

Guía internacional para el manejo de la sepsis y el shock séptico

Actualización de las recomendaciones para el manejo de la sepsis y shock séptico de la "Campaña para la Supervivencia de la Sepsis"

Autor: Andrew Rhodes, Laura E. Evans, Waleed Alhazzani, Mitchell y otros. *Care Med* 2017; 45: Número 3. Pag. 486 - 552

► Introducción

La sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una desregulación de la respuesta del huésped a la infección. La sepsis y el shock séptico son problemas de salud importantes que afectan a millones de personas cada año, matando a uno de cada cuatro (y a menudo a más). Igual que con el politraumatismo, el infarto agudo de miocardio o el accidente cerebrovascular, la identificación y el manejo tempranos en las primeras horas posteriores a la aparición de la sepsis, mejoran los resultados. Se hace notar que estas recomendaciones no pueden reemplazar la capacidad de toma de decisiones del clínico cuando se presentan como un conjunto único de variables clínicas en cada paciente. Estas pautas son apropiadas para el paciente séptico hospitalizado.

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

► Recomendaciones del Consenso

A. Resucitación Inicial

1. Comenzar inmediatamente el tratamiento y la reanimación de la sepsis y el shock séptico ya que son emergencias médicas.

2. En la reanimación de la hipoperfusión inducida por sepsis se recomienda administrar al menos 30 ml/kg de líquidos cristaloides IV en las primeras 3 horas.

3. Después de la reanimación inicial mediante el aporte líquido, la continuación de la administración de líquidos adicionales debe guiarse por frecuentes reevaluaciones del estado hemodinámico.

Nota: La reevaluación debe incluir un examen y la evaluación de las variables fisiológicas disponibles: (frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación arterial de oxígeno, temperatura, diuresis y otros, así como otros monitoreos no invasivos o invasivos, según la disponibilidad.

4. Si el examen clínico no conduce a un diagnóstico, se recomienda mayor evaluación hemodinámica (por ej., evaluación de la función cardíaca) para determinar el tipo de shock.

5. Para predecir la capacidad de respuesta al aporte líquido se sugiere utilizar variables dinámicas en vez de variables estáticas, siempre que estén disponibles.

6. Se recomienda una presión arterial media inicial de 65 mm Hg en pacientes con shock séptico que requieran vasopresores.

7. Guiar la reanimación para normalizar el lactato en pacientes con niveles elevados de lactato como marcador de hipoperfusión tisular.

◆ **Justificación.**

La reanimación eficaz temprana con aporte líquido es crucial para la estabilización de la hipoperfusión tisular inducida por la sepsis o el shock. La hipoperfusión inducida por sepsis puede manifestarse por la disfunción orgánica aguda y/o la disminución de la presión arterial y el aumento del lactato sérico. Las versiones previas de las guías han recomendado una reanimación cuantitativa protocolizada, también conocida como terapia temprana dirigida a “metas” , entre ellas la presión venosa central (PVC) y la saturación de oxígeno venoso central (So_{2vc}).

Recientemente, este enfoque ha sido cuestionado luego de no haberse demostrado una reducción de la mortalidad en estudios importantes pero no se halló daño asociado a las estrategias intervencionistas, así, el uso de las metas anteriores sigue siendo seguro y puede ser considerado. Cabe destacar que los ensayos más recientes incluyeron pacientes menos graves (menores niveles de lactato, ScvO₂ igual o superior al valor objetivo al ingreso, y menor mortalidad en el grupo de control). Aunque la evidencia actual no garantiza la recomendación de este protocolo, a la cabecera del enfermo los médicos siguen necesitando orientación sobre cómo actuar con el grupo de pacientes con mortalidad y morbilidad significativas.

El consenso recomienda, por lo tanto, que estos pacientes sean considerados en emergencia médica y requieren una evaluación y tratamiento urgentes. Como parte de esto, se recomienda iniciar líquido de reanimación (30 ml/kg de cristaloides) dentro de las primeras 3 horas. Este volumen fijo de líquido permite iniciar la reanimación y obtener información más específica sobre los pacientes mientras se esperan las mediciones más precisas del estado hemodinámico. Aunque es poca la literatura que incluye datos para respaldar este volumen de líquido, estudios recientes han descrito esto como una práctica habitual en los estadios de reanimación, y la evidencia observacional apoyan esta práctica. Muchos pacientes necesitarán más de 30 ml/kg de peso de líquido, y para este grupo el consenso aconseja basarse en las mediciones hemodinámicas funcionales.

Uno de los principios más importantes en el tratamiento de estos pacientes complejos es la necesidad de una evaluación inicial y la reevaluación continua de la respuesta al tratamiento, comenzando con el examen y la evaluación de las variables fisiológicas disponibles, que pueden describir el estado clínico del paciente. Ya no se justifica el uso de la PVC sola para guiar la reanimación con líquido ya que la capacidad de predecir una respuesta a la infusión de líquido cuando la PVC está dentro de un intervalo relativamente normal (8-12 mm Hg) es limitada. Lo mismo ocurre con otras medidas estáticas de las presiones o volúmenes cardíacos derechos o izquierdos.

Para mejorar el manejo de los líquidos se han propuesto *medidas dinámicas* que permiten establecer si un paciente requiere líquido adicional; las mismas han demostrado precisión diagnóstica para predecir cuáles serán los pacientes que responderán a un mayor aporte de líquidos a través del aumento del volumen sistólico. Estas técnicas abarcan la elevación pasiva de las piernas, los desafíos de líquidos con las mediciones del volumen sistólico o las variaciones de la presión sistólica, la presión de pulso o el volumen sistólico para los cambios en la presión intratorácica inducidos por la ventilación mecánica. Se ha

demostrado que el uso de la variación de la presión del pulso para predecir la respuesta al líquido en pacientes con sepsis o shock séptico tiene una sensibilidad de 0,72 y una especificidad de 0,91.

La presión arterial media es la presión motora de la perfusión tisular. Mientras la perfusión de órganos críticos (cerebro, riñones) está protegida de la hipotensión sistémica por la autorregulación de la perfusión regional, por debajo del umbral de la presión arterial media (PAM) la perfusión tisular se torna linealmente dependiente de la presión arterial.

El lactato sérico no es una medida directa de la perfusión tisular. El aumento del nivel de lactato sérico puede representar hipoxia tisular, glicólisis aeróbica acelerada impulsada por un exceso de estimulación β androgénica u otras causas (por ej., insuficiencia hepática). Independientemente del origen, el aumento de los niveles de lactato se asocia con peores resultados. Debido a que el lactato es un análisis de laboratorio estándar con técnicas prescritas para su medición, puede servir como un sustituto más objetivo para la perfusión tisular en comparación con el examen físico o la diuresis. Se ha comprobado que en las reanimaciones de pacientes con shock séptico basadas en el nivel de lactato, la mortalidad se redujo significativamente en comparación con la reanimación sin monitoreo del lactato.

B. Cribado de la sepsis y mejoramiento del rendimiento

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

Justificación: Los esfuerzos para mejorar el rendimiento en la sepsis se asocian con mejores resultados. Estos programas deberían estar representados por múltiples profesionales y la intervención en su desarrollo de las partes interesadas de todas las disciplinas (médicos, enfermeras, afiliados prestadores, farmacéuticos, terapeutas respiratorios, dietistas, administradores). Los programas deben incluir el desarrollo e implementación de protocolos, métricas específicas a evaluar, recopilación de datos y retroalimentación continua, con el fin de facilitar el mejoramiento continuo del rendimiento.

Además de la educación continua tradicional, pueden ser valiosos el uso de guías la práctica clínica. Pueden tener como objetivo el reconocimiento precoz de la sepsis mediante el cribado y un mejor manejo de los pacientes una vez identificados como sépticos. Como la falta de reconocimiento de la sepsis impide el tratamiento oportuno, el cribado de la sepsis permite el tratamiento precoz y una disminución de la mortalidad. Dentro de estos programas, la implementación de un "paquete" básico de recomendaciones ha sido una fundamental. Un tema objetivo común a los diversos programas es mejorar el cumplimiento de los paquetes ya que se asocia con un aumento significativo de reducción de la mortalidad.

C. Diagnóstico

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

Observaciones: los cultivos microbiológicos de rutina apropiados siempre deben incluir al menos 2 hemocultivos (para aerobios y anaerobios).

Justificación: Minutos u horas después de la primera dosis de un antimicrobiano apropiado puede producirse la esterilización de los cultivos. La obtención de cultivos antes de la administración de antimicrobianos aumenta significativamente su rendimiento, haciendo más probable la identificación de un patógeno. El aislamiento de ≥ 1 organismo infectante permite ajustar la primera terapia antimicrobiana en el momento de la identificación, y luego, un nuevo ajuste una vez conocidas las sensibilidades.

La reducción de la terapia antimicrobiana es un pilar de los programas para la administración de antibióticos y se asocia con menos resistencia de microorganismos, efectos secundarios y costos. La obtención de cultivos antes de la terapia antimicrobiana se asocia con mejores resultados y supervivencia, pero el deseo de obtener cultivos previos al tratamiento antimicrobiano debe equilibrarse con el riesgo de mortalidad o de retraso en el tratamiento clave para pacientes críticos con sospecha de sepsis o shock séptico que están en riesgo significativo de muerte.

Se recomienda obtener hemocultivos antes de iniciar la terapia antimicrobiana, siempre que se pueda hacer con rapidez, de lo contrario, la relación riesgo/beneficio se inclina hacia la administración rápida de antimicrobianos. Lo mismo cabe cuando se decide obtener cultivos de múltiples sitios considerados fuentes potenciales de infección. En general, no se incluyen muestras que requieran un procedimiento invasivo. Los autores desaconsejan la decisión de "pancultivar" todos los sitios potenciales de infección (a menos que el origen de la sepsis no sea clínicamente evidente), ya que se favorece el uso inapropiado de antimicrobianos.

Si la historia o el examen clínico indican claramente un sitio anatómico infectado específico, es innecesario hacer cultivos de otros sitios (aparte del hemocultivo). Por ejemplo, se considera que una espera de 45 minutos mientras se obtienen los cultivos no implica un retraso importante en la terapia antimicrobiana. Antes de iniciar cualquier tratamiento antimicrobiano nuevo se recomiendan ≥ 2 series de hemocultivos (aeróbica y anaeróbica). No se ha demostrado que el rendimiento de los cultivos mejore si la muestra se toma durante los picos de temperatura.

En los pacientes sin sospecha de infección asociada al catéter, y en quienes se sospecha infección clínica en otro sitio, por lo menos uno de los hemocultivos (de los 2 o más requeridos) será obtenido periféricamente. Sin embargo, no se pueden hacer recomendaciones acerca de cuántos hemocultivos se requieren. Las opciones incluyen: a) todos los cultivos se obtienen periféricamente por venopunción; b) se obtienen muestras para cultivo a través de cada dispositivo intravascular pero no a través de los múltiples lúmenes de un mismo catéter intravascular, o, c) las muestras se extraen de los múltiples lúmenes de un dispositivo intravascular.

D. Terapia Antimicrobiana

1. La administración de antimicrobianos IV debe hacerse tan pronto como sea posible después del reconocimiento de la sepsis y el shock séptico, dentro de la primera hora.

Justificación: La rapidez de la administración de antimicrobianos apropiados es fundamental para obtener un efecto beneficioso. En presencia de sepsis o shock séptico, cada hora de retraso se asocia con un aumento de la mortalidad. Si bien los datos disponibles para obtener resultados óptimos sugieren administrar los antimicrobianos apropiados IV lo antes posible luego del reconocimiento de la sepsis o del shock séptico, un objetivo mínimo razonable para retrasar su iniciación es 1 hora, aunque debido a consideraciones prácticas no todos los centros están en condiciones de cumplirlo.

La administración precoz de antimicrobianos apropiados en la institución comienza con una evaluación de las causas de los retrasos, los que pueden incluir una frecuencia inaceptablemente elevada de fallas para sospechar la sepsis o el shock séptico y el inicio de un tratamiento antimicrobiano empírico inapropiado. Por otra parte, puede haber una falta de reconocimiento o la subestimación de los factores administrativos o logísticos (a menudo fáciles de remediar) que influyen en el retraso.

Las soluciones posibles para los retrasos en la iniciación de los antimicrobianos son: el uso de órdenes establecidas o que incluyen un elemento de tiempo mínimo para el inicio de los antimicrobianos, dirigido a los retrasos en la obtención de los hemocultivos y los cultivos de sitios hasta la administración de los antimicrobianos y la secuenciación óptima de los antimicrobianos, o utilizar la administración simultánea de antimicrobianos clave así como mejorar las deficiencias de la cadena de suministro. Mejorar la comunicación con los médicos, la farmacia y la enfermería también puede ser altamente beneficioso.

Si los agentes antimicrobianos no pueden ser mezclados y entregados rápidamente por la farmacia, se debe establecer un suministro de medicamentos *premezclados* para situaciones urgentes, una estrategia apropiada para asegurar una administración rápida. Muchos antimicrobianos no permanecerán estables si se premezclan en solución, lo cual debe ser tenido en cuenta en las instituciones que utilizan soluciones premezcladas para el tratamiento antimicrobiano rápido. Al elegir el régimen antimicrobiano, se debe considerar que algunos agentes β -lactámicos tienen la ventaja de poder ser administrados con seguridad en bolo o infusión rápida, mientras que otros requieren una infusión más lenta. Si el acceso vascular es limitado y hay que administrar muchos fármacos, aquellos que pueden ser administrados en bolo o infusión rápida pueden ofrecer ventajas.

Mientras se establece el acceso vascular y se inicia el tratamiento intensivo, la reanimación con líquido y la infusión IV rápida de antimicrobianos son muy importantes. Esto puede requerir accesos vasculares adicionales, como el acceso intraóseo. Intramuscular (hay preparaciones aprobadas para varios β -lactámicos de primera línea), aunque esta última solo debería considerarse si no es posible establecer un acceso vascular.

2. Se recomienda la terapia empírica de amplio espectro (para bacterias, hongos y virus) con 1 o más antimicrobianos para pacientes con sepsis o shock séptico.

3. Realizar la terapia antimicrobiana empírica una vez que se han identificado los patógenos y su y sensibilidad, y/o una mejoría clínica adecuada.

Justificación:

Una de las facetas más importantes de un manejo eficaz es el inicio de la terapia antimicrobiana apropiada (es decir, con actividad contra el o los patógenos causantes) para las infecciones potencialmente mortales que causan sepsis y shock séptico. El fracaso en iniciar un tratamiento empírico apropiado en pacientes con sepsis y shock séptico se asocia con un gran aumento de la morbilidad y mortalidad y de la probabilidad de progresión de la infección bacteriémica gram-negativa en el shock séptico. En consecuencia, la selección inicial del tratamiento antimicrobiano debe ser suficientemente amplia para cubrir los patógenos probables, teniendo en cuenta todos los factores relacionados con el paciente (su procedencia: comunidad, institución de cuidado crónico, hospital de agudos.), la institución, la epidemiología la prevalencia local de los patógenos y sus patrones de sensibilidad, tanto en la comunidad como en el hospital. También hay que considerar las potenciales intolerancias y la toxicidad de los medicamentos.

Históricamente, a los fines de seleccionar el tratamiento antimicrobiano, los pacientes gravemente enfermos con una infección severa no han sido considerados como un subgrupo único comparable al de los pacientes neutropénicos. No obstante, los pacientes críticos y con shock séptico, al igual que los pacientes neutropénicos, se caracterizan por distintas diferencias con el paciente infectado típico, las que impactan en la estrategia óptima del manejo antimicrobiano. Entre estas diferencias predominan la predisposición a la infección con organismos resistentes y un marcado aumento de la frecuencia de muerte y otros resultados adversos si no se inicia una terapia antimicrobiana efectiva con rapidez.

La selección de un régimen antimicrobiano empírico óptimo para la septicemia y el shock séptico es uno de los determinantes del resultado. La supervivencia puede disminuir hasta 5 veces en los pacientes con shock séptico tratados con un régimen empírico que no cubre al patógeno infectante. Debido a la elevada mortalidad asociada a una terapia inicial inapropiada, los regímenes empíricos deben contemplar una amplia inclusión bacteriana. Sin embargo, estos regímenes en pacientes con septicemia y shock séptico es compleja no pueden reducirse a una simple lista. Para la terapia empírica es necesario evaluar varios factores:

a) El sitio anatómico de la infección con respecto al perfil del patógeno típico y las propiedades de cada antimicrobiano para penetrar en ese sitio.

b) Los patógenos prevalentes dentro de la comunidad, hospital y guardia hospitalaria.

c) Los patrones de resistencia de los patógenos prevalentes y la presencia de defectos inmunológicos específicos (neutropenia, esplenectomía, infección por el VIH mal controlada y defectos adquiridos o congénitos de la inmunoglobulina, complemento o función o producción leucocitaria).

e) La edad y las comorbilidades, incluyendo enfermedades crónicas (por ej., diabetes) y disfunción orgánica crónica (por ej., insuficiencia hepática o renal), presencia de dispositivos invasivos (por ej., catéter venoso central o urinario), que comprometen la defensa a la infección.

Por parte, el clínico debe evaluar los factores de riesgo de infección por patógenos multirresistentes incluyendo la hospitalización prolongada/estancia en servicio de cuidados crónicos, uso reciente de antimicrobianos, hospitalización previa y colonización previa o infección resistente a múltiples fármacos. La aparición de una enfermedad más grave (por ej., shock séptico) puede estar intrínsecamente asociada a una mayor probabilidad de aislamiento de microorganismos resistentes debido a la selección derivada de la falta de respuesta a los antimicrobianos anteriores.

Dada la amplia gama de variables que debe ser evaluada, no es posible recomendar un régimen específico para la sepsis y el shock séptico. Sin embargo, se pueden hacer sugerencias generales pues la gran mayoría de esos pacientes tiene ≥ 1 formas de inmunodepresión y el régimen empírico debe ser suficientemente amplio para cubrir a la mayoría de los patógenos aislados en las infecciones asociadas a la atención de la salud. Por supuesto, el régimen específico puede y debe ser modificado según el sitio anatómico de la infección, si es evidente, y por el conocimiento de la flora microbiológica local.

A menudo se requiere la terapia multifarmacológica para asegurar un amplio espectro de cobertura empírica inicial. Los médicos deben tener en cuenta el riesgo de resistencia de los bacilos gram negativos a los β -lactámicos y carbapenemes de amplio espectro que existen en algunas comunidades y entornos sanitarios. Se recomienda agregar un agente suplementario para gram-negativos al régimen empírico

aplicado a pacientes sépticos gravemente enfermos con riesgo elevado de infección por patógenos multirresistentes (por ej., *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, etc.).

Aunque la restricción de los antimicrobianos es una estrategia importante para reducir tanto el desarrollo de patógenos resistentes como los costos, no es una estrategia apropiada en la terapia inicial de la población de pacientes con probable infección de microorganismos resistentes o poco comunes. Los pacientes con sepsis o shock séptico suelen recibir terapia empírica de amplio espectro hasta que el organismo causal y su sensibilidad antimicrobiana quedan definidos.

En ese momento, se deben eliminar los antimicrobianos innecesarios y reemplazarlos los agentes de amplio espectro por agentes más específicos. Sin embargo, es apropiado achicar el espectro empírico de la cobertura sobre la base de la buena respuesta clínica, incluso si los cultivos son negativos. En las infecciones más graves, una vez identificado el patógeno se debe eliminar el agente efectivo de espectro más estrecho. Dados los riesgos sociales e individuales adversos de continuar con una terapia antimicrobiana innecesaria, se recomienda reducir los antimicrobianos, sobre la base de la mejoría clínica, incluso si los cultivos son negativos. En ausencia de infección, los antimicrobianos deben suspenderse rápidamente para minimizar la probabilidad de que el paciente se infecte con un patógeno resistente o desarrolle un efecto adverso relacionado con el fármaco. Por lo tanto, la decisión de continuar, restringir o suspender los antimicrobianos depende del criterio y la información clínicos.

4. No se recomienda la profilaxis sostenida con antimicrobianos sistémicos en los pacientes con estados inflamatorios graves de origen no infeccioso (por ej., pancreatitis grave, quemaduras).

Justificación: Una respuesta inflamatoria sistémica sin infección no requiere tratamiento antimicrobiano (por ej., pancreatitis grave, quemaduras extensas). El objetivo es minimizar la probabilidad de que el paciente se infecte con un patógeno resistente a los antimicrobianos o desarrolle efectos adversos al fármaco. Aunque antes se usaba la profilaxis con antimicrobianos sistémicos para la pancreatitis necrotizante grave o las quemaduras graves, estudios actuales la han desestimado, pero todavía es un concepto cuestionado. Por otra parte, en los pacientes con un estado inflamatorio severo de origen no infeccioso, si la sospecha de sepsis es muy fuerte o existe shock séptico, está indicada la terapia antimicrobiana.

5. Se recomienda optimizar la dosificación de los antimicrobianos según su farmacocinética/farmacodinámica y las propiedades específicas de los fármacos.

Justificación: La optimización precoz de la farmacocinética antimicrobiana puede mejorar los resultados. Al determinar las dosis óptimas para los pacientes críticos con sepsis y shock séptico se deben hacer varias consideraciones, ya que presentan diferencias con los pacientes infectados típicos. Esto afecta la estrategia del manejo antimicrobiano óptimo. Estas diferencias incluyen una mayor frecuencia de la disfunción hepática y renal, la elevada prevalencia de disfunción inmunológica no reconocida y la predisposición a la infección con organismos resistentes. Quizás lo más importante con respecto a la dosificación antimicrobiana empírica inicial es la mayor distribución de la mayoría de los antimicrobianos debido a la rápida expansión del volumen extracelular, como consecuencia de la reanimación intensiva con líquidos. Esto hace que en esos pacientes los niveles de diversos antimicrobianos sean subóptimos.

La planificación temprana de la dosificación de los antimicrobianos apropiados es fundamental para mejorar los resultados en la mortalidad y efectos adversos, cuando no se inicia precozmente una terapia

eficaz. La terapia antimicrobiana siempre debe iniciarse con un tratamiento completo, con dosis de carga en el máximo nivel de cada agente utilizado. Al respecto, diferentes antimicrobianos tienen diferentes concentraciones requeridas para obtener el mejor resultado. Los más utilizados son los aminoglucósidos, la vancomicina y los β -lactámicos. Por el momento, existen dificultades para dosificar los antimicrobianos sobre la base de su farmacocinética.

6. Se sugiere la terapia combinada empírica (usando al menos 2 antibióticos de diferentes clases) para los patógenos bacterianos más probables involucrados en el shock séptico.

7. Se sugiere no utilizar rutinariamente la terapia combinada para el tratamiento en curso de la mayoría de otras infecciones graves, incluyendo la bacteriemia y la sepsis sin shock.

Observaciones: Esto no excluye el uso de la terapia con múltiples fármacos para ampliar la actividad antimicrobiana.

8. No se recomienda la terapia combinada para el tratamiento rutinario de la sepsis neutropénica/bacteriémica.

Observaciones: Esto no excluye el uso de la terapia de múltiples fármacos para ampliar la actividad antimicrobiana.

9. Si la terapia combinada se utiliza inicialmente para el shock séptico, se recomienda disminuir las dosis e interrumpir la terapia combinada en los primeros días, en respuesta a la mejoría clínica y/o la evidencia de resolución de la infección. Esto se aplica tanto a las terapias combinadas dirigidas como a las empíricas (para las infecciones con cultivos negativos).

Justificación: Dada la creciente frecuencia de patógenos resistentes a los agentes antimicrobianos en muchas partes del mundo, a menudo se requiere el uso inicial de terapia con múltiples fármacos o terapia combinada (usualmente un β -lactámico con fluoroquinolona aminoglucósido o un macrólido) para un solo patógeno esperando que sea sensible a los antibióticos elegidos, particularmente con el fin de acelerar la eliminación del patógeno. El término “terapia combinada” no se utiliza cuando el propósito de la estrategia de múltiples fármacos consiste en ampliar estrictamente la gama de fármacos antimicrobianos (por ej., añadir la vancomicina a la ceftazidima, o el metronidazol a un aminoglucósido o, una equinocandina a un β -lactámico).

Se ha demostrado que la terapia combinada consigue mayor supervivencia en pacientes sépticos gravemente enfermos con un riesgo elevado de muerte, particularmente en aquellos con shock séptico. Sin embargo, se ha comprobado un aumento del riesgo de mortalidad con la terapia combinada en pacientes de bajo riesgo sin shock. A la espera del desarrollo de técnicas para la detección rápida de patógenos, por el momento no se puede detectar el patógeno infractor a la cabecera del paciente.

Por lo tanto, la terapia de combinación específica para patógenos identificados específicos es útil solo si se contempla una terapia combinada dirigida más prolongada. Asimismo, con respecto a los patógenos multirresistentes, se han obtenido resultados variables dependiendo del patógeno y del contexto clínico. A pesar de las pruebas que sugieren el beneficio de la terapia combinada en el shock séptico, este enfoque no ha demostrado ser eficaz para el tratamiento continuo de la mayoría de otras infecciones graves, como

la bacteriemia y la sepsis sin shock.

La disminución temprana de la terapia antimicrobiana en el contexto de la terapia combinada descrita aquí no ha sido estudiada. Sin embargo, estudios de observación han demostrado que en el shock disminución temprana de la terapia de múltiples fármacos se asocia con resultados clínicos equivalentes o superiores en la sepsis y el shock séptico. A pesar de esto, al menos un estudio ha hallado mayor frecuencia de superinfección y estancia más prolongada en la UCI. Aunque hay gran consenso sobre la necesidad de una pronta desescalada de la terapia combinada, no lo hay sobre los criterios precisos para hacerla. Los conceptos de los miembros del panel para la desescalada son: a) progreso clínico (resolución del shock, disminución del requerimiento de vasopresores, etc); b) resolución de la infección según los biomarcadores (especialmente la procalcitonina) y, c) duración relativamente fija de la terapia combinada.

10. La duración adecuada sugerida para el tratamiento antimicrobiano es 7 a 10 días para las infecciones más graves asociadas a la sepsis y el shock séptico.

11. Los cursos más prolongados son apropiados para los pacientes con una respuesta clínica lenta, sin focos de infección bacteriémica con S. aureus, algunos hongos, virus o deficiencias inmunológicas como la neutropenia.

12- Los cursos terapéuticos más cortos son apropiados, particularmente para aquellos pacientes con resolución clínica rápida después de un control eficaz de la fuente intrabdominal o urinaria de la sepsis, y aquellos con pielonefritis sin complicaciones anatómicas.

13. Se recomienda la evaluación diaria para la desescalada del tratamiento antimicrobiano en pacientes con sepsis y shock séptico.

Justificación. La administración innecesariamente prolongada de antimicrobianos es perjudicial para la sociedad y para el paciente individual. Para la sociedad, el uso excesivo de antimicrobianos impulsa el desarrollo y la diseminación de microorganismos resistentes a los antimicrobianos. Las guías actuales recomiendan un curso de 7 días de terapia para la neumonía nosocomial (tanto nosocomial como la asociada al ventilador).

Las infecciones graves pueden ser tratadas con cursos más cortos, si existe la necesidad y se puede controlar exitosamente el origen de la infección, como sucede en situaciones en las que hay una respuesta clínica lenta o focos de infección incontrolables. La evaluación de la duración de la terapia en enfermos críticos debe considerar los factores del huésped, particularmente el estado inmunológico, y del patógeno infeccioso.

Las decisiones de reducir o detener la terapia antimicrobiana deben hacerse en última instancia sobre la base de un criterio clínico sólido. Por otra parte, existe una tendencia natural a querer continuar una terapia que a menudo se ve como benigna, durante un tiempo suficiente, para estar seguros de la cura. Sin embargo, los antimicrobianos no son una terapia enteramente benigna. En los pacientes de bajo riesgo, los efectos adversos pueden contrarrestar cualquier beneficio. Teniendo en cuenta el daño potencial asociado a la prolongación innecesaria del tratamiento antimicrobiano, para la desescalada de la terapia antimicrobiana en pacientes con sepsis y shock séptico se recomienda la evaluación diaria.

14. La medición de los niveles de procalcitonina puede ser usada para apoyar la reducción de la duración de los antimicrobianos en los pacientes con sepsis

15. Los niveles de procalcitonina pueden utilizarse para apoyar la interrupción de los antibióticos empíricos en pacientes que inicialmente parecían tener sepsis, pero que posteriormente tienen evidencia clínica limitada de infección

Justificación: El uso de biomarcadores como el galactomanano y el β -D-glucano para la evaluación del aspergillus invasivo (y una gama de patógenos fúngicos) ha sido bien aceptado. También la medición de la procalcitonina sérica se utiliza para ayudar al diagnóstico de infección aguda y definir la duración de los antimicrobianos. Si bien existen algoritmos, no está claro si alguno de ellos proporciona ventaja clínica sobre otro.

E. Control del origen de la infección

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

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

Justificación: Los principios para el control de las fuentes de infección en la sepsis y el shock séptico son el diagnóstico rápido del sitio de la infección y determinar si el mismo es susceptible de las medidas de control in situ (específicamente el drenaje de un absceso, el desbridamiento de tejido necrótico infectado, la eliminación de un dispositivo potencialmente infectado y el control definitivo de una fuente de contaminación microbiana continua). Los focos de infección que pueden controlarse fácilmente mediante el tratamiento son: abscesos intraabdominales, perforación gastrointestinal, isquemia o vólvulo intestinal, colangitis, colecistitis, pielonefritis asociada a obstrucción o absceso, Infección necrotizante de los tejidos blandos, otra infección profunda (por ej., empiema o artritis) e infecciones del dispositivo implantado.

F. Terapia de fluidos

1. Se recomienda hacer una sobrecarga líquida durante la continuación de la administración, tanto tiempo como los factores hemodinámicos sigan mejorando.

2. Se recomiendan los cristaloides ya que son los líquidos de elección para la reanimación y el subsiguiente reemplazo del volumen intravascular en pacientes con sepsis y shock séptico.

3. Para la reanimación con fluidos de los pacientes con sepsis o shock séptico se sugiere usar cristaloides balanceados o solución salina.

4. Para la reanimación inicial y el posterior reemplazo del volumen intravascular en pacientes con sepsis y shock séptico, se sugiere agregar albúmina si es que se requieren cantidades importantes de cristaloides.

5. No se recomienda el uso de almidones de hidroxietilo para el reemplazo del volumen intravascular en pacientes con sepsis o shock séptico.

6. Para la reanimación de pacientes con sepsis o shock séptico se recomienda usar cristaloides en vez de gelatinas.

Justificación: En la terapia moderna, el uso de líquidos intravenosos es fundamental para la reanimación. Sin embargo, existe poca evidencia que apoye su práctica y se necesita investigación urgente, pero los autores recomiendan al inicio urgente de la infusión de líquidos seguida de una infusión más cautelosa una vez que el paciente se ha estabilizado. Hay cierta evidencia de que el balance de líquidos positivo durante la estancia en la UCI es perjudicial por lo que los panelistas no recomiendan administrar líquidos más allá de la reanimación sin tener cierta certeza de que el paciente responderá satisfactoriamente.

La ausencia de un beneficio claro tras la administración de soluciones coloidales comparadas con los cristaloides en los subgrupos de sepsis, junto con el elevado costo de la albúmina, apoyan una firme recomendación para el uso de cristaloides en la reanimación inicial de los pacientes con sepsis y shock séptico.

G. Medicamentos vasoactivos

1. Se recomienda la norepinefrina como vasopresor de primera elección.

2. Se sugiere agregar vasopresina (hasta 0,03 U/min) o epinefrina en lugar de norepinefrina con la intención de elevar la PAM al valor objetivo, o agregando vasopresina (hasta 0,03 U/min) para disminuir la dosis de norepinefrina.

3. Se sugiere usar dopamina como vasopresor alternativo a la norepinefrina solamente en pacientes altamente seleccionados (por ej., con bajo riesgo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa).

4. No usar dosis bajas de dopamina para la protección renal.

5. Usar dobutamina en pacientes que muestran evidencia de hipoperfusión persistente a pesar de un aporte adecuado de líquido y el uso de agentes vasopresores.

Observaciones: Si se inician vasopresores, la dosis debe ser titulada a un punto final que refleje la perfusión, y reducir o suspender el agente si la hipotensión o la arritmia empeoran.

Justificación: La noradrenalina aumenta la PAM debido a su efecto vasoconstrictor con poco cambio en la frecuencia cardíaca y menos aumento del volumen sistólico comparada con la dopamina. La dopamina aumenta la PAM y el gasto cardíaco, principalmente debido al aumento del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. La noradrenalina es más potente que la dopamina y puede ser más eficaz para revertir la hipotensión en los pacientes con shock séptico. Puede ser particularmente útil en los pacientes con alteración de la función sistólica, pero causa más taquicardia y puede ser más arritmogénica que la norepinefrina. También puede influir en la respuesta endocrina a través del eje hipotalámico hipofisario y tener efectos inmunosupresores. Sin embargo, una revisión y metanálisis recientes no respaldan el uso rutinario de la dopamina en el manejo del shock séptico.

Estudios en seres humanos y animales sugieren que la infusión de epinefrina puede tener efectos deletéreos en la circulación esplácnica y producir hiperlactatemia. Sin embargo, los ensayos clínicos no muestran empeoramiento de los resultados clínicos. No se halló una diferencia significativa en la mortalidad con el uso de norepinefrina y epinefrina. Esta última puede aumentar la producción de lactato aeróbico por la estimulación de los receptores β_2 adrenérgicos del músculo esquelético e impedir que los niveles de lactato sean utilizados para guiar la reanimación. Se ha observado que en el shock séptico, los niveles de vasopresina son inferiores a lo previsto en el estado de shock. Las dosis bajas de la vasopresina pueden ser eficaces para elevar la presión de los pacientes refractarios a otros vasopresores y puede brindar beneficios fisiológicos potenciales.

6. Se sugiere colocar un catéter arterial a todos los pacientes que requieren vasopresores, tan pronto como sea posible.

Justificación. En los estados de shock es incorrecto estimar la presión arterial con manguito, especialmente si el sistema de medición es automatizado. El uso de un catéter arterial proporciona una medición reproducible de la presión arterial y también permite un análisis latido a latido, de modo que las decisiones terapéuticas puedan basarse en una respuesta inmediata y tener una información reproducible de la presión arterial. La inserción de catéteres en la arteria radial generalmente es segura.

Se ha comprobado una incidencia de isquemia de la extremidad y hemorragia en <1%, siendo el hematoma la complicación local más frecuente (14%). Las tasas de complicación pueden ser más bajas si se coloca bajo la guía ecográfica. Se ha comprobado un mayor riesgo de infecciones cuando el catéter es insertado en la arteria femoral y no en la arteria radial, y la incidencia agrupada global de infección del torrente sanguíneo fue de 3,4/1.000 catéteres .

H. Corticosteroides

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

Justificación: La respuesta de los pacientes con shock séptico a la terapia vasopresora parece ser un factor importante a la hora de elegir a los pacientes para ser tratados opcionalmente con hidrocortisona. Un estudio aleatorizado y controlado multicéntrico francés (de pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa) y otros 2 estudios pequeños de pacientes en shock séptico que no respondían a los vasopresores (presión arterial sistólica <90 mm Hg a pesar de la reanimación con líquidos y vasopresores durante más de 1 hora) comprobaron una inversión significativa de shock y una reducción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa. Por el contrario, un gran estudio europeo multicéntrico (CORTICUS) que incluyó pacientes con presión arterial sistólica <90 mm Hg a pesar de la adecuada sustitución de líquidos o la necesidad de vasopresores halló un riesgo más bajo de muerte que el ensayo francés y no mostró beneficio sobre la mortalidad con la terapia esteroidea.

1. Se recomienda transfundir glóbulos rojos cuando la hemoglobina sea <7,0 g/dl en los adultos, en ausencia de circunstancias extenuantes, como la isquemia miocárdica, la hipoxemia severa o la hemorragia aguda.

Justificación: Dos ensayos clínicos de pacientes sépticos evaluaron los umbrales para la transfusión sanguínea. En ambos, el umbral de transfusión para los pacientes con shock séptico después de su admisión en la UCI fue bastante similar. Luego de comprobar que el uso de diferentes umbrales de hemoglobina resultaba en pocas diferencias en cuanto a la mortalidad a los 60 y 90 días, los eventos isquémicos y el uso de soporte vital, los panelistas concluyeron que, con bastante certeza, se puede elegir un umbral de hemoglobina más bajo.

2. Se recomienda indicar eritropoyetina para el tratamiento de la anemia asociada a la sepsis.

Justificación. No hay información específica sobre el uso de eritropoyetina en pacientes sépticos. Los ensayos clínicos en pacientes críticamente enfermos muestran que su administración se acompaña de una disminución del requerimiento de transfusión de glóbulos rojos sin efectos sobre la mortalidad. No es de esperar que el efecto de la eritropoyetina en la sepsis y el shock séptico sea más beneficioso que en otras condiciones críticas. En enfermos críticos, su administración puede ir asociada a una mayor incidencia de eventos trombóticos. Los pacientes con sepsis y shock séptico pueden tener condiciones coexistentes que necesiten la administración de eritropoyetina o agentes similares.

3. Se sugiere no utilizar plasma fresco congelado para corregir las anomalías de la coagulación en ausencia de sangrado o previo a procedimientos invasivos

Justificación: No existen estudios aleatorizados y controlados relacionados con la transfusión profiláctica de plasma fresco congelado en pacientes sépticos o críticamente enfermos, con coagulopatías. Las recomendaciones actuales se basan en la opinión de expertos sobre la transfusión de plasma fresco congelado cuando existe una deficiencia de la coagulación documentada y la presencia de sangrado activo o previo a la realización de procedimientos quirúrgicos o invasivos. Por otra parte, la transfusión de plasma fresco congelado no corrige el tiempo de protrombina en pacientes no hemorrágicos o con anomalías leves. Ningún estudio sugiere que la corrección de más anomalías de la coagulación graves beneficie a los pacientes que no sangran.

4. Se sugiere la transfusión profiláctica de plaquetas cuando los recuentos son $<10.000/mm^3$, en ausencia de sangrado y si son $<20.000/mm^3$ si el paciente tiene un riesgo significativo de hemorragia. Para el sangrado activo, la cirugía o un procedimiento invasivo se recomiendan umbrales más elevados ($\geq 50.000/mm^3$).

Justificación. No existen ensayos aleatorizados y controlados de transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes sépticos o críticamente enfermos. Las recomendaciones y las guías actuales se basan en ensayos clínicos de transfusión plaquetaria profiláctica en pacientes con trombocitopenia inducida por la terapéutica (usualmente leucemia y trasplante de células madre). Probablemente, en la sepsis la trombocitopenia se deba a una fisiopatología diferente de la producción de plaquetas y al aumento del consumo de plaquetas. Los factores que pueden aumentar el riesgo de sangrado e indican la necesidad de una mayor cantidad de plaquetas están los pacientes con sepsis.

J. Inmunoglobulinas

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

Justificación. No hay nuevos estudios que orienten esta recomendación. Un estudio importante no halló beneficios con la Ig IV. El metaanálisis Cochrane más reciente no halló diferencias entre las Ig IV policlonales estándar y la Ig policlonal enriquecida en Ig M. Tampoco reveló beneficio en la supervivencia.

K. Purificación sanguínea

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

Justificación: La purificación de la sangre incluye varias técnicas, como la hemofiltración de alto volumen y la hemoadsorción (hemoperfusión), en las que los sorbentes, removiendo las endotoxinas y las citocinas, se ponen en contacto con la sangre; el intercambio o la filtración plasmática, a través de los cuales se separa el plasma de la sangre entera, removido y reemplazado por solución salina, albúmina o plasma fresco congelado y, el sistema híbrido: que combina la adsorción con la filtración del plasma, utilizando una resina que elimina las citocinas.

L. Anticoagulantes

1. No se recomienda el uso de antitrombina para el tratamiento de la sepsis y el shock séptico.

Justificación: La antitrombina es el anticoagulante más abundante que circula en plasma. La disminución de su actividad plasmática al inicio de la sepsis se correlaciona con la coagulación intravascular diseminada y el resultado letal. Sin embargo, algunos estudios de antitrombina para pacientes críticamente enfermos no demostraron ningún efecto beneficioso sobre la mortalidad. La antitrombina se asoció con mayor riesgo de sangrado. Todavía faltan otros datos para recomendar este agente.

2. No se hace ninguna recomendación con respecto al uso de trombomodulina o heparina para el tratamiento de la sepsis o el shock séptico.

Justificación: La mayoría de los estudios aleatorizados y controlados de trombomodulina soluble recombinante han estado dirigidos a la sepsis asociada a la coagulación intravascular diseminada, y una revisión sugirió un efecto beneficioso sobre la supervivencia sin un aumento del riesgo de sangrado pero panel todavía no se ha expedido al respecto. Se ha comprobado beneficio potencial en la supervivencia con el uso de heparina en pacientes con sepsis, sin un aumento de sangrado mayor. Sin embargo, la heparina no puede recomendarse hasta que se realicen nuevos estudios.

La proteína C activada recombinante antes recomendada no es eficaz para los pacientes adultos con shock séptico y fue retirado del mercado.

M. Ventilación mecánica

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

2. En los pacientes adultos con SDRA severo inducido por sepsis se recomienda usar presiones meseta objetivo en el límite superior (30 cm H₂O) en vez de presiones meseta más elevadas.

Justificación. Esta recomendación es similar a las de las guías anteriores. Varios ensayos aleatorizados multicéntricos en pacientes con SDRA establecido que evaluaron los efectos de limitar la presión inspiratoria moderando el volumen corriente mostraron resultados diferentes. Varios metaanálisis sugieren una disminución de la mortalidad en los pacientes en los que se usaron presiones y volúmenes limitadas.

3. Se sugiere usar una PEEP más elevada que baja en los pacientes adultos con SDRA moderado a severo inducido por sepsis

Justificación: En el SDRA, el aumento de la PEEP puede abrir unidades pulmonares que participarán en el intercambio gaseoso. Si la PEEP es aplicada a través de un tubo endotraqueal o una máscara facial, dicha apertura puede aumentar la PaO₂, lo que en algunos estudios se asoció con menor mortalidad, corroborado por otros 2 ensayos en los que la PEEP se acompañó de un aumento del cociente PaO₂/Fi O₂. Un análisis de casi todos los ensayos aleatorizados de ventilación pulmonar protectora comprobó un beneficio si la presión aumentaba al elevar las PEEP, lo que presumiblemente indica un aumento de la compliance pulmonar al abrir más unidades pulmonares.

4. Se sugiere el uso de maniobras de reclutamiento en pacientes adultos con SDRA severo inducido por sepsis

Justificación. Existen muchas estrategias para tratar la hipoxemia refractaria en pacientes con SDRA severo. Elevando transitoriamente la presión transpulmonar se puede facilitar la apertura de alvéolos, pero también podría distender demasiado las unidades pulmonares aireadas provocando lesiones pulmonares inducidas por el ventilador e hipotensión transitoria. La aplicación de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) mejora la supervivencia y reduce la aparición de hipoxia severa que requiere terapia de rescate en pacientes con SDRA. Aunque los efectos de las maniobras de reclutamiento mejoran inicialmente la oxigenación, puede ser transitorio. Los pacientes con hipoxemia grave pueden beneficiarse de las maniobras de reclutamiento con PEEP más elevada, pero hay poca evidencia que apoye su uso rutinario para todos los pacientes con SDRA. Si aparece deterioro de las variables clínicas, las maniobras de reclutamiento deben ser interrumpidas.

5. Se recomienda el uso del decúbito prono sobre el decúbito supino en los pacientes con SDRA inducido por sepsis y un cociente PaO₂/FiO₂ <150.

Justificación: En los pacientes con SDRA y cociente PaO₂/FiO₂ <150, el uso del decúbito prono comparado con el decúbito supino en las primeras 36 horas de intubación, mantenido durante más de 16 horas, se asoció con mayor supervivencia y mejor oxigenación y compliance pulmonar. Si bien el decúbito prono puede asociarse con complicaciones potencialmente mortales como la eliminación accidental del tubo endotraqueal, no se halló evidencia en el análisis combinado. Pero sí se asoció con úlceras por presión mientras que algunos pacientes tienen contraindicada esa posición. En los pacientes con hipoxia refractaria, las terapias de rescate alternativas son la ventilación con liberación de presión de la vía aérea y la oxigenación con membrana extracorpórea.

6. Se recomienda no utilizar ventilación oscilante de alta frecuencia (VOAF) en los pacientes adultos con SDRA inducido por sepsis.

Justificación: El papel de la VOAf como técnica de rescate para el SDRA refractario aún no está claro pero se recomienda no utilizarla en el SDRA moderado a severo dada la falta de beneficio demostrado y el daño potencial.

7. El panel no hace ninguna recomendación con respecto del uso de ventilación no invasiva (VNI) para los pacientes con SDRA inducido por sepsis.

Justificación: La VNI puede tener beneficios teóricos en pacientes con insuficiencia respiratoria inducida por sepsis—mejor capacidad para comunicarse, menor necesidad de sedación e intubación. Sin embargo, puede impedir el uso de un volumen de marea bajo o alcanzar niveles adecuados de PEEP, dos estrategias de ventilación que han mostrado beneficios incluso en el SDRA. A diferencia de otras indicaciones (por ej., edema pulmonar cardiogénico, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) que requieren un uso breve de la NIV, el SDRA suele tardar días o semanas en mejorar y el uso prolongado de la NVI puede provocar complicaciones como lesiones cutáneas faciales, ingesta nutricional inadecuada y falta de reposo de los músculos respiratorios.

8. Se sugiere el uso de bloqueantes neuromusculares durante ≤ 48 horas en pacientes adultos con SDRA inducido por sepsis y un cociente $PaO_2/FiO_2 < 150$ mm Hg.

Justificación: La indicación más común para el uso de bloqueantes neuromusculares en la UCI es facilitar la ventilación mecánica. Estos agentes pueden mejorar la compliance de la pared torácica, prevenir la disincronía respiratoria y reducir las presiones pico de las vías respiratorias. La parálisis muscular también puede reducir el consumo de oxígeno disminuyendo el trabajo respiratorio y el flujo sanguíneo de los músculos respiratorios.

9. Se recomienda una estrategia de líquidos conservadora para los pacientes con SDRA inducido por sepsis sin evidencia de hipoperfusión tisular.

Justificación: los mecanismos para el desarrollo de edema en pacientes con SDRA son: aumento de la permeabilidad capilar y de la presión hidrostática y disminución de la presión oncótica. Pequeños estudios prospectivos en pacientes con enfermedad crítica y SDRA han mostrado que la poca ganancia de peso se asocia con mejor oxigenación y menos días de ventilación mecánica. Una estrategia de líquidos conservadora para minimizar la infusión de líquidos y la ganancia de peso en pacientes con SDRA, según el nivel de la PVC o la presión en la arteria pulmonar mediante catéter (presión de enclavamiento pulmonar), junto con las variables clínicas como guías terapéutica condujeron a menos días de ventilación y de internación en la UCI, sin alterar la incidencia de insuficiencia renal o las tasas de mortalidad. Esta estrategia solo fue utilizada en pacientes con SDRA establecido, algunos de los cuales sufrieron shock durante su estancia en la UCI, y los intentos activos para reducir el volumen de líquido se realizaron solo fuera de los períodos de shock.

10. Se recomienda no usar agonistas β_2 para el tratamiento de los pacientes con SDRA inducido por sepsis sin broncoespasmo.

Justificación: Los pacientes con SDRA inducido por sepsis a menudo desarrollan un aumento de la permeabilidad vascular; Los datos preclínicos sugieren que los agonistas adrenérgicos β pueden acelerar la reabsorción del edema alveolar.

11. Se recomienda no usar rutinariamente el catéter arterial pulmonar para los pacientes con SDRA inducido por sepsis.

Justificación: esta recomendación no ha sufrido cambios. Aunque la inserción de un catéter en la arteria pulmonar (CAP) puede proporcionar información útil sobre el estado del volumen y la función cardíacos, estos beneficios pueden verse confundidos por: diferencias en la interpretación de los resultados; falta de correlación entre las presiones de enclavamiento arterial pulmonar y la respuesta clínica y, falta demostrada de mejores resultados con el uso del CAP.

No obstante, si las decisiones del manejo dependen de la información obtenida únicamente mediante el CAP (atendiendo a los recursos disponibles), pacientes sépticos seleccionados pueden ser candidatos a la inserción de dicho catéter.

12. En los pacientes adultos con insuficiencia respiratoria inducida por sepsis, sin SDRA, se sugiere utilizar volúmenes de marea bajos y no altos.

Justificación: Se ha comprobado que una ventilación de bajo volumen de marea o tidal (4-6 ml/kg) es beneficioso para los pacientes con SDRA establecido, limitando la lesión pulmonar inducida por el ventilador. Sin embargo, el efecto de la ventilación limitada por volumen y presión es menos claro en los pacientes con sepsis que no tienen SDRA.

A pesar de los problemas metodológicos y de calidad de los estudios realizados, que muestran disparidad en los resultados, los panelistas consideran que los beneficios de la ventilación de volumen tidal bajo en los pacientes sin SDRA superan cualquier daño potencial.

13. Se recomienda que los pacientes con sepsis ventilados mecánicamente permanezcan con la cabecera de la cama elevada entre 30º y 45º para limitar el riesgo de aspiración y prevenir la neumonía asociada al ventilador (NAV).

Justificación: Se ha demostrado que la posición semidecúbito disminuye la incidencia de NAV. Un estudio comprobó que el riesgo de NAV aumenta por el uso de la alimentación enteral; el 50% de los pacientes alimentados por vía enteral en posición supina desarrolló NAV, comparados con el 9% de los alimentados en posición semidecúbito. Sin embargo, quedan dudas sobre el cumplimiento estricto de la elevación del lecho. Cuando es necesario, los pacientes pueden colocarse en posición horizontal para realizar procedimientos, mediciones hemodinámicas y durante episodios de hipotensión. Los pacientes no deben ser alimentados por vía enteral mientras está en decúbito supino.

No hay estudios nuevos que modifiquen las recomendaciones de las últimas guías. Sin embargo, la falta de nuevas evidencias junto con los pocos daños derivados de elevar la cabecera de la cama y la elevada posibilidad y frecuencia de su implementación dio lugar a una firme recomendación. Esta recomendación no aplica a un pequeño subgrupo de pacientes, como los traumatizados con una lesión de la columna vertebral.

14. Se recomienda las pruebas de respiración espontánea en los pacientes con sepsis ventilados mecánicamente aptos para el destete.

Justificación: Las pruebas de respiración espontánea incluyen un nivel de presión de apoyo bajo, CPAP (≈5 cm H₂O) o uso de un tubo en T. Pero en su lugar, como prueba de respiración espontánea diaria para

pacientes seleccionados hospitalizados ventilados mecánicamente durante más de 24 horas, una guía de práctica clínica reciente sugiere el uso de mayor presión inspiratoria, lo que reduce la duración de la ventilación mecánica y del destete. Las pruebas deben realizarse junto con una prueba de despertar espontáneo. El éxito de las pruebas de respiración espontánea conduce a una elevada probabilidad de éxito de la interrupción de la ventilación mecánica con un daño mínimo.

15. Se recomienda hacer el destete mecánico para pacientes ventilados con insuficiencia respiratoria inducida por sepsis aptos para el destete.

Justificación: Los protocolos permiten estandarizar las vías clínicas para facilitar el tratamiento y pueden incluir pruebas de respiración espontánea, reducción gradual del soporte y destete generado por computadora. El análisis combinado demuestra que el destete bajo protocolo dura menos que en los pacientes destetados bajo la práctica habitual.

N. Sedación y analgesia

1. Se recomienda la sedación continua o intermitente en pacientes con sepsis ventilados mecánicamente, con la guía de la titulación específica.

Justificación. La limitación de la sedación en enfermos críticos ventilados reduce la duración de la ventilación mecánica y los días de internación en la UCI y el hospital, y permite la movilización temprana. A pesar de la falta de estudios, hay pocas razones para creer que al minimizar la sedación, los pacientes sépticos no obtendrán los mismos beneficios que otros pacientes críticos. Existen varias maneras de reducir los sedantes y la duración de la ventilación mecánica. Los protocolos a cargo de la enfermera, que incorporan una escala de sedación, brindan mejores resultados. Sin embargo, el beneficio depende de los conocimientos y las prácticas locales. Independientemente del tipo de sedación elegido, existen muchas pruebas indirectas que demuestran el beneficio de limitar la sedación en pacientes en ventilación mecánica y sin contraindicaciones, como así se considera la mejor práctica para cualquier enfermo crítico, incluidos los pacientes con sepsis.

O. Control de la glucosa

1. Se recomienda usar protocolos para el control de la glucemia en pacientes de UCI con sepsis, comenzando con insulina cuando hay 2 glucemias consecutivas >180 mg/dl. El objetivo es alcanzar una glucemia ≤180 mg/dl y no una ≤110 mg/dl.

2. Se recomienda monitorear la glucemia cada 1-2 horas hasta que la glucemia y la infusión de insulina se estabilicen; luego cada 4 horas en los pacientes que reciben infusiones de insulina.

3. Se recomienda interpretar con precaución las glucemias medidas con tiras reactivas en sangre capilar porque pueden ser inexactas para estimar la glucemia arterial o plasmática.

4. Para las pruebas en el punto de atención, si los pacientes portan un catéter arterial, se sugiere usar sangre arterial y no capilar, y medir con un glucómetro

Justificación: Un gran estudio de 2001 demostró menor mortalidad en la UCI usando insulina IV intensiva (protocolo de Leuven) para una glucemia objetivo de 80-110 mg/dl. Otro estudio similar que incluyó

pacientes con más de 3 días de internación en 3 UCI médicas no halló una disminución de la mortalidad general. Debido a que no hay evidencia de que las glucemias objetivo de 140 y 180 mg/dl sean diferentes de las glucemias objetivo de 110 a 140 mg/dl, los panelistas recomiendan utilizar una glucemia objetivo ≤ 180 mg/dl sin un objetivo más bajo que la hipoglucemia

P. Terapia de reemplazo renal

1. Se sugiere la terapia de reemplazo renal continua o intermitente en los pacientes con sepsis y daño renal agudo.

2. Se sugiere usar el método continuo para facilitar el manejo del balance hídrico en los pacientes sépticos hemodinámicamente inestables.

3. Se sugiere no utilizar la terapia de reemplazo renal continua en los pacientes con sepsis y lesión renal aguda para corregir la creatinina o la oliguria sin otras indicaciones definitivas de diálisis.

Justificación: Aunque numerosos estudios no aleatorizados han reportado una tendencia no significativa a mejorar la supervivencia usando métodos continuos, 2 metanálisis informaron la ausencia de diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria en los pacientes que reciben tanto terapia de reemplazo renal continua como intermitente. El panel de expertos considera que la evidencia es moderada y no apoya el uso de terapia de reemplazo renal en la sepsis, independientemente de la necesidad de reemplazo renal.

Q. Terapia con bicarbonato

1. Se sugiere no usar bicarbonato de sodio para mejorar la hemodinamia o reducir los vasopresores en pacientes con hipoperfusión inducida por acidemia láctica con un $\text{pH} \geq 7,15$.

Justificación: Aunque la terapia con bicarbonato de sodio puede ser útil para limitar el volumen corriente en el SDRA, en algunas situaciones de hipercapnia no hay pruebas que apoyen su uso en el tratamiento de la hipoperfusión inducida por acidemia láctica asociada a la sepsis. La administración de bicarbonato ha sido asociada a la sobrecarga de sodio y fluidos, al aumento del lactato y la Paco_2 y a una disminución del calcio ionizado sérico, pero la veracidad de estas variables en los resultados es dudosa. El efecto de la administración de bicarbonato de sodio sobre los requerimientos hemodinámicos y de vasopresores a un pH más bajo, así como el efecto sobre los resultados clínicos a cualquier pH se desconocen.

R. Profilaxis del tromboembolismo venoso

1. Se recomienda la profilaxis farmacológica (heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular para prevenir el tromboembolismo venoso en ausencia de contraindicaciones para el uso de estos agentes.

2. Se recomienda la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en lugar de la heparina no fraccionada para la profilaxis del tromboembolismo venoso en ausencia de contraindicaciones para el uso de esa heparina.

3. Se sugiere la profilaxis farmacológica combinada y la profilaxis mecánica del tromboembolismo venoso, siempre que sea posible.

4. Se sugiere la profilaxis mecánica del tromboembolismo venoso cuando la profilaxis farmacológica está contraindicada.

Justificación: Los pacientes de UCI están en riesgo de trombosis venosa profunda, así como de embolia pulmonar. La incidencia de TVP adquirida en la UCI puede llegar al 10% y la de la EP adquirida del 2%-4%. Los pacientes con septicemia y shock séptico tienen riesgo de esta complicación. El uso de vasopresores, frecuente en estos pacientes, es un factor de riesgo de trombosis venosa profunda adquirida en la UCI.

S. Profilaxis de la úlcera de estrés

1. Se recomienda la profilaxis de la úlcera de estrés en pacientes con sepsis o shock séptico que tienen factores de riesgo de sangrado gastrointestinal-

2. Se sugiere el uso de inhibidores de la bomba de protones o de antagonistas del receptor de histamina 2 cuando está indicada la profilaxis de la úlcera de estrés.

3. No se recomienda la profilaxis de la úlcera de estrés en los pacientes sin factores de riesgo de sangrado gastrointestinal.

Justificación: Las úlceras de estrés se desarrollan en el tracto gastrointestinal de personas gravemente enfermas y puede asociarse a una morbilidad significativa. El mecanismo exacto se desconoce, pero se cree que está relacionado con la interrupción de los mecanismos de protección contra el ácido gástrico, la hipoperfusión de la mucosa gástrica, el aumento de la producción de ácido y el daño oxidativo del tracto digestivo. Los más fuertes predictores clínicos de riesgo de hemorragia gastrointestinal en los pacientes críticamente enfermos es la ventilación mecánica >48 horas y las coagulopatías. La enfermedad hepática preexistente, la terapia de reemplazo renal y los mayores puntajes de fallo orgánico fueron predictores independientes del riesgo de sangrado gastrointestinal.

T. Nutrición

1. No se recomienda la nutrición parenteral precoz, sola o combinada con la alimentación enteral (sino más bien iniciar temprano la nutrición enteral) en pacientes críticamente enfermos con sepsis o shock séptico que pueden ser alimentados por vía enteral

Justificación: La nutrición parenteral puede asegurar la cantidad deseada de calorías, lo que es una ventaja sobre la nutrición enteral, especialmente cuando los pacientes pueden estar subalimentados por intolerancia gastrointestinal, como puede suceder durante la internación en la UCI. Sin embargo, es más invasiva y se ha asociado con complicaciones, como el mayor riesgo de infecciones. Por otra parte, la alimentación enteral brinda beneficios fisiológicos, lo que la convierte en un factor clave de la atención.

2. No se recomienda la nutrición parenterales sola o en combinación con alimentos enterales (sino más bien se inicia la infusión de glucosa intravenosa y se comienzan a administrar los alimentos por vía entérica de acuerdo a la tolerancia, durante los primeros 7 días, en los pacientes críticamente con sepsis o shock séptico, para quienes la alimentación enteral temprana no es factible.

Justificación: En algunos pacientes con sepsis o shock séptico, la alimentación enteral temprana puede ser imposible debido a contraindicaciones relacionadas con la cirugía o la intolerancia a la alimentación. Es

posible que estos pacientes requieran nutrición parenteral temprana con o sin alimentación enteral, para satisfacer los objetivos nutricionales vs. la alimentación enteral trófica/hipocalórica sola, o nada, excepto la infusión de glucosa/dextrosa IV para el suministro de algunas calorías.

Los panelistas hallaron que la nutrición parenteral precoz con o sin el suplemento de la nutrición enteral no se asoció con reducción de la mortalidad pero sí con un mayor riesgo de infección. Los resultados en cuanto a la duración de la ventilación en relación a la nutrición parenteral fueron divergentes. Como conclusión de su análisis, debido a la falta de beneficio sobre la mortalidad, el mayor riesgo de infección y el costo adicional para la nutrición parenteral en ausencia de beneficio, los panelistas sostienen que la evidencia actual no apoya la iniciación de la nutrición parenteral temprana durante los primeros 7 días de la atención de los pacientes con contraindicaciones o intolerancia a la nutrición. Sin embargo, aclaran que existe un subgrupo de pacientes malnutridos que pueden ser elegidos para iniciar la nutrición parenteral temprana si la alimentación enteral no es factible.

3. Se sugiere iniciar la alimentación enteral temprana en lugar del ayuno con la sola infusión de glucosa en los pacientes críticamente enfermos con sepsis o shock séptico que pueden ser alimentados por vía enteral.

4. Se sugiere la alimentación trófica/hipocalórica temprana o la alimentación enteral temprana en pacientes críticamente enfermos con sepsis o shock séptico. Si inicialmente se elige la alimentación trófica/hipocalórica, entonces los alimentos se deben ir administrando de acuerdo a la tolerancia del paciente.

Justificación: La nutrición enteral temprana en pacientes con sepsis y shock séptico tiene ventajas fisiológicas potenciales relacionadas con el mantenimiento de la integridad intestinal y la prevención de la permeabilidad intestinal, la atenuación de la respuesta inflamatoria y la modulación de las respuestas metabólicas; también puede reducir la resistencia a la insulina.

5. No se recomienda el uso de ácidos grasos omega 3 como suplemento inmunológico en pacientes críticamente enfermos con sepsis o shock séptico.

Justificación: El uso de ácidos grasos omega 3 en enfermos críticos ha sido un tema de interés durante los últimos años debido al potencial inmunomodulador. Sin embargo, las revisiones sistemáticas de suplementación con omega 3 en pacientes críticamente enfermos y SDRA no han confirmado su beneficio terapéutico. Una revisión importante no halló reducciones significativas en la mortalidad pero en el grupo omega 3 se redujeron significativamente los días de internación en UCI. Debido a la incertidumbre del beneficio, el potencial de daño hallado en diversos estudios, y el exceso de costos y disponibilidad de los ácidos grasos omega 3, los panelistas recomiendan firmemente no usarlos en los pacientes con sepsis y shock séptico fuera de las investigaciones.

6. Se sugiere no hacer el monitoreo rutinario del volumen residual gástrico (VRG) en pacientes críticamente enfermos con sepsis o shock séptico. Sin embargo, sugieren medir los residuos gástricos en pacientes con intolerancia alimentaria o considerados con alto riesgo de aspiración.

Observaciones: Esta recomendación se refiere a los pacientes críticos con sepsis o shock séptico.

Justificación. Los pacientes gravemente enfermos corren el riesgo de dismotilidad, la que puede predisponerlos a regurgitación o vómitos, aspiración y desarrollo de la neumonía por aspiración (NA). La

justificación para medir el VRG es reducir el riesgo de NA, ya sea interrumpiendo o modificando la alimentación enteral, basados en la detección de un exceso de residuos gástricos. Pero, los estudios no han confirmado una relación entre la medición del VRG y la aparición de vómitos o NA.

Debido a una reducción potencial de los recursos de enfermería para el monitoreo de los pacientes, no se recomienda el monitoreo del VRG en todos los pacientes con sepsis, a menos que se haya demostrado la intolerancia a la alimentación, o riesgo de aspiración elevado.

7. Se sugiere el uso de agentes procinéticos en enfermos críticos con sepsis o shock séptico e intolerancia a la alimentación.

Justificación: La intolerancia alimentaria se define como vómito, aspiración de contenido gástrico o VRG elevado. Por múltiples razones, la intolerancia a la alimentación se desarrolla comúnmente en pacientes críticamente enfermos. Los pacientes con gastroparesia preexistente o diabetes o aquellos que están recibiendo sedantes y vasopresores están en riesgo. Los agentes procinéticos, como la metoclopramida, la domperidona y la eritromicina frecuentemente se utilizan en UCI. Cada uno de estos agentes tiene diferentes propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas y pueden estar asociados a muerte súbita y posiblemente a arritmias ventriculares.

8. Se sugiere la colocación post-pilórica de los tubos de alimentación en enfermos críticos con sepsis o shock e intolerancia alimentaria, o que están riesgo de aspiración.

Justificación: La intolerancia alimentaria se define por la presencia de vómitos, distensión o VRG elevado que obligan a interrumpir la nutrición enteral. Los pacientes críticos están en riesgo de gastroparesia e intolerancia alimentaria. En aproximadamente el 50% de los pacientes críticos se puede hallar evidencia de retraso en el vaciamiento gástrico. La proporción de pacientes que desarrollará síntomas clínicos es menos clara. La intolerancia alimentaria puede motivar la interrupción del apoyo nutricional, vómitos, aspiración del contenido gástrico o NA. La fisiopatología no se conoce por completo y es probable que sea multifactorial. La gastroparesia puede estar causada por los agentes farmacológicos que se utilizan frecuentemente en la UCI (por ej., sedantes; opioides o agentes bloqueantes neuromusculares; hipoperfusión gástrica, en el contexto del shock, hiperglucemia o uso de vasopresores.

9. No se recomienda el uso de selenio IV para tratar la sepsis y el shock séptico.

Justificación: El selenio se utilizó con la esperanza de que podría corregir la conocida reducción de su concentración en los pacientes con sepsis, y así proporcionar un efecto farmacológico a través de una defensa antioxidante pero, la evidencia para el uso del selenio IV no es convincente. Un importante estudio aleatorizado y controlado reciente no halló beneficios en las tasas de mortalidad ni un impacto significativo en la septicemia. Tampoco se hallaron diferencias en los resultados secundarios del desarrollo de neumonía nosocomial o días de internación en UCI.

10. Se sugiere no usar arginina para tratar la sepsis y el shock séptico.

Justificación: En la sepsis, la disponibilidad de arginina está reducida, lo que puede disminuir la síntesis de óxido nítrico, la pérdida de la regulación de la microcirculación y, favorecer la producción de superóxido y peroxinitrito. La suplementación con arginina podría provocar una vasodilatación indeseada e hipotensión. Los ensayos de suplementos de L-arginina en seres humanos han mostrado efectos variables pequeños sobre la mortalidad. Los beneficios en la mortalidad de los pacientes sépticos son muy dudosos.

11. No se recomienda el uso de glutamina para tratar la sepsis y el shock séptico.

Justificación: Los niveles de glutamina también se reducen durante la enfermedad. La suplementación exógena puede mejorar la atrofia y permeabilidad de la mucosa intestinal, lo que podría conducir a una disminución de la translocación bacteriana. Otros beneficios potenciales son el mejoramiento de la función de las células inmunológicas, la disminución de la producción de citocinas proinflamatorias, la elevación de los niveles de glutatión y de la capacidad oxidativa. Sin embargo, la importancia clínica de estos hallazgos no está claramente establecida.

12. Los expertos no hicieron ninguna recomendación sobre el uso de carnitina en la sepsis y el shock séptico.

Justificación: La interrupción masiva del metabolismo energético contribuye a la gravedad de la sepsis y a la insuficiencia de órganos blanco. La magnitud del cambio de energía y lo que es más importante, la adaptación metabólica al cambio en la demanda de energía posiblemente influyen en la supervivencia del paciente. La carnitina, fabricada endógenamente a partir de la lisina y la metionina, es necesaria para el transporte de los ácidos grasos de cadena larga en la mitocondria y la generación de energía. Por lo tanto, la utilización de carnitina es esencial para permitir el pasaje de la glucosa al metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga durante la crisis de energía de la sepsis. Esta es la base para justificar el empleo de L-carnitina como un fármaco terapéutico en la sepsis. Sin embargo, hay estudios que no han podido comprobar esta afirmación.

U. Establecimiento de los objetivos de atención

1. Se recomienda que los objetivos de atención y pronóstico sean discutidos con los pacientes y familiares.

2. Se recomienda que se los objetivos de atención sean incorporados al tratamiento y la planificación de la atención al final de la vida, utilizando paliativos cuando sea apropiado.

3. Se sugiere que los objetivos de atención se aborden tan pronto como sea posible, pero no más allá de las 72 horas posteriores a la admisión en la UCI.

Justificación: Los pacientes con sepsis y falla multiorgánica tienen una tasa elevada de mortalidad. Algunos no sobrevivirán o tendrán una mala calidad de vida. Aunque el resultado de la terapia intensiva en los pacientes críticos puede ser difícil de pronosticar con precisión, en la UCI es primordial establecer metas terapéuticas realistas, especialmente porque las expectativas inexactas sobre el pronóstico son comunes entre los suplentes. El tratamiento para prolongar la vida de en la edad avanzada durante la internación en UCI que no se acompaña de beneficios no es consistente con el establecimiento de objetivos de la atención. Los modelos para estructurar las iniciativas para mejorar la atención en la UCI resaltan la incorporación de los objetivos de la atención en los planes terapéuticos, junto con el pronóstico.

El uso de conferencias para los familiares cuidadores para identificar directivas anticipadas y metas terapéuticas dentro de las 72 horas posteriores a la admisión en la UCI ha demostrado promover la comunicación y el entendimiento entre los la familia del paciente y el equipo tratante; mejorar la satisfacción familiar; disminuir el estrés, la ansiedad y la depresión en los parientes supervivientes; facilitar la toma de decisiones al final de la vida y acortar los días de internación en la UCI de los pacientes que

mueren en ella. La promoción de la toma de decisiones compartidas con los pacientes y las familias es beneficiosa pues asegura la atención apropiada en la UCI y se evita la atención inútil.