

Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber...

Gómez-Gómez B¹, Sánchez-Luna JP¹, Pérez-Beltrán CF¹, Díaz-Greene EJ², Rodríguez-Weber FL³

Resumen

En el mundo, la prevalencia de sepsis es de más de 19 millones de casos por año, con mortalidad estimada de 30%. Los factores de riesgo identificados más frecuentemente son las enfermedades crónicas (VIH-SIDA, EPOC y neoplasias), así como la administración de agentes inmunosupresores. La población más susceptible de padecer estas complicaciones es la que se encuentra en los extremos de la vida. De los múltiples agentes patógenos, las bacterias son los microorganismos principalmente implicados en la aparición de la sepsis grave. Entre los focos infecciosos, en primer lugar está la neumonía, seguida de infecciones intraabdominales, de las vías urinarias e infecciones primarias del torrente sanguíneo. Se ha demostrado que el tratamiento temprano aumenta la supervivencia de manera significativa. Las intervenciones que deben realizarse incluyen: tratamiento antimicrobiano, resucitación hídrica, apoyo ventilatorio y tratamiento de soporte (profilaxis antitrombótica, control de la glucemia y profilaxis para evitar úlceras gástricas por estrés y nutrición, entre otras medidas).

PALABRAS CLAVE: choque séptico, sepsis.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):381-391.

Septic shock. What we knew and what we should know...

Gómez-Gómez B¹, Sánchez-Luna JP¹, Pérez-Beltrán CF¹, Díaz-Greene EJ², Rodríguez-Weber FL³

Abstract

Globally, the prevalence of sepsis is more than 19 million cases per year with an estimated mortality of 30%. The most frequently identified risk factors are chronic diseases (HIV-AIDS, COPD and neoplasms) and the use of immunosuppressive agents. The most susceptible population to develop these complications are the ones in babyhood or the elderly. Among the multiple pathogens, bacteria are considered the microorganisms primarily involved in the development of severe sepsis. Within the foci of infection, pneumonia is considered to be the most common, followed by intra-abdominal infections, urinary tract and primary bloodstream infections. It has been demonstrated that early treatment significantly improves survival. Interventions to be performed include antimicrobial therapy, fluid resuscitation, ventilatory support and supportive measures (antithrombotic prophylaxis, glycemic control and prophylaxis to prevent stress gastric ulcers and nutrition).

KEYWORDS: septic shock; sepsis

¹ Residente de Medicina Interna.

² Jefe del curso de Medicina Interna.

³ Profesor adjunto del curso de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

Recibido: 26 de octubre 2016

Aceptado: febrero 2017

Correspondencia

Dr. Federico Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Gómez-Gómez B, Sánchez-Luna JP, Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber... Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):381-391.

ANTECEDENTES

La sepsis grave y el choque séptico constituyen un importante problema de salud que resulta del daño inducido por la respuesta inmuno-lógica del huésped a una infección grave.¹ Se han realizado múltiples estudios clínicos con la finalidad de dilucidar cuál es manejo más apropiado o correcto para lograr un adecuado desenlace clínico. Actualmente contamos con guías de manejo terapéutico para estandarizar el tratamiento de los pacientes y poder tener metas claras a alcanzar; sin embargo, existen múltiples puntos de controversia acerca de cuál es el tratamiento óptimo o cuáles son las variables clínicas o paraclínicas más importantes para corregir. En los últimos años, se han propuesto modificaciones en el algoritmo del manejo del paciente con sepsis grave o choque séptico, y esto ha sido gracias al mejor entendimiento de la fisiopatología de esas entidades nosológicas.¹

En los próximos párrafos trataremos de explicar la fisiopatología de la sepsis, sepsis grave y choque séptico, establecer los puntos básicos del tratamiento del choque séptico y analizar para integrar a nuestra práctica cotidiana las nuevas recomendaciones y metas que se han establecido además de las guías.

Conceptos básicos

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se define por la presencia de al menos dos de las siguientes características: temperatura $>38.3^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca (FC) >90 latidos por minuto, taquipnea o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg, leucocitos $>12,000$ o $<4,000$ o $>10\%$ bandas.² La sepsis ocurre cuando el síndrome es concomitante con un foco infeccioso, ya sea probable o confirmado. La sepsis grave se define como sepsis más disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión (hiperlactatemia, oliguria, alteraciones en el estado mental). Finalmente, si

no se trata la condición subyacente que genera la infección, se puede evolucionar al estado de choque séptico, el cual se define como hipotensión secundaria a sepsis con presión arterial sistólica (TAS) <90 mmHg o disminución de >40 mmHg en relación con la presión arterial basal a pesar de resucitación hídrica.^{2,3}

Generalidades

Los factores de riesgo identificados con más frecuencia son las enfermedades crónicas, como VIH-SIDA, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad maligna; así como la administración de agentes inmunosupresores.¹

Entre los factores asociados con mal pronóstico están la alta carga infecciosa, los distintos factores de virulencia propios de cada microorganismo y la resistencia a los antibióticos.³ A lo largo de los años, se han reconocido factores de riesgo no modificables de sepsis grave o choque séptico. La población más susceptible de sufrir estas complicaciones infecciosas es la que se encuentra en los extremos de la vida. Además, se ha documentado mayor prevalencia en hombres, y con respecto al grupo étnico, las personas de raza negra son más afectadas.¹

Epidemiología

En Estados Unidos se tiene registro de que 2% de los pacientes hospitalizados anualmente (más de 750,000 pacientes-año) sufren sepsis grave,¹ y se tiene previsto que esta cifra aumente alrededor de 1.5% anual.³ De los individuos con sepsis grave hospitalizados por año, 70% necesitan ser tratados en la unidad de terapia intensiva (UTI), que constituye 10% de todos los ingresos a esa área. En el mundo, se calcula que la prevalencia de sepsis grave es de más de 19 millones de casos por año; sin embargo, es muy probable que esta cifra se encuentre por debajo de la cantidad real.²

La mortalidad estimada en los pacientes con sepsis es de 30%. Ésta se incrementa en adultos mayores hasta 40% y en pacientes con choque séptico alcanza 50%.¹

Causas

De los múltiples agentes patógenos, se sabe que las bacterias son los microorganismos principalmente implicados en la aparición de la sepsis grave. Entre éstas, la primera causa actualmente identificada son las bacterias grampositivas,^{2,3} a diferencia de los registros de hace más de 10 años, en los que predominaban las bacterias gramnegativas.¹ Los microorganismos grampositivos aislados más frecuentemente son *S. aureus* y *S. pneumoniae* y los gramnegativos más comunes son *E. coli*, *Klebsiella* spp y *Pseudomonas aeruginosa*.²

Entre los principales focos infecciosos a los que se ha atribuido la sepsis grave y choque séptico se encuentra, en primer lugar, la neumonía (aproximadamente la mitad de los casos registrados), seguida de infecciones intraabdominales, de las vías urinarias e infecciones primarias del torrente sanguíneo.^{1,2,4} Estos padecimientos representan mortalidad de 25% global y su costo aproximado es de 22,000 dólares por paciente.^{2,3} Los cultivos se encuentran dentro del algoritmo de estudio del paciente con sepsis grave o choque séptico; sin embargo, de los hemocultivos sólo es positivo un tercio de los casos, y poco más de un tercio de todos los cultivos realizados resultan negativos.²

Fisiopatología

La fisiopatología de los pacientes con sepsis grave o choque séptico no se ha dilucidado por completo; sin embargo, se conocen varios aspectos implicados que, en conjunto, justifican parcialmente el curso clínico de los pacientes. Estos aspectos son la respuesta del huésped a la infección, la inmunidad innata, las alteraciones

de la coagulación inducidas por sepsis, los mecanismos antiinflamatorios y de inmunosupresión endógenos y finalmente la disfunción orgánica que lleva a la muerte.²

La respuesta del huésped resulta compleja. Existe gran evidencia que sugiere que esa respuesta está influenciada por polimorfismos genéticos.^{2,3} En un intento por controlar la infección ocurre una respuesta inflamatoria importante que carece de especificidad, por lo que puede condicionar daño no sólo al agente causal, sino también a los tejidos. Además, existen mecanismos reguladores que disminuyen la respuesta inflamatoria cuya finalidad es delimitar el daño una vez eliminado el agente causal; sin embargo, este mecanismo antiinflamatorio endógeno facilita la generación de infecciones secundarias. Esta respuesta del hospedero dependerá de múltiples variables, como la carga de patógenos, así como su virulencia; el estado de salud del hospedero al momento de la infección, con lo cual se hace referencia a enfermedades coexistentes; y del grado de afectación de la infección en el organismo, que puede ser local, regional o sistémica.²

Además, la inmunidad innata juega un papel importante en la defensa del huésped y en la génesis de complicaciones derivadas de la infección. La respuesta innata actúa en los primeros minutos a horas tras el daño infeccioso.^{2,3} Su principal propósito es coordinar una respuesta defensiva mediante la interacción de la inmunidad humoral y celular.¹ Los patógenos interactúan con las células de defensa mediante múltiples receptores, de los cuales se han identificado cuatro clases: receptores *toll-like*, receptores de lecitina tipo C, receptores de ácido retinoico inductores del gen tipo 1 (*retinoic acid inducible gene 1-like*) y receptores unidos al nucleótido del dominio de oligomerización (*nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors*).^{2,3} Estos receptores reconocen diversas estructuras microbianas llamadas “patrones

moleculares asociados con patógenos" (lipopolisacáridos en gramnegativos y peptidoglucano y ácido lipoteicoico en grampositivos), con lo que se genera una regulación a la alza en la transcripción de genes inflamatorios² y en consecuencia aumenta la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 y NF κ B) por parte de las células mononucleares que inducen la destrucción microbiana a través de radicales libres de oxígeno.^{1,3} Por otro lado, esta cascada proinflamatoria aumenta la gluconeogénesis y causa fiebre, hipotensión, fuga capilar y depresión miocárdica que genera insuficiencia orgánica múltiple y posteriormente la muerte.³ Estos mismos receptores también detectan moléculas endógenas liberadas de las células dañadas, conocidas como "patrones moleculares asociados con daño", también conocidas como alarminas. Se ha observado que estas alarminas también son liberadas a la circulación posterior a alguna lesión estéril, como un traumatismo cerrado, por lo que se ha propuesto que la insuficiencia orgánica en la sepsis no difiere tanto de la producida en pacientes no infectados en estado crítico.²

Una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con sepsis son las alteraciones de la coagulación que ésta induce. Se conoce que los receptores de proteasa activada (RPA) constituyen el lazo entre la coagulación y la inflamación. Principalmente los RPA tipo 1 están implicados en la sepsis debido a que ejercen efecto citoprotector cuando son estimulados por la proteína C o bajas dosis de trombina;² sin embargo, cuando son expuestos a altas dosis de trombina o disminuye la concentración sérica de proteína C, ejercen un efecto nocivo en las células endoteliales, con lo que se libera factor tisular y éste desencadena la cascada de la coagulación.² Los patrones moleculares asociados con patógenos, sobre todo los lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas, inducen la expresión de factor tisular en las células mononucleares y endoteliales, lo cual favorece la conversión de

la protrombina en trombina, y esta última induce la producción de fibrina a partir de fibrinógeno. De forma simultánea, los mecanismos fibrinolíticos regulatorios se afectan cuando hay altas concentraciones de inhibidor del plasminógeno activado tipo 1, que evita la producción de plasmina a partir del plasminógeno. El resultado final es la generación y depósito de coágulos de fibrina en la microvasculatura que conducen a inadecuada perfusión tisular y finalmente a insuficiencia orgánica múltiple.¹ Las citocinas proinflamatorias (principalmente IL-1 e IL-6) promueven la expresión de factor tisular^{1,3} que activa el factor VII y la vía extrínseca de la coagulación, lo que lleva a la formación de trombina. La vía extrínseca está estimulada por el factor XI. Hay disminución de la antitrombina III y de las proteínas C y S, lo que conduce al consumo de factores de coagulación que se manifiesta como coagulación intravascular diseminada (CID), misma que aumenta el riesgo de sangrado; en pacientes sépticos se incrementa el riesgo de trombosis, ya que se forma fibrina a través de trombina y por lo tanto se crean microtrombos.^{2,3}

Con respecto a los mecanismos antiinflamatorios y de inmunosupresión existen múltiples aspectos que destacar. En cuanto a la inmunosupresión, se sabe que los pacientes con sepsis tienden a sufrir linfopenia, que se atribuye a apoptosis inducida en los linfocitos B y en CD4+.¹ Desde el enfoque de los mecanismos antiinflamatorios, la IL-10 puede generar que los fagocitos viren a un fenotipo antiinflamatorio que promueva la reparación tisular, con lo cual se reduciría la inflamación inducida previamente por los linfocitos T. También existen mecanismos neuronales que pueden inhibir la inflamación. Este mecanismo es llamado "reflejo neuroinflamatorio" y es llevado a cabo por el nervio vago. El daño causado por la inflamación es transmitido por fibras aferentes del nervio vago hasta llegar al tallo cerebral. Desde este punto, por vías eferentes se envía una señal hacia el nervio esplénico, el cual yace en el plexo celiaco, que

induce liberación de norepinefrina y acetilcolina por linfocitos T CD4+ del bazo. La acetilcolina se une a receptores colinérgicos $\alpha 7$ en los macrófagos, con lo cual se inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias.²

La disfunción orgánica es atribuible a diversos daños metabólicos, entre los cuales, la alteración de la oxigenación tisular o hipoxia secundaria a disminución del aporte de oxígeno juega un papel clave. Con base en lo anterior, cualquier circunstancia que altere el aporte de oxígeno favorecerá la hipoxia. Las principales causas en los pacientes con sepsis grave y choque séptico son la hipotensión arterial, la reducción de la deformabilidad de los eritrocitos y la trombosis microvascular. Esta falta de oxígeno a nivel tisular genera la producción de radicales libres, los cuales producen daño mitocondrial con liberación subsecuente de alarminas que activan a los neutrófilos y, en consecuencia, generan más inflamación.²

La disfunción orgánica aguda afecta principalmente a los sistemas respiratorio y cardiovascular. La afección respiratoria se distingue por el síndrome de dificultad respiratoria aguda, definido como hipoxemia con infiltrados bilaterales que no pueden ser atribuibles a insuficiencia cardíaca. El daño cardiovascular se manifiesta inicialmente por hipotensión o elevadas concentraciones séricas de lactato arterial. La afectación del sistema nervioso central se evidencia por obnubilación o delirio.²

La afectación multiorgánica inducida por la sepsis grave o el choque séptico es mayor en los sistemas respiratorio, cardiovascular y nervioso central, y en la función renal; sin embargo, existe una amplia gama de manifestaciones derivadas de la afectación de otros aparatos y sistemas. Entre estas manifestaciones destacan: íleo, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia, hipertransaminasemia, hiperglucemia,

disfunción adrenal, síndrome del eutiroideo enfermo, entre otras.²

Tratamiento

El tratamiento temprano aumenta la supervivencia de manera significativa. El tratamiento óptimo debe ser dinámico. Las intervenciones potenciales que dependen del tiempo de intervención han sido bien estudiadas: tratamiento antimicrobiano, resucitación dirigida a metas, ventilación mecánica invasiva y control de la glucemia. El tratamiento de soporte debe incluir siempre que se requiera: apoyo ventilatorio, profilaxis antitrombótica, profilaxis para evitar úlceras gástricas por estrés, nutrición, control glucémico y sedación.³⁻⁵

Es bien conocido que el daño primario es una infección y una de las piedras angulares del tratamiento es el control de la fuente y la administración de terapia empírica dirigida, y la recomendación es que se realice en la primera hora de establecer el diagnóstico.^{4,6} Los hemocultivos son positivos en 20 a 50%, según el centro. Siempre es recomendable obtener un hemocultivo antes de iniciar tratamiento antimicrobiano. La elección del mismo se realiza con base en: patógenos probables basados en síndromes clínicos y fuentes probables de infección, el sitio de adquisición del patógeno (comunidad vs hospital), resultados de muestras con tinción de Gram, patrones de resistencia locales, comorbilidades, alergias a fármacos y exposición previa a antibióticos. En casos específicos se recomienda considerar antifúngicos. La IDSA sugiere la administración empírica de azoles o equinocandinas (pacientes críticos –*C. glabrata*), control de la fuente, drenaje de abscesos, desviación, drenaje o incisión del tejido afectado y remoción de cuerpos extraños potencialmente infectados.^{2,3} Se ha demostrado a través de los años y de la administración rápida de la terapia antimicrobiana que la mortalidad ha disminuido

significativamente (de 80 a 20%); sin embargo, se sabe que los supervivientes aún tienen riesgo de muerte incrementado en los meses o años posteriores, así como riesgo de sufrir alteraciones neurocognitivas, deterioro de la capacidad física, trastornos del ánimo y disminución de la calidad de vida como consecuencia.²

Las anormalidades hemodinámicas llevan a un estado de hipoperfusión que se perpetúa si no es atacado inmediatamente. El perfil hemodinámico del choque séptico se distingue en las fases iniciales por componentes de choque hipovolémico, cardiogénico y distributivo, al principio del manejo lo más importante es enfocarse en el componente hipovolémico.^{4,5}

En la etapa inicial del choque séptico aumenta la fuga capilar y la capacitancia venosa que ocasionan un estado de hipovolemia efectiva con disminución del retorno venoso al corazón. El volumen intravascular decrece y, además del proceso séptico, disminuye el volumen sistólico, por lo que esta fase inicial de sepsis caracterizada por hipovolemia, taquicardia y gasto cardiaco reducido se alivia con la administración de soluciones cristaloides por vía endovenosa.²

Rives y colaboradores diseñaron un estudio para valorar si la reposición hídrica dirigida a pacientes con lactato mayor a 4 mmol/L o con hipotensión arterial, a pesar de hidratación intensiva, disminuía la mortalidad en las etapas iniciales del choque séptico.

Se hizo un estudio de cohorte donde los dos grupos recibieron tratamiento con cristaloides y vasopresores, utilizando como metas en común presión venosa central (PVC) >8-12 mmHg, presión arterial media (TAM) >65 mmHg, gasto urinario >0.5 mL/kg/h. En uno de los dos grupos (llamado "grupo de terapia dirigida a metas tempranas" o EGD por sus siglas en inglés: *Early Goal Directed Therapy*) se agregó la valoración

de la saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂) >70% como un índice de entrega de oxígeno. Si la SvcO₂ era <70% posterior a alcanzar metas de presión venosa central y presión arterial media los pacientes recibían paquete globular con hematócrito <30%, o bien, recibían dobutamina si el hematócrito era 30%. Se registró menor mortalidad intrahospitalaria en el grupo EGD (30.5 vs 45.5%, p=0.009).⁵

Un paso importante en el manejo adecuado de la sepsis fue la creación de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis, creada por la SCCM, la ESICM y el ISF, con el objetivo de mejorar los estándares de manejo, seguridad e investigación y reducir la mortalidad de la sepsis severa en el mundo.^{4,7,8} Recomienda que la resucitación inicial debe llevarse a cabo en los pacientes con lactato mayor de 4 mmol o hipotensión arterial a pesar de haber recibido una prueba de volumen. Las metas de la terapia hídrica inicial son presión venosa central de 8-12 mmHg, presión arterial media de 65 mmHg, gasto urinario mayor a 0.5 mL/kg/h y saturación venosa central o mixta de 70 o 65%, respectivamente.⁴ El diagnóstico de choque séptico se hace con la toma temprana de hemocultivos, siempre que éstos no retrasen el inicio de la terapia antimicrobiana (45 minutos a 1 hora). Se deben tomar al menos dos hemocultivos (aerobio y anaerobio). Uno de ellos debe ser percutáneo y los demás de cada uno de los accesos vasculares, a menos que estos accesos hayan sido insertados dentro de las últimas 48 horas. Asimismo se deben realizar pruebas para diagnosticar infección por *Candida* spp, como las pruebas de 1,3 β D-glucano y anticuerpos antigalactomanano. De igual forma se deben realizar estudios de imagen en busca de la fuente infecciosa.^{4,6} La terapia hídrica inicial debe ser con cristaloides, evitando otro tipo de soluciones, asimismo, hay que administrar albúmina a todos los pacientes con requerimiento hídrico abundante. La terapia hídrica inicial debe ser con una velocidad de infusión de 30 mL/kg

(una porción debe ser albúmina), y continuar así hasta lograr estabilidad hemodinámica.^{4,9} Todos los pacientes con choque séptico requieren vasopresores para alcanzar presión arterial media de 65 mmHg. El vasopresor de elección es norepinefrina, y se le puede agregar epinefrina si el paciente no responde a dosis máximas de norepinefrina, o también se puede agregar vasopresina a 0.03 unidades/minuto. Dosis mayores a éstas deben reservarse como dosis de salvamento, y la dopamina sólo se limita a los pacientes con bradicardia o sin riesgo de taquiarritmias, o bien, con SvcO₂ por debajo de 70 mmHg, pese a un manejo adecuado.^{4,10}

En 2007 en *Chest* se publicó una revisión sistemática que estudió la relación entre la presión venosa central y el volumen sanguíneo, así como la capacidad de la PVC y Δ PVC para predecir la respuesta a la administración de volumen. Se incluyeron 24 estudios (803 pacientes); 5 de ellos vinculan la PVC con volumen sanguíneo circulante y 19 estudios analizan la relación PVC y Δ PVC con cambios en el funcionamiento cardíaco posterior a prueba de volumen. El 56 $\pm$ 16% de los pacientes respondieron a volumen. El coeficiente de correlación entre la presión venosa central y el volumen circulante fue de 0.16 (IC95%, 0.03-0.28). En conclusión, hay una escasa relación entre la medición de la presión venosa central y el volumen sanguíneo. La PVC y Δ PVC son mediciones muy malas para predecir la respuesta hemodinámica a pruebas de volumen, por lo cual la PVC no debe usarse para tomar decisiones en cuestión de terapia hídrica.¹¹ Este estudio rompió los paradigmas acerca de la medición de la respuesta a volumen en pacientes con choque séptico y circulatorio, por lo que en 2011 Jean-Louis Teboul demostró que sólo 50% de los pacientes hemodinámicamente inestables responden a infusión de volumen; sin embargo, la infrarresucitación resulta en hipoperfusión orgánica, asimismo, la sobrerresucitación aumenta la morbilidad y la mortalidad. Propuso entonces

pruebas dinámicas que vigilaran cambio en volumen latido posterior a maniobras que modifican la precarga.¹¹⁻¹⁴

La reposición agresiva de líquidos para lograr una presión venosa central mayor de 8 mmHg se ha propuesto como un punto medular en el manejo de pacientes con sepsis grave y choque séptico. No obstante, existen algunos ensayos clínicos recientes que han demostrado que este enfoque no mejora el pronóstico en pacientes con sepsis grave y choque séptico.¹¹ En términos fisiopatológicos, la sepsis se distingue por vasoplejía con pérdida del tono arterial, venodilatación con secuestro de sangre en el compartimiento de la sangre no sometida a esfuerzo, así como cambios en la función ventricular con capacitancia reducida y disminución en la capacidad de respuesta de la precarga. Estos datos sugieren que la sepsis no es un estado únicamente caracterizado por depleción de volumen, y la evidencia reciente señala que muchos de los pacientes sépticos son poco sensibles a los líquidos.^{12,13} Además, gran parte del líquido administrado es secuestrado en los tejidos, lo que resulta en edema grave en órganos vitales y, por tanto, se eleva el riesgo de disfunción de los mismos.¹⁴ Todo esto indica que se debe seguir un enfoque conservador, fisiológico y sobre todo guiado hemodinámicamente de la terapia de líquidos en pacientes con sepsis, ya que así probablemente se reduciría la morbilidad y mejoraría el pronóstico de esta enfermedad.

En los últimos años se ha publicado nueva evidencia que demuestra que la terapia dirigida a metas tempranas no es la mejor opción. Tres de las más importantes investigaciones que sustentan esto son los estudios ProCESS, ARISE y ProMiSe.^{10,15,16}

En 2014 se publicó el estudio ProCESS, como el primero de tres estudios que comparan un método de resucitación alternativa que no incluye vigilancia central vs terapia dirigida a metas

tempranas tradicional (EGDT). Se realizó en 31 servicios de urgencias de Estados Unidos y se dividió a los pacientes en tres grupos de EGDT, terapia convencional o terapia sin administración de inotrópicos, catéteres ni colocación de accesos centrales. Su conclusión fue la ausencia de diferencias en los tres grupos.¹⁰ La calidad de la atención en estos pacientes se refleja en el hecho de que todos los grupos analizados en ProCESS recibieron >2 litros de líquidos, y 75% de los pacientes recibió tratamiento antibiótico antes de la aleatorización;¹⁰ sin embargo, apoya el hecho de que la medición de la presión venosa central y ScvO₂ no es necesaria si el médico tratante es lo suficientemente experimentado para conocer la fisiopatología de la sepsis severa y ha administrado el reto hídrico y el tratamiento antibiótico adecuado.¹⁰

En el estudio ARISE se incluyeron 51 centros (Australia y Nueva Zelanda), en los que se asignaron de manera aleatoria 1,660 pacientes para recibir tratamiento con terapia dirigida a metas tempranas (EGDT) o tratamiento habitual. El objetivo primario fue medir la mortalidad a los 90 días. De 1,600 pacientes, a 796 se les dio EGDT y a 804 tratamiento habitual. Los pacientes con EGDT recibieron más líquidos parenterales en las primeras 6 horas (1,964±1,415 mL vs 1,713±1,401 mL) y fueron más propensos a recibir vasopresores (67 vs 58%), transfusiones (14 vs 7%) y dobutamina (15 vs 3%, $p<0.001$ para todas las comparaciones). A los 90 días murieron 147 en el grupo de EGDT y 150 en el de tratamiento habitual (19 y 19%, respectivamente). No hubo diferencia significativa en el tiempo de supervivencia, mortalidad hospitalaria o días de hospitalización; sin embargo, sí hubo diferencia significativa en la administración de aminos, vasopresores y transfusiones, lo cual genera un costo extra y además implica riesgos independientes agregados al padecimiento de base únicamente por su uso. Debido a lo anterior, no se recomienda de manera universal la EGDT.¹⁵

El estudio ProMISe se llevó a cabo de forma aleatorizada con análisis del costo-beneficio en 56 hospitales de Inglaterra. Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir EGDT (6 h) vs tratamiento habitual. El objetivo primario fue medir la mortalidad a los 90 días por cualquier causa. Se incluyeron 1,260 pacientes de los que 630 recibieron EGDT y 630 tratamiento habitual. A los 90 días fallecieron 184 pacientes del grupo de EGDT (29.5%) y 181 (29%) del grupo con tratamiento habitual ($p=0.90$), con reducción absoluta en el riesgo de -0.3% (IC95%, -5.4 a 4.7). Se reportó aumento de intensidad en el tratamiento en el grupo de EGDT, incluidas soluciones IV, fármacos vasoactivos y transfusiones, además de empeoramiento significativo en las puntuaciones de insuficiencia orgánica, mayor número de días de asistencia cardiovascular y más días en la unidad de terapia intensiva. No hubo diferencia en los resultados secundarios, incluyendo calidad de vida y eventos adversos graves. En promedio aumentaron los costos, y la probabilidad de que su administración fuera costo-efectiva fue menor a 20%.¹⁶

En 2014 se realizó el estudio SEPSISPAM para definir si la meta de presión arterial media de 65 mmHg era adecuada. Se trató de un estudio multicéntrico, abierto, con 776 pacientes con choque séptico que fueron llevados a resucitación con metas de presión arterial media de 80 a 85 mmHg (alto) vs 65 a 70 mmHg (bajo). El resultado primario fue mortalidad a 90 días. A los 28 días no hubo diferencia significativa en la mortalidad, ya que fallecieron 170 pacientes (44%) en el grupo alto y 164 en el grupo bajo (34%, $p=0.74$). La ocurrencia de eventos adversos graves no fue significativamente diferente entre los dos grupos (74 [19%] y 69 eventos [18%], respectivamente; $p=0.64$). Sin embargo, la incidencia de fibrilación auricular de nuevo diagnóstico fue mayor en el grupo de alto objetivo que en el de bajo objetivo.¹⁷ Entre los pacientes con hipertensión crónica, los del grupo

alto requirieron menos terapia de reemplazo renal que los del grupo bajo, lo que se traduce en mejor perfusión, y aunque no son datos concluyentes, se recomienda que los pacientes hipertensos sean llevados a metas superiores.¹⁷ Así, en el consenso de choque circulatorio y monitoreo hemodinámico de la Sociedad Europea de Medicina Crítica, publicado en 2014, se aconseja que los pacientes hipertensos sean llevados a presión arterial media de 80 a 85 mmHg para asegurar una adecuada perfusión y, por tanto, mejor respuesta al tratamiento del choque séptico.¹⁸

Las pruebas dinámicas miden cambios en el volumen latido (continuo y en tiempo real por métodos invasivos y no invasivos como doppler, biorreactancia, análisis del contorno de pulso) durante ventilación mecánica o con la prueba pasiva de elevación de piernas.^{11-13,19} La prueba de elección debe ser la prueba pasiva de elevación de piernas, que predice si el gasto cardiaco aumentará con volumen, ya que transfiere 300 cc de circulación venosa de la parte inferior (piernas) y los efectos hemodinámicos son rápidamente reversibles, por tanto, predice la respuesta del volumen en la precarga de forma confiable.^{13,20}

En 2014 se realizó un ajuste de las metas de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis a partir de la nueva evidencia publicada,^{21,22} por lo que ahora se recomienda que en las tres primeras horas desde el inicio debe medirse el lactato, obtener los cultivos de sangre antes de la administración de antibióticos, administrar antibióticos de amplio espectro antes de que transcurran tres horas de la llegada a urgencias y una hora de la llegada a la unidad de terapia intensiva, así como iniciar hidratación intensiva 30 mL/kg en pacientes con hipotensión o lactato mayor a 4 mmol/L. En las primeras 6 horas si no hay respuesta con la hidratación, persiste la hipotensión o lactato mayor a 4 mmol, se deben administrar

vasopresores para mantener una presión arterial media mayor a 65 mmHg; asimismo, si el lactato inicial estaba elevado, debe tomarse nueva medición del mismo.²³ Algunos nuevos estudios recomiendan que es mejor la medición de la saturación venosa central de oxígeno que la del lactato, y que si se hace de manera simultánea es posible predecir mejor la mortalidad a corto plazo.²⁴ Igualmente, en 2014 se propuso y publicó la escala de severidad de sepsis (*Sepsis Severity Score*), obtenida gracias a los datos recolectados a través de los años, la cual predice la mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis grave y choque séptico.²⁵ Aún se sigue la terapia dirigida a metas tempranas, ya que según los autores de la escala de severidad de sepsis, la evidencia no ha sido suficiente para cambiar las recomendaciones generales, y no se puede asumir aún que las manos de los tratantes sean expertas para hacerlo sin ella. De acuerdo con la nueva evidencia, se seguirán realizando actualizaciones y recomendaciones, siempre con el objetivo de mejorar la respuesta al tratamiento y disminuir la mortalidad del choque séptico y sus variables.^{24,26-28}

CONCLUSIÓN

Mucho se sabe y se ha aprendido del choque séptico en las últimas décadas, por lo pronto existen guías y recomendaciones que se actualizan constantemente para incrementar la supervivencia de los pacientes con choque séptico, y es nuestra obligación y compromiso mantenernos actualizados y ser objetivos y prácticos en la utilización de la información. Hasta estos momentos existen procedimientos estandarizados que debemos realizar de forma pronta y efectiva, que en general son los siguientes:

- Identificar a los pacientes con sepsis.
- Tomar hemocultivos y cultivos de sitios potencialmente infectados en la primera hora de admisión y efectuar estudios de

imagen para comprobar el foco infeccioso.

- Iniciar la administración de antibióticos empíricos de forma temprana y ajustar la terapia según los resultados posteriores de los cultivos realizados.
- Asegurar un gasto urinario mayor a 0.5 mL/kg/h.
- Mantener presión arterial media mayor de 65 mmHg.
- En pacientes hipertensos, asegurar una adecuada perfusión, manteniendo metas de presión arterial media entre 80 y 85 mmHg.
- Medir y normalizar el lactato como meta. Recordar que lactato elevado es igual a hipoperfusión.
- Medir SVO_2 ; menos de 70% es dato de hipoperfusión.
- Iniciar terapia hídrica adecuada con 30 mL/kg y vasopresores en pacientes hipotensos e hipoperfundidos.
- No utilizar de rutina la presión venosa central como indicador de deficiencia o sobrecarga de volumen.
- Familiarizarse con las técnicas y utilizar pruebas dinámicas mínimamente invasivas.
- Utilizar las escalas propuestas que predicen mortalidad.

REFERENCIAS

1. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420(6917):885-891.
2. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New Engl J Med* 2013;369(21):2063.
3. Dellinger RP, Bone RC. To SIRS with love. *Crit Care Med* 1998;26(1):178-179.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39(2):165-228.
5. Rivers EP. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: converting science to reality. *Chest* 2006;129(2):217-218.
6. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1749-1755.
7. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(3):858-873.
8. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36(1):296-327.
9. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettila V, Wilkman E, Molnar Z, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med* 2015;41(9):1529-1537.
10. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *New Engl J Med* 2014;370(18):1683-1693.
11. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008;134(1):172-178.
12. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):1.
13. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: keep it easy! *Intensive Care Med* 2010;36(8):1445;author reply 446.
14. Fuller BM, Dellinger RP. Hemodynamic resuscitation in septic shock: cardiovascular support and adjunctive therapy. *Curr Infect Dis Rep* 2009;11(5):357-364.
15. Investigators A, Group ACT, Peake SL, Delaney A, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *New Engl J Med* 2014;371(16):1496-1506.
16. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Protocolised Management In Sepsis (ProMISe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technol Assess* 2015;19(97):1-150.
17. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *New Engl J Med* 2014;370(17):1583-1593.
18. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and

- hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40(12):1795-1815.
19. Monnet X, Teboul JL. Minimally invasive monitoring. *Crit Care Clin* 2015;31(1):25-42.
 20. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit care* 2015;19:18.
 21. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Intensive Care Med* 2014;40(11):1623-1633.
 22. Schorr CA, Dellinger RP. The Surviving Sepsis Campaign: past, present and future. *Trends Mol Med* 2014;20(4):192-194.
 23. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015;43(3):567-573.
 24. Boulain T, Garot D, Vignon P, Lascarrou JB, Desachy A, Botoc V, et al. Prevalence of low central venous oxygen saturation in the first hours of intensive care unit admission and associated mortality in septic shock patients: a prospective multicentre study. *Crit Care* 2014;18(6):609.
 25. Osborn TM, Phillips G, Lemeshow S, Townsend S, Schorr CA, Levy MM, et al. Sepsis severity score: an internationally derived scoring system from the surviving sepsis campaign database*. *Crit Care Med* 2014;42(9):1969-1976.
 26. Dellinger RP. Foreword. The Future of Sepsis Performance Improvement. *Crit Care Med* 2015;43(9):1787-1789.
 27. Marik PE. The demise of early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2015;59(5):561-567.
 28. Gutierrez Junco SM, Paipa Merchan AJ, Heredia Rodriguez M, Gomez Herreras JI, Tamayo Gomez E. The Resuscitation Bundle of the Surviving Sepsis Campaign Beyond Early Goal-Directed Therapy: What's Next? *Crit Care Med* 2015;43(8):e319-e320.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.