiración espontánea para evaluar la capacidad de interrumpir la ventilación mecánica cuando se cumplan los siguientes criterios: a) si se puede aumentar; b) hemodinámicamente estable (sin agentes vasopresores); c) si no existen condiciones nuevas posiblemente graves; d) requisitos de presión espiratoria final y de ventilación baja; y e) requisitos bajos de $F_{iO_2}$ que pueden proporcionarse de manera segura con una mascarilla o cánula nasal. Si el ensayo de respiración espontánea tiene éxito, se debe considerar la extubación (grado 1A).
10. Evitar el uso rutinario del catéter en la arteria pulmonar para los pacientes con ARDS inducido por sepsis (grado 1A).
11. Una estrategia de fluidos más conservadora que liberal para los pacientes con ARDS inducido por sepsis establecido que no tengan evidencia de hipoperfusión tisular (grado 1C).
12. En ausencia de indicaciones específicas como broncoespasmo, no utilizar $\beta$ -agonistas-2 para el tratamiento de ARDS inducido por sepsis (grado 1B).
<b>P. Sedación, analgésicos y bloqueo neuromuscular en sepsis</b>
1. Minimizar la sedación ya sea continua o intermitente en pacientes septicémicos mecánicamente ventilados, con el objetivo de lograr criterios de valoración de ajuste de dosis específicos (grado 1B).
2. Si es posible, los agentes de bloqueo neuromuscular (NMBA) deben evitarse en el paciente septicémico <i>sin</i> ARDS debido al riesgo de bloqueo neuromuscular prolongado después de la interrupción. Si se deben mantener los NMBA, deben utilizarse bolos intermitentes tal como se requiera o perfusión continua con la supervisión tren de cuatro de la profundidad del bloqueo (grado 1C).
<b>Recomendaciones: Otros Tratamientos Complementarios De Sepsis Grave</b>
3. Un tratamiento corto de NMBA de no más de 48 horas para pacientes <i>con</i> ARDS temprano inducido por sepsis y $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 150$ mm Hg (grado 2C).
<b>Q. Control de glucosa</b>
1. Un enfoque protocolarizado sobre el manejo de glucemia en pacientes de UCI con sepsis grave, que comienzan con la dosis de insulina cuando 2 niveles consecutivos de glucemia son $>180$ mg/dl. Este enfoque protocolarizado debe tener un objetivo de glucemia superior $\leq 180$ mg/dl en lugar de un objetivo superior de glucemia $\leq 110$ mg/dl (grado 1A).
2. Los valores de glucemia deben controlarse cada 1 o 2 horas hasta que los valores de glucosa y las tasas de perfusión de insulina sean estables y, a partir de ahí, cada 4 horas (grado 1C).
3. Los niveles de glucosa obtenidos con pruebas de puntos de atención de sangre capilar han de interpretarse con atención, ya que tales mediciones pueden no estimar con precisión la sangre arterial y los valores de glucosa plasmática (UG).
<b>R. Tratamiento de reemplazo renal</b>
1. Los tratamientos de reemplazo renal continuo y la hemodiálisis intermitente han de ser equivalentes en pacientes con sepsis grave e insuficiencia renal aguda (grado 2B).
2. Usar tratamientos continuos para facilitar el manejo de equilibrio con fluidos en pacientes septicémicos hemodinámicamente inestables (grado 2D).
<b>S. Tratamiento con bicarbonato</b>
1. Evitar el uso del tratamiento con bicarbonato de sodio con el fin de mejorar la hemodinámica o de reducir los requisitos de vasopresores en pacientes con lactecemia inducida por hipoperfusión con $pH \geq 7,15$ (grado 2B).
<b>T. Prevención de trombosis venosa profunda</b>
1. Los pacientes con sepsis grave deben recibir tratamientos diarios de prevención con fármacos para la tromboembolia venosa (VTE) (grado 1B). Esto debe lograrse con la administración diaria de heparina subcutánea de bajo peso molecular (LMWH) (grado 1B en comparación con heparina no fraccionada [UFH] dos veces al día y grado 2C en comparación con UFH administrada tres veces al día). Si la depuración de creatinina es $< 30$ ml/min, recomendamos el uso de dalteparina (grado 1A) o alguna otra forma de LMWH que posea un grado bajo de metabolismo renal (grado 2C) o UFH (grado 1A).
2. Los pacientes con sepsis grave deben recibir tratamiento con una combinación de tratamiento farmacológico y con dispositivos de compresión neumática intermitente cuando sea posible (grado 2C).
3. Los pacientes septicémicos que tengan una contraindicación sobre el uso de heparina (por ej., trombocitopenia, coagulopatía grave, hemorragia activa o hemorragia intracerebral reciente) no deben recibir el tratamiento de prevención con fármacos (grado 1B), pero sí el tratamiento mecánico preventivo, como las medias de compresión graduada o los dispositivos de compresión intermitente (grado 2C), a menos que estén contraindicados. Cuando el riesgo disminuya, sugerimos comenzar el tratamiento de prevención con fármacos (grado 2C).
<b>U. Prevención de úlcera gastroduodenal aguda</b>
1. La prevención de úlcera gastroduodenal aguda que utiliza bloqueante H2 o inhibidor de la bomba de protones debe aplicarse a los pacientes con sepsis grave/choque septicémico que tienen factores de riesgo de hemorragia (grado 1B).
2. Cuando se utilice la prevención de úlcera gastroduodenal aguda, usar inhibidores de la bomba de protones en lugar de H2RA (grado 2D).

3. Los pacientes sin factores de riesgo no reciben prevención (grado 2B).

**V. Nutrición**

1. Administrar alimentos orales o enterales (si es necesario), según se tolere, en lugar de ayunas completas o la administración solo de glucosa intravenosa dentro de las primeras 48 horas después del diagnóstico de sepsis grave/choque septicémico (grado 2C).

2. Evitar la alimentación calórica completa obligatoria en la primera semana; en su lugar, sugerimos la alimentación de dosis baja (por ej., hasta 500 Kcal por día), avanzando según se tolere (grado 2B).

3. Utilizar glucosa intravenosa y nutrición enteral en lugar de la nutrición parenteral total (TPN) sola o la nutrición parenteral en combinación con alimentación enteral durante los primeros 7 días después del diagnóstico de sepsis grave/choque septicémico (grado 2B).

4. Utilizar nutrición sin suplementos inmunomoduladores específicos en lugar de nutrición que proporcione suplementos inmunomoduladores específicos en pacientes con sepsis grave (grado 2C).

**W. Definición de los objetivos de atención**

1. Analizar los objetivos de atención y pronóstico con los pacientes y familiares (grado 1B).

2. Incorporar objetivos de atención en el tratamiento y en el programa de atención para fase terminal, utilizando los principios de cuidados paliativos cuando sea apropiado (grado 1B).

3. Abordar los objetivos de atención del paciente tan pronto como sea posible, a más tardar dentro de las 72 horas a partir del ingreso en la UCI (grado 2C).