



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

ÁREA DE LA SALUD HUMANA

NIVEL DE POSGRADO
CARRERA DE MEDICINA

TÍTULO:

“CLEARANCE DE LACTATO COMO INDICADOR PRONÓSTICO DE PROGRESIÓN DE SEPSIS A SEPSIS SEVERA Y DE SEPSIS SEVERA A CHOQUE SÉPTICO EN EL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA DEL NORTHOSPITAL-QUITO”

Tesis previa a la obtención del título de Especialista en Medicina Interna

AUTOR:

Dr. Richard Augusto León Jaramillo

DIRECTOR:

Dr. José Miguel Cobos Vivanco. Mg.Sc

LOJA - ECUADOR

2014-2015

CERTIFICACIÓN

Dr. José Miguel Cobos, Mg. Sc.

Docente del Área de la Salud de la Universidad Nacional de Loja

C E R T I F I C O:

Que he dirigido la tesis titulada **“CLEARANCE DE LACTATO COMO INDICADOR PRONÓSTICO DE PROGRESIÓN DE SEPSIS A SEPSIS SEVERA Y DE SEPSIS SEVERA A CHOQUE SÉPTICO EN EL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA DEL NORTHOSPITAL-QUITO”**, de autoría del Dr. Richard Augusto León Jaramillo en toda su elaboración; la misma que cumple con todos los requisitos reglamentarios.

Por lo expuesto autorizo su presentación.

Loja, 23 de julio del 2015



Dr. José Miguel Cobos
DIRECTOR

AUTORÍA

Yo, Richard Augusto León Jaramillo declaro ser autor del presente trabajo de tesis y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos o acciones legales, por el contenido de la misma.

Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja, la publicación de mi tesis en el Repositorio Institucional-Biblioteca Virtual.

Autor: Richard Augusto León Jaramillo

Firma: _____

A handwritten signature in blue ink, consisting of several vertical strokes and a large, sweeping loop at the top right.

Cédula: 1103981518

Fecha: 23 de julio del 2015

CARTA DE AUTORIZACIÓN

Yo, Richard Augusto León Jaramillo declaro ser autor de la tesis titulada "CLEARANCE DE LACTATO COMO INDICADOR PRONOSTICO DE PROGRESION DE SEPSIS A SEPSIS SEVERA Y DE SEPSIS SEVERA A CHOQUE SEPTICO EN EL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA DEL NORTHOSPITAL-QUITO", como requisito para optar al grado de Especialista en Medicina Interna; autorizo al Sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que con fines académicos, muestre al mundo la producción intelectual de la universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera en el Repositorio Digital Institucional:

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el RDI, en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia de la tesis que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja a los veinte y tres días del mes de julio del dos mil quince.

Firma:

Autor: Richard Augusto León Jaramillo

Cédula: 1103981518

Dirección: Homero Salas OE5-108 y Altar. La Concepción Quito-Ecuador

Correo electrónico: ricky_lyon1981@yahoo.es

Teléfono: 022278057 Celular: 0985795878

DATOS COMPLEMENTARIOS:

Director de Tesis: Dr. José Miguel Cobos Vivanco, Mg. Sc.

Tribunal de Grado: Dra. Gabriela Chacón Valdiviezo (presidenta)

Dr. Cristian Galarza Sánchez (vocal)

Dra. Sara Vidal Rodríguez (vocal)

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi Dios por haberme dado la vida, a mi esposa que con su amor y comprensión siempre me ha apoyado en todo momento gracias mi amor; a mis hijas que son mi motor y mi razón para luchar y seguir adelante. A mis padres por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional gracias a ellos soy lo que soy.

El Autor

AGRADECIMIENTO

Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de dificultades como el desarrollo de una tesis de posgrado es inevitable que te asalte un muy humano egocentrismo que te lleva a concentrar la mayor parte del mérito en el aporte que has hecho. Sin embargo, el análisis objetivo te muestra inmediatamente que la magnitud de ese aporte hubiese sido imposible sin la participación de personas e instituciones que han facilitado las cosas para que este trabajo llegue a un feliz término. Por ello es para mí un verdadero placer utilizar este espacio para ser justo y consecuente con ellas, expresándole mis agradecimientos.

Primeramente, a Jehová ya que sin su ayuda y bendición no lo hubiese logrado,

Al Northospital por haberme facilitado la información para mi tesis.

A mi esposa Ñatita que siempre estuvo ahí incluso en los momentos y situaciones más tormentosos siempre ayudándome. No fue sencillo culminar con este proyecto sin embargo siempre fue muy motivadora y alentadora.

Y por supuesto para mi familia, sin su apoyo colaboración e inspiración hubiese sido imposible llevar a culminar mis estudios; A mis padres Augusto y Carmita por su ejemplo de lucha y honestidad; gracias por su ayuda día tras día para haber culminado mis estudios de posgrado.

1. TÍTULO:

“CLEARANCE DE LACTATO COMO INDICADOR PRONÓSTICO DE PROGRESIÓN DE SEPSIS A SEPSIS SEVERA Y DE SEPSIS SEVERA A CHOQUE SÉPTICO EN EL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA DEL NORTHOSPITAL-QUITO”

2. RESUMEN

La presente investigación se centra en determinar la validez del aumento de depuración de lactato como marcador pronóstico de utilidad clínica en la progresión de sepsis temprana a sus diferentes estadios más avanzados y sus objetivos específicos en determinar la importancia del aumento de la depuración de lactato a las seis horas en la progresión de sepsis a sepsis severa; de sepsis a choque séptico; y, de sepsis severa a choque séptico. Tiene un carácter descriptivo y observacional, el área de estudio corresponde al servicio de Terapia Intensiva del Northospital - Quito en el periodo de tiempo comprendido entre diciembre 2014 a febrero 2015 dando un total de 37 pacientes; para ello se utilizó una hoja de recolección de datos elaborada por el investigador en la cual consta niveles de lactato inicial, lactato a las seis horas así como la condición clínica inicial y la condición clínica a las seis horas. Los datos estadísticos se analizaron con la ayuda de diferentes programas de computación e investigación como EPI INFO, Excel y Word. De los 37 pacientes sujetos a estudio 24 fueron hombres y 13 mujeres, 32 pacientes ingresaron con diagnóstico inicial de sepsis y 5 con sepsis severa, se clasificó a los participantes en adecuados e inadecuados depuradores entendiendo como adecuados depuradores a aquellos con depuración de lactato igual o mayor al 10%. Se validó el valor pronóstico del porcentaje de depuración de lactato con el pronóstico vital de desenlace (mortalidad), encontrando que los pacientes que depuraron inadecuadamente, tenían mayor probabilidad de morir frente a aquellos que depuraron adecuadamente (VPP: 91,7%; IC 95%: 74,2% a 97,7%). Medir la depuración de lactato a las seis horas es una intervención de bajo costo, factible y con un poder pronóstico aceptable para predecir mortalidad en pacientes con sepsis.

PALABRAS CLAVES: Depuración de lactato, sepsis, sepsis severa, choque séptico.

2. SUMMARY

The following investigation is focused to determine the validity of the increasing purification of lactate as a clinical useful prognostic marker in an early sepsis projection and on different stages which are highly advanced and its specific objectives are to determine the importance of increased clearance of the lactate due to a six hour progression of sepsis to severe sepsis; from sepsis to a septic shock; and; severe sepsis to a septic shock. This is an observational descriptive study which corresponds to the Service of Intensive Therapy from North Hospital in Quito between a certain period from December 2014 to February 2015, with a total of 37 patients; for this we used a collection data sheet which was elaborated by the investigator in which we can find the levels of initial lactate, lactate to a six hour period. The statistical data was analyzed with the help of different investigation and computer programs just like EPI INFO, EXCEL AND WORD. From the 37 patients that helped us to develop this study 24th of them were men and 13th of them were women, 32 patients entered with an initial sepsis diagnose and 5 with sepsis severe, participants were classified on suitable and non-suitable debuggers, it is understood by suitable purification those people with a suitable purification equal or greater than 10%. A forecast rate of purification of the lactate was validated were the prognosis of the outcome is valid (mortality), we managed to find out that non-suitable patients , have a higher probability of dying compared to the suitable patients (VPP: 91,7%; IC 95%: 74,2% to 97,7%). To be able to measure the lactate due to six hours of low cost intervention, feasible and with a prognosis power to predict mortality on patients with sepsis.

KEY WORDS: depuration of the lactate, sepsis, sepsis severe, septic shock.

3. INTRODUCCIÓN

La presente investigación hace referencia al clearance de lactato como indicador pronóstico de progresión de sepsis a sepsis severa y de sepsis severa a choque séptico, entendiendo clearance o depuración de lactato como el porcentaje de disminución de lactato en el tiempo, porcentaje que consideramos adecuado si a las seis horas es mayor o igual al 10% e inadecuado si es menor al 10%. (Nguyen, 2004) (Schmidt, 2014) (Shapiro, 2005).

La definición de sepsis hace referencia a la presencia de dos o más de los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) más un foco infeccioso evidente o sospecha del mismo (Rodríguez J. G., 2013). Sepsis severa el cuadro séptico asociado con disfunción orgánica, hipotensión e hipoperfusión tisular; la hipotensión inducida por sepsis se define como presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg o presión arterial media (PAM) < 60 mm Hg o una disminución de la PAS > 40 mm Hg o menor a dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión; y, la hipoperfusión tisular inducida por sepsis se define como hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria y alteración del estado mental (Dellinger, 2013). El shock séptico fue caracterizado como el cuadro de sepsis grave con hipotensión arterial que no responde a reanimación adecuada con líquidos, requiriendo el uso de drogas vasopresoras. (Briceño, 2010).

La sepsis ha aumentado exponencialmente durante la última década cobrándose ahora más vidas que el cáncer de colon y el cáncer de mama juntos. Entre las causas se citan el aumento de pacientes de edad avanzada,

el incremento de procedimientos invasivos de alto riesgo en todos los grupos de edad y el desarrollo de infecciones más virulentas y resistentes a los medicamentos. (GSA, Aliance Global Sepsis, 2013)

Existen varias escalas pronósticas de mortalidad en sepsis severa y choque séptico como el APACHE y SOFA, e indicadores de mal pronóstico como el exceso de base, procalcitonina y la hiperlactacidemia este último junto con su depuración y en base a varios estudios actualmente considerado como parámetro importante a tener en cuenta en la reanimación dirigida por metas de la sepsis severa y choque séptico (Smith, 2005) sin embargo no se ha encontrado estudios donde se reporte la depuración o clearance de lactato como progresión de sepsis leve a sepsis severa y a choque séptico por lo que nace la inquietud de saber si, la depuración de lactato sérico es efectiva como marcador pronóstico de progresión de sepsis a sepsis severa y choque séptico y de sepsis severa a choque séptico, por consiguiente se plantea en el presente trabajo investigativo el cumplimiento del siguiente objetivo general: Determinar la validez del aumento de depuración de lactato como marcador pronóstico de utilidad clínica en la progresión de sepsis temprana a sus diferentes estadios más avanzados; y, los siguientes objetivos específicos: determinar la importancia del aumento del valor de la depuración de lactato a las seis horas en la progresión de sepsis a sepsis severa, la importancia del aumento del valor de la depuración de lactato a las seis horas en la progresión de sepsis a choque séptico, y la importancia del aumento del valor de la depuración de lactato a las seis horas en la progresión de sepsis severa a choque séptico.

Lo anterior reviste importancia ya que podría ayudar a la planeación de recursos en los pacientes en estadios tempranos de la sepsis y de esta manera disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a dicha entidad. (Romero, 2010)

4. REVISIÓN DE LITERATURA

SEPSIS

Epidemiología

La sepsis es una de las enfermedades más comunes y menos reconocida, tanto en el mundo desarrollado como en el mundo en vías de desarrollo. “En todo el mundo se estima que entre 20 y 30 millones de pacientes se ven afectados cada año, con más de seis millones de casos de sepsis neonatal e infantil y más de 100.000 casos de sepsis materna. En el mundo muere una persona por sepsis cada pocos segundos” (GSA, Aliance Global Sepsis, 2013). En Alemania el costo de un episodio típico de sepsis se ha más que duplicado en la última década pasando de aproximadamente 25.000 a 55.000 euros y el costo humano es incalculable. (OMS, 2010). Por consiguiente y en una campaña de concienciación general la organización mundial de la salud ha declarado al 13 de septiembre como el día mundial de la sepsis planteándose el objetivo de disminuir la incidencia de la misma en un 20% para el año 2020. (OMS, 2010).

En el mundo desarrollado, la sepsis ha aumentado espectacularmente durante la última década cobrándose ahora más vidas que el cáncer de colon y el cáncer de mama juntos. Los motivos de esto se deben al aumento de pacientes de edad avanzada, al incremento de procedimientos invasivos de alto riesgo en todos los grupos de edad y al desarrollo de infecciones más virulentas y resistentes a los medicamentos. En el mundo en vías de desarrollo, la malnutrición, la pobreza, la falta de acceso a vacunas y a los

tratamientos necesarios contribuyen a incrementar la mortalidad. (GSA, Alliance Global Sepsis, 2013)

En los EEUU en el año 2009 la septicemia fue la sexta causa más frecuente de hospitalización y los costos hospitalarios totales fueron de casi 15.400 millones de dólares; cada año se reportan más de 1.665.000 casos de sepsis con una tasa de mortalidad del 20 al 50%, incluso con un tratamiento óptimo la mortalidad por sepsis grave o choque séptico es de aproximadamente 40% y puede superar el 50% en pacientes más enfermos. (Friedman, 2011)

A pesar de su extraordinaria incidencia, la sepsis es prácticamente desconocida para el público y, con frecuencia, suele confundirse con un "envenenamiento de la sangre". La sepsis se produce cuando la respuesta corporal a una infección, produce lesiones en sus propios órganos y tejidos. Puede evolucionar a shock, fallo multiorgánico y muerte, especialmente si no se produce una rápida identificación y un tratamiento precoz. (Smith, 2005)

En el Ecuador y según datos estadísticos aportados por el Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos (INEC) en el año 2009 la septicemia ocupó el puesto número 20 como causa de mortalidad con 700 casos de ellos 368 fueron en el sexo masculino y 332 casos fueron en el sexo femenino lo cual representa el 5% de muertes totales. La provincia de Pichincha en el mismo año 2009 ocupa el primer lugar en mortalidad por septicemia con 187 casos registrados con una tasa de mortalidad general por 10.000 habitantes de 7,7. En la provincia de Loja en el año 2009 se registran 19 casos de fallecidos por septicemia con una tasa de mortalidad general por 10.000 habitantes del 4,3 (INEC, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2010)

Conceptos claves:

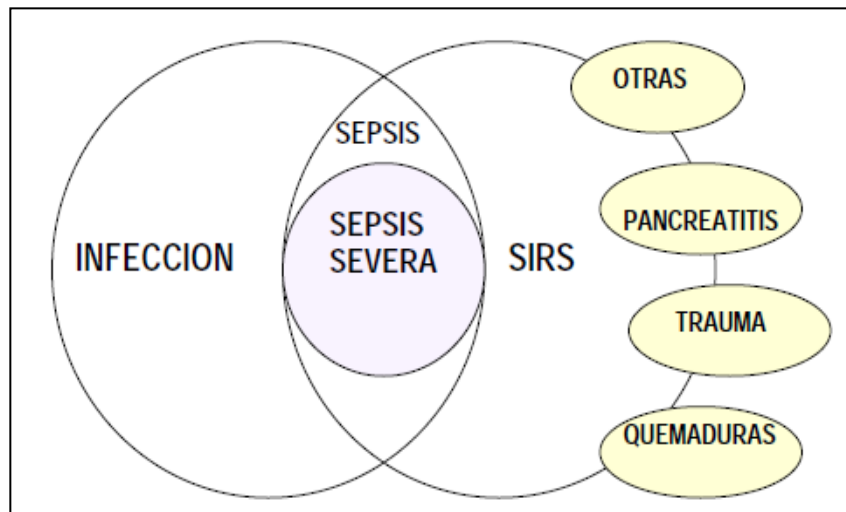
Para unificar criterios en relación a las definiciones se reunió en 1991 una Conferencia de Consenso ACCP-SCCM (American College of Chest Physicians y Society of CriticalCare Medicine) proponiendo nuevas definiciones sobre la sepsis y los procesos relacionados. En 1992 en una nueva conferencia de la ACCP/SCCM se introdujo dentro del lenguaje común el término Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), definido como las manifestaciones clínicas de la respuesta inflamatoria, ocasionadas por causas infecciosas y no infecciosas (por ejemplo quemaduras, injuria por isquemia/reperfusión, trauma múltiple, pancreatitis, cirugía mayor e infección sistémica). Dos o más de las siguientes condiciones o criterios deben estar presentes para el diagnóstico de SIRS (Briceño, 2010) (Levi, 2013):

- Temperatura corporal mayor de 38°C ó menor de 36°C.
- Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
- Frecuencia respiratoria superior a 20 por minuto ó PaCO₂ menor de 32 mmHg.
- Recuento de leucocitos mayor de 12.000 por mm³ ó menor a 4.000 por mm³ ó más de 10% de formas inmaduras. (Rangel, 2005)

En esta conferencia Bone y colaboradores, definieron a la sepsis como la respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección (Bone R. C., 2009). La enfermedad y sus secuelas se manifiestan como estadios progresivos de un mismo proceso, en el cual la respuesta sistémica a la infección puede generar una reacción inflamatoria generalizada en órganos distantes a la lesión inicial y eventualmente inducir disfunción multiorgánica. Un hecho

importante de esta nueva terminología es que reconoce el rol fundamental que la inflamación sistémica juega en la sepsis aceptando que las manifestaciones clínicas no están causadas solamente por factores relacionados a la patogenicidad microbiana. Implica una modificación conceptual en la evaluación de los pacientes críticos con infección, un cambio de perspectiva y no una nueva entidad clínica. (Briceño, 2010)

Ilustración 1 Causas de SIRS



Fuente: Adaptado de: Bone R et al. *Chest* 1992; 101:1644-55 y Opal SM et al. *CritCareMed*

La sepsis grave se define como el cuadro séptico asociado con disfunción orgánica, hipotensión e hipoperfusión tisular. La hipotensión inducida por sepsis se define como presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg o presión arterial media (PAM) < 60 mm Hg o una disminución de la PAS > 40 mm Hg o menor a dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión. La hipoperfusión tisular inducida

por sepsis se define como hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria y alteración del estado mental. (Dellinger, 2013) (Tabla 1).

Tabla 1 Sepsis Grave

Definición de sepsis grave = hipoperfusión tisular o disfunción orgánica inducida por sepsis (cualquiera de los siguientes casos debido a la infección)
Hipotensión inducida por sepsis
Lactato por encima de los límites máximos normales de laboratorio
Diuresis < 0,5 ml/kg/h durante más de 2 h a pesar de una reanimación adecuada con fluidos
Lesión pulmonar aguda con $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 250$ con ausencia de neumonía como foco de infección
Lesión pulmonar aguda con $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200$ por neumonía como foco de infección
Creatinina > 2,0 mg/dL (176,8 μ mol/L)
Bilirrubina > 2 mg/dL (34,2 μ mol/L)
Recuento de plaquetas < 100 000 μ L
Coagulopatía (razón internacional normalizada > 1.5)

Adaptación de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.

Fuente: Adaptación de Levi MM

El shock séptico fue caracterizado como el cuadro de sepsis grave con hipotensión arterial que no responde a reanimación adecuada con líquidos, requiriendo el uso de drogas vasopresoras. El shock séptico refractario es definido como un shock séptico de más de una hora de duración que no responde a la intervención terapéutica con líquidos endovenosos o agentes farmacológicos, se admite que el término de una hora es arbitrario. (Briceño, 2010). (Rodríguez J. G., 2013)

El Síndrome de Disfunción Multiorgánica se define como una respuesta inflamatoria maligna generalizada caracterizada por el fallo progresivo y acumulativo de órganos y sistemas que llevan al fracaso multiorgánico, que

precisa apoyo terapéutico o mecánico para mantener la homeostasis. (Rodríguez J. G., 2013)

Algunos investigadores han criticado la definición de SIRS del Consenso, por su alta sensibilidad y baja especificidad, igualmente se ha criticado la definición de shock séptico, porque no se ha definido la “resucitación adecuada con líquidos”. Aparte, el criterio basado solo en la tensión arterial puede subestimar el número de pacientes con shock, porque la incapacidad de adecuar el aporte de oxígeno en relación a las necesidades metabólicas puede ocurrir con tensión arterial normal. (Roca, 2011).

En el último Consenso de Diciembre del 2001 se concluyó que no existían evidencias para cambiar las definiciones de sepsis, sepsis severa y de shock séptico antes descritas, no obstante, estas definiciones no permiten un pronóstico preciso de la respuesta del huésped a la infección. Se propuso expandir la lista de signos y síntomas de sepsis para mejorar la interpretación de la respuesta clínica a la infección.

En un intento por estratificar a los pacientes en condiciones de sepsis, sepsis severa y shock séptico, se planteó utilizar un esquema de clasificación semejante al TNM empleado para las enfermedades oncológicas, llamado PIRO, cuyas iniciales significan: condiciones predisponentes, naturaleza y extensión de la Infección, la magnitud y naturaleza de la respuesta del huésped y el grado de disfunción orgánica concomitante.

Este sistema PIRO ha sido propuesto como un modelo para futuras investigaciones y como un trabajo en desarrollo, más que como un modelo para ser adoptado, su elaboración requerirá una extensa evaluación de la

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

Tabla 2 Criterios de diagnóstico de Sepsis

Infección documentada o sospechada y algunos de los siguientes parámetros:
Variables Generales
<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (temperatura mayor a 38.3°C) • Hipotermia (temperatura menor a 36°C) • Frecuencia cardíaca mayor a 90 x min o mayor de dos desviaciones estándar del valor normal para la edad. • Taquipnea • Alteración del estado mental • Edema significativo o balance hídrico positivo (mayor de 20cc/kg por más de 24 h) • Hiperglicemia (glicemia mayor a 120 mg/dl o 7.7 mmol/L en ausencia de diabetes).
Variables inflamatorias
<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitosis (cuenta WBC mayor a 12000 mm³) • Leucopenia (cuenta WBC menor de 4000 mm³) • Cuenta WBC normal con más del 10% de formas inmaduras. • Proteína C- Reactiva plasmática mayor de dos desviaciones estándar del valor normal • Procalcitonina plasmática mayor de dos desviaciones estándar del valor normal
Variables Hemodinámicas
<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión arterial (TAS: < 90mmHg, TAM: <70, o un descenso de la TAS mayor a 40 mmHg en adultos o menor de dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad). • Saturación venosa mixta de oxígeno: >70%. Nota el valor normal de ésta en niños oscila entre 75% y 80%. • Índice cardíaco: >3,5L/min. Nota: el valor normal en niños oscila entre 3,5 y 5,5
Variables de disfunción orgánica
<ul style="list-style-type: none"> • Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂<300) • Oliguria agueda (gasto urinario <0,5 ml/kg/h o 45 mmol/L al menos por dos horas) • Aumento de la creatinina mayor a 0,5mg/dL. • Anormalidades de coagulación (INR > 1,5 o aPTT<60/seg) • Ileo (en ausencia de obstrucción intestinal) • Trombocitopenia (cuenta plaquetaria <10000 mm³) • Hiperbilirubinemia (BT: >4mg/dL o 70mmol/L)
Variables de perfusión tisular
<ul style="list-style-type: none"> • Acidosis láctica (>1mmol/L) • Disminución del llenado capilar o piel marmórea

Ninguno de estos signos de sepsis debería usarse en neonatos o niños. Los criterios de sepsis en la población pediátrica son hiper o hipotermia (temperatura rectal mayor de 38.5 °C o menor de 35 °C), taquicardia (ausente en pacientes hipotérmicos), y al menos una de las siguientes indicaciones de disfunción orgánica: alteración del estado mental, hipoxemia, incremento de los niveles séricos de lactato o pulso filiforme.

Fuente: Indira Briceño, 2010, *Medicrit*

Fisiología de la inflamación:

Respuesta Inflamatoria Sistémica:

El cuerpo humano tiene muchas maneras de protegerse a sí mismo. Algunas son simplemente barreras físicas, como la capa externa dura de queratina de la piel, que protege de un ambiente hostil a las células situadas por debajo de la misma. Otras son sustancias bioquímicas potentes que pueden proporcionar una protección relativamente inespecífica contra una amplia gama de microorganismos, por ejemplo, las lágrimas y muchas otras secreciones corporales contienen la enzima lisozima, que actúa digiriendo y debilitando las paredes protectoras que rodean a las células bacterianas. Una barrera química más elaborada es la que proporciona el grupo de proteínas sanguíneas que juntas constituyen la vía del complemento; estas proteínas median una cascada de reacciones enzimáticas que pueden ser desencadenadas por las características moleculares de la superficie de algunos microorganismos, y que pueden conducir finalmente a lisis o aumento en la fagocitosis del agente invasor. Durante las infecciones intensas el organismo también produce mayor cantidad de un grupo diferente de proteínas séricas conocidas como las proteínas de fase aguda, algunas de las cuales tienen efectos antimicrobianos, por ejemplo, la proteína C reactiva se fija a la denominada proteína C sobre la superficie de los neumococos y, así, promueve su destrucción por la cascada del complemento.

Pero las estrategias de defensa más complejas, dinámicas y eficaces son realizadas por células especializadas que se desplazan a través del cuerpo para buscar y destruir microorganismos y otras sustancias extrañas. En los seres humanos hay tres grupos principales de células que proporcionan este

tipo de defensa. Dos de éstas, los neutrófilos y la serie de monocitos-macrófagos son células fagocíticas, que actúan principalmente englobando y digiriendo bacterias, desechos celulares y otras partículas de materia. El tercer grupo que constituye a los linfocitos y sus elementos relacionados tienen poca capacidad fagocítica pero, en vez de esto, participan en un número considerable de otras reacciones de protección que se conocen colectivamente como respuestas inmunitarias. Tanto los fagocitos como los linfocitos son esenciales para la salud; frecuentemente actúan en conjunto y dependen entre sí, en un grado considerable para su máxima eficiencia. (Briceño, 2010)

Podemos definir la inflamación como la respuesta no específica inicial ante la lesión tisular producida por un estímulo mecánico, químico o microbiano. Es una respuesta rápida, humoral y celular, muy amplificada pero controlada, en la cual la cascada de citocinas, el complemento, las kininas, la coagulación y la cascada fibrinolítica son disparadas en conjunto por la activación de los macrófagos y las células endoteliales por elementos bacterianos. Esta respuesta local es considerada benigna y adecuada en tanto el proceso inflamatorio sea correctamente regulado. La reacción tiene componentes proinflamatorios y antiinflamatorios, y a veces estos últimos son iguales o mayores que los proinflamatorios. Se producen cuatro eventos fundamentales en el desarrollo del proceso inflamatorio:

- a. Vasodilatación
- b. Incremento de la permeabilidad microvascular
- c. Activación y adhesión celulares
- d. Coagulación.

La inflamación es una respuesta a la infección o injuria tisular que está diseñada para erradicar el origen de la injuria y facilitar la reparación tisular. Fundamentalmente se caracteriza por un aumento del diámetro vascular y del flujo sanguíneo, exudación de un fluido rico en proteínas y migración de leucocitos hacia el sitio de la injuria. Inicialmente la inflamación causa un incremento de flujo sanguíneo local, esta respuesta está diseñada para facilitar el transporte de leucocitos y mediadores solubles hacia el sitio de injuria o infección. Este incremento del flujo sanguíneo local se debe a la vasodilatación ocasionada por el óxido nítrico y por las prostaglandinas vasodilatadoras que se producen en el sitio de la injuria. La producción del óxido nítrico se debe a la activación de la enzima sintetasa del óxido nítrico en las células endoteliales y leucocitos, éste causa relajación del músculo liso vascular reaccionando con el grupo HEME de la guanilatociclasa, activándola y aumentando la producción de GMPc que ejerce un efecto vasodilatador. Las prostaglandinas son producidas por la acción de la enzima ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico proveniente de las membranas celulares. Aunque el incremento del flujo sanguíneo es un rasgo importante de la efectividad de la respuesta inflamatoria, la activación sistémica de la vasodilatación puede causar hipotensión. (Briceño, 2010)

Incremento de la Permeabilidad Microvascular:

El incremento en el flujo sanguíneo durante la inflamación se acompaña de un incremento de la permeabilidad vascular. El cambio de la permeabilidad vascular se debe a la retracción de las células endoteliales y al desarrollo de poros transcitoplasmáticos en dichas células, así como por efecto directo de la injuria causada por el trauma o por los productos tóxicos liberados por los leucocitos. Esta respuesta ocurre primeramente en las vénulas postcapilares, trayendo como consecuencia la exudación de un

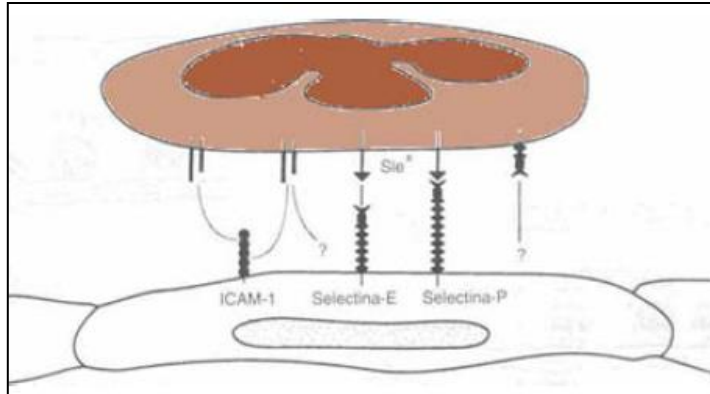
fluido rico en proteínas desde el compartimiento vascular hacia el compartimiento intersticial. El propósito de esta respuesta exudativa es trasladar los mediadores solubles, tales como anticuerpos y proteínas de fase aguda hacia el sitio de la injuria. Este incremento en la permeabilidad vascular es mediado por varios factores que incluyen la histamina, bradikina, el factor activador plaquetario, sustancia P y los leucotrienos. Un aumento inapropiado de la permeabilidad vascular puede causar el paso significativo de fluidos al interior de los tejidos y ocasionar disfunción orgánica, el ejemplo más dramático es el síndrome de distrés respiratorio agudo. (Briceño, 2010)

Migración Leucocitaria:

La migración de los leucocitos es otro componente clave en la respuesta inflamatoria. La exudación de fluido rico en proteínas desde el compartimiento vascular trae como consecuencia hemoconcentración y éstasis en el sitio de la injuria. Este proceso facilita el movimiento de leucocitos hacia la superficie endotelial de los capilares y vénulas, lo cual ha sido definido como marginación. La activación de las células endoteliales por citoquinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF α), inicialmente induce expresión en la superficie celular de proteínas llamadas selectinas (SE y SP) que causan una unión débil de los leucocitos a la célula endotelial, este proceso es denominado rolling. Fig. 3. La producción continua de citoquinas también estimula la expresión de moléculas de adhesión de alta afinidad con las células endoteliales llamadas integrinas (ICAM-1, ICAM-2), así mismo los leucocitos expresan en su superficie celular moléculas de adhesión de tipo integrinas (LFA-1 y MAC-1). La adhesión de la célula endotelial y de los leucocitos por las integrinas constituye una unión firme. La migración de los leucocitos hacia el sitio de la inflamación es

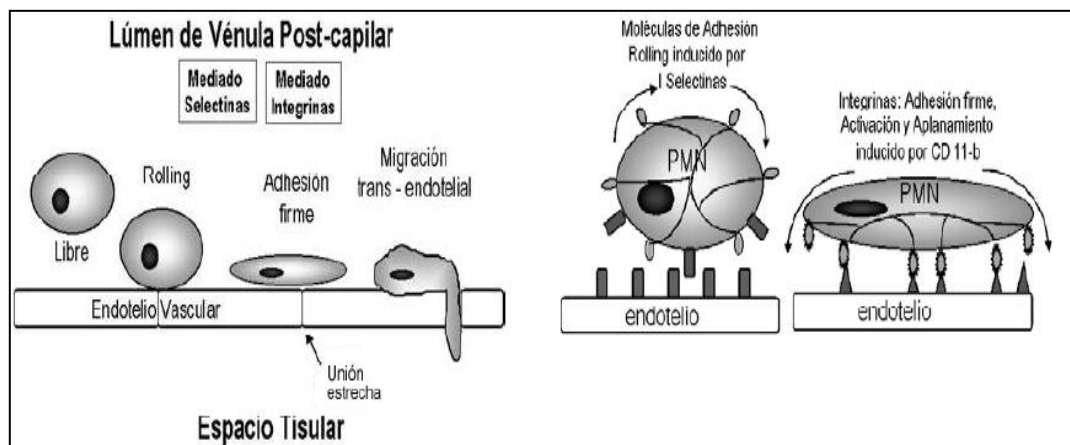
mediada por factores quimiotácticos, entre los cuales podemos mencionar quemoquinas, productos bacterianos y componentes del complemento (IL-8, LPS, C5).

Ilustración 2 Unión de las célula endotelial y del neutrófilo a través de las selectinas e integrinas



Fuente: Briceño, Indira, 2010. Medcrit

Ilustración 3 Rolling y unión fuerte al endotelio

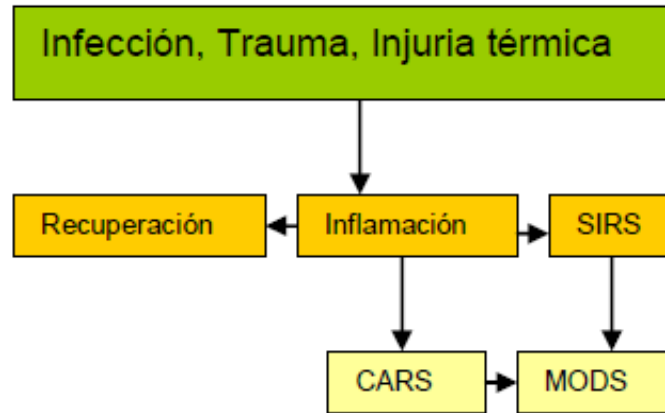


Fuente: Briceño, Indira, 2010. Medcrit

La respuesta inmune es correctamente controlada y usualmente funciona de forma efectiva para limitar la infección y promover la reparación tisular.

Normalmente existe un balance entre citoquinas proinflamatorias como el TNF α , interleukina1 (IL-1), IL-12 y el interferón γ (IFN- γ) y señales antiinflamatorias como IL-10, IL-4, IL-6, factor de crecimiento transformador β , el antagonista del receptor IL-1 y algunas prostaglandinas. Este balance resulta de una activación efectiva y subsiguiente resolución de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, en algunos casos donde predomina la respuesta proinflamatoria puede originarse una inflamación sistémica severa que ha sido tipificada como sepsis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Recíprocamente cuando predomina la respuesta antiinflamatoria puede desarrollarse un estado de inmunosupresión relativa, este fenómeno que puede verse después de un trauma mayor, de una injuria térmica o de un estado postsepsis se denomina Síndrome de Respuesta Compensadora Antiinflamatoria (CARS). Los pacientes que presentan CARS son más susceptibles de desarrollar complicaciones infecciosas. La disfunción multiorgánica, la insuficiencia orgánica y la muerte pueden ocurrir como consecuencia tanto de una inflamación severa (SIRS) como de una infección severa (CARS).

Ilustración 4 Factores desencadenantes de la inflamación, SIRS Y CARS



Fuente: Briceño, Indira, 2010. *Medicrit*

Citoquinas:

Las citoquinas son los mensajeros fisiológicos de la respuesta inflamatoria. Son pequeñas moléculas de polipéptidos cuya función fundamental es intervenir en la transmisión de información (señales) de una célula a otra y son biológicamente activas en concentraciones reducidas (pico-molares o menos). Estas se diferencian de las hormonas endocrinas clásicas en que son producidas por varios tipos de células más que por órganos específicos, son producidas de nuevo en respuesta a distintos estímulos, desempeñan un papel poco importante en la homeostasis normal, a menudo son inducidas en respuesta a estímulos exógenos y con frecuencia ejercen efectos autocrinos y paracrinos. Se unen a receptores específicos de sus células blanco, provocando en estas células modificaciones que llevan a la síntesis y liberación de mediadores secundarios, por ejemplo en la inflamación inducen la liberación de otras citoquinas, óxido nítrico (NO) o metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos). Su efecto se ejerce fundamentalmente

sobre las células que rodean a la célula emisora (efecto paracrino). Las principales citoquinas proinflamatorias son el factor de necrosis tumoral α (TNF α), las interleukinas (IL-1, IL-6 e IL-8) y los interferones. La infección es el mayor estímulo para la liberación de citoquinas por la acción de moléculas bacterianas como la endotoxina (LPS) que son reconocidas por las células del sistema inmune innato. Otros estímulos no infecciosos pueden de igual manera inducir su síntesis y liberación desencadenando la reacción inflamatoria. (Roca, 2011)

Es indudable que las citoquinas participan directa o indirectamente en la patogenia de numerosas enfermedades, sobre todo aquellas asociadas con inflamación o proliferación celular. Algunas de estas enfermedades son el Síndrome de Respuesta Inflamatoria (SIRS)/Sepsis, el Síndrome de distres respiratorio del adulto, la caquexia carcinomatosa, la meningitis bacteriana, la enfermedad arterial coronaria, el síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva, la fibrosis hepática y pulmonar, el síndrome de Kawasaki, las neoplasias sólidas y hematológicas, la hipercalcemia del cáncer, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, vasculitis y enfermedades granulomatosas.

Interacciones Neutrófilos-Célula Endotelial:

Los polimorfonucleares, monocitos/macrófagos y las células endoteliales son los efectores celulares de la respuesta inflamatoria. La activación leucocitaria lleva a la agregación de leucocitos en la microcirculación con liberación de mediadores. Las células endoteliales expuestas a este medio de factores humorales y leucocitarios también se activan y comienza la expresión de diversas moléculas de adhesión y receptores en su superficie que favorecen el paso de polimorfonucleares a

los tejidos injuriados, junto con la síntesis y secreción de citoquinas y otros mediadores inflamatorios secundarios como las prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, factor activador de plaquetas (PAF), radicales libres de oxígeno (ROS), óxido nítrico (NO) y proteasas. Muchos de estos mediadores secundarios son también producidos por los leucocitos. Normalmente las células endoteliales expresan un fenotipo anticoagulante, antiadhesión y vasodilatador. Cuando son activadas, como en la inflamación, expresan propiedades procoagulantes y proadhesión celular (plaquetas y leucocitos), es decir, activan la cascada de la coagulación provocando fenómenos trombóticos locales. Todavía no conocemos totalmente cómo funciona el sistema, sin embargo, en ese microambiente el efecto benéfico de los mediadores proinflamatorios supera sus efectos negativos.

La inflamación localizada es una respuesta fisiológica protectora, adecuadamente controlada y limitada por el organismo al sitio de la lesión. La pérdida de este control local o una respuesta exagerada se traduce en manifestaciones clínicas anormales que son englobadas bajo el término de SIRS. Roger Bone⁵ propuso tres estadios para explicar el desarrollo del SIRS. En el **estadio I** en respuesta a una injuria se producen citoquinas que ponen en marcha un mecanismo local con liberación de mediadores destinado a la curación de heridas y al reclutamiento de células del sistema inmunitario. Los niveles bajos in situ, como ya destacamos, tienen un efecto beneficioso ya que la inflamación es fundamental para combatir los microorganismos, eliminar detritus y curar heridas. Si la agresión es de suficiente magnitud ingresamos al **estadio II**, caracterizado por la liberación hacia la circulación de pequeñas cantidades de citoquinas que amplifican la respuesta local. Así pues, el TNF α , IL-1 β e IL-6 aparecen en la circulación, se reclutan macrófagos y plaquetas. En esta etapa se presentan los signos clínicos y de laboratorio que ponen de manifiesto la activación de la cascada

inflamatoria (SIRS). Puede presentarse fiebre y se estimula la hipófisis para liberar hormonas relacionadas al stress y el hígado para sintetizar reactantes de fase aguda, tales como la proteína C reactiva y el fibrinógeno. Esta respuesta de fase aguda es estrictamente controlada por la liberación simultánea de antagonistas endógenos (receptores solubles de TNF, antagonistas del receptor de IL-1, IL-4 e IL-10) con propiedades antiinflamatorias. Esta situación continua hasta que ocurre la reparación tisular o curación de la herida, la infección se resuelve y la homeostasis se restaura, un ejemplo típico es el postoperatorio. En ocasiones la homeostasis no se restablece y pasamos al **estadio III** (SIRS), iniciándose una respuesta sistémica masiva. El efecto de las citoquinas se transforma en deletéreo y los mediadores inflamatorios disparan distintas cascadas con activación sostenida del sistema retículoendotelial, pérdida de la integridad microvascular y disfunción de órganos distantes al sitio de la injuria inicial.

Fisiopatología de la sepsis:

La secuencia de fenómenos que conducen a la sepsis probablemente comience con la bacteriemia. La situación mejor estudiada tanto en sistemas experimentales con animales como en los seres humanos, es la enfermedad sistémica por bacterias gramnegativas. En la membrana externa de todas las bacterias gramnegativas se encuentra el LPS o la endotoxina, que interactúa con el sistema retículo-endotelial al igual como lo hacen las exotoxinas estafilocócicas, los glucolípidos de las micobacterias y los mananos de la pared celular de las levaduras provocando así el estado séptico. (Briceño, 2010), (Saguy, 2013).

La endotoxina es un lipopolisacárido compuesto, formado por un componente antigénico variable (cadena O específica más un oligosacárido) y por una porción más o menos constante denominada lípido A. El lípido A es el responsable de disparar la respuesta del huésped frente a infecciones por gérmenes gramnegativos. Cuando la endotoxina invade el torrente circulatorio se une a una variada gama de proteínas (albúmina, lipoproteínas, complemento, etc.) destacando sin embargo una especial afinidad por una proteína ligante específica (proteína de fase aguda de síntesis hepática) denominada proteína ligante de lipopolisacáridos (LBP). Este complejo LPS-LBP entra en contacto con el monocito a nivel sanguíneo o con el macrófago a nivel tisular produciendo la activación celular. Esta interacción es mediada por un receptor específico de membrana (CD14) presente en células inmunocompetentes, el cual al ser activado transmite una señal intracelular a través de una proteína transmembrana llamada TLR4 para gramnegativos y TLR2 para grampositivos, las cuales inducen la activación de mediadores intracelulares como las proteinkinasa y el factor nuclear κ B que inician los procesos de transcripción génica para el TNF α , el cual es sintetizado en forma de preproteína, que posteriormente es clivada a nivel citoplasmático para finalmente ser excretada como factor de necrosis tumoral α maduro. (Briceño, 2010).

El TNF α y la IL-1 determinan la fisiopatología del estado séptico a través de sus efectos sobre la regulación de la temperatura (inducción de fiebre, posiblemente hipotermia) la resistencia y la permeabilidad vasculares, la función cardíaca y el estado inotrópico del corazón, la médula ósea (aumento de los leucocitos) y numerosas enzimas tales como la lactatodeshidrogenasa y la lipoproteínlipasa, las cuales modifican el consumo de energía a nivel de varios tejidos. Todos estos procesos patogénicos pueden desarrollarse en ausencia de una endotoxina inductora, como ocurre en el caso del shock

séptico por grampositivos o después de eliminar la endotoxina de la circulación. Esta observación sustenta el concepto que postula que los mediadores esenciales de los numerosos efectos de la sepsis serían las citoquinas y no las endotoxinas. (Briceño, 2010).

Muchos de los efectos de las citoquinas son mediados a nivel de los tejidos efectores por el óxido nítrico, las prostaglandinas, los eicosanoides, el factor activador plaquetario y los derivados de la lipooxigenasa. La IL-1 y el TNF α estimulan la elaboración de otras citoquinas, lo que desencadena un efecto cascada con múltiples funciones de amplificación y regulación (“en más” y “en menos”) a medida que las citoquinas inducen a otras citoquinas. Un factor especialmente importante puede consistir en la producción local de IL-8 por los fibroblastos, células endoteliales y células mononucleares en la sangre periférica; esta citoquina cumple la función de reclutar y activar leucocitos polimorfonucleares que ulteriormente pueden provocar lesiones tisulares con disfunción de distintos órganos, lo cual sugiere que la IL-8 desempeña una función amplificadora de la IL-1 o el TNF α producidos en el sitio de la inflamación. También tiene lugar la activación de las cascadas del complemento, la coagulación y las quininas, las cuales desempeñan un papel importante en el estado séptico. (Briceño, 2010).

Un aspecto de importancia clínica consiste en que los antibióticos pueden exacerbar la respuesta inflamatoria a los microorganismos a través de su lisis, con la liberación de cantidades crecientes de endotoxina libre. Este fenómeno puede dar como resultado un aumento del contacto entre la endotoxina y las células productoras de citoquinas, con un aumento resultante en la producción de IL-1, TNF α e IL-8. (Briceño, 2010). (Chawla, 2014)

Falla del Sistema Inmune en la Sepsis:

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

Mecanismo de Inmunosupresión en la Sepsis:

Las actividades de las células TCD4 están programadas por la secreción de citoquinas, cuyos efectos son antagónicos. Ellas pueden secretar citoquinas con propiedades inflamatorias (célula helper tipo 1 [Th1]), que incluyen el $\text{TNF}\alpha$, interferón δ y la IL-2 o citoquinas antiinflamatorias (célula helper 2 [Th2]) como por ejemplo, IL-4 e IL-10. Los factores que determinan que tipo de respuesta producirán las células T, Th1 ó Th2, no son conocidos, pero pudieran influir el tipo de patógeno, la cantidad del inóculo bacteriano y el sitio de infección. En un trabajo reciente se demostró que tanto los linfocitos como las células epiteliales gastrointestinales mueren por apoptosis durante la sepsis. Un mecanismo potencial responsable de esta apoptosis puede ser el stress-injuria inducido por la liberación de glucocorticoides. La apoptosis celular induce anérgia o citoquinas antiinflamatorias que empeoran la respuesta contra los patógenos, mientras que la necrosis celular ocasiona

estimulación inmune y aumenta las defensas antimicrobianas. La magnitud de la apoptosis de los linfocitos durante la sepsis puede apreciarse examinando el conteo de linfocitos circulante en estos pacientes. La pérdida de linfocitos B, TCD4 y células dendríticas disminuye la producción de anticuerpos, activación de macrófagos y la presentación de antígenos respectivamente. (Briceño, 2010)

Sistema del Complemento (C5a) y Sepsis:

La cascada del complemento forma parte del sistema inmune innato y actúa produciendo lisis de células, bacterias y virus recubiertos; media el proceso de opsonización de patógenos facilitando su fagocitosis y produce fragmentos peptídicos que regulan las características de la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Tres vías activan la cascada del complemento: la clásica, la alterna y la vía de la lectina.

El grupo N terminal de proteólisis de C3, C4 y C5 liberan pequeños péptidos catiónicos, que se unen a receptores acoplados a la proteína G, en la superficie de varios tipos de células. La activación de estos receptores causa quimiotaxis de leucocitos, liberación de enzimas desde los gránulos cito-plasmáticos y de citoquinas, activación de NADPH oxidasa y aumentan la permeabilidad vascular. Recientemente se presentó la evidencia de que la neutralización del receptor de C5a con anticuerpos, protegía contra la muerte durante la sepsis, estos resultados se correlacionan con una disminución de los niveles de TNF α e IL-6, sugiriendo que la activación del receptor de C5a es responsable directa o indirectamente de la síntesis de estos mediadores.

Relación entre la Inflamación y la Coagulación:

Recientemente se ha demostrado que el sistema de coagulación es activado por productos bacterianos (por ejemplo, endotoxina o LPS) y los mediadores de la inflamación. Los cambios inducidos por la endotoxina cambian las propiedades del endotelio vascular desde el estado profibrinolítico y anticoagulante normal a un estado antifibrinolítico y procoagulante. La activación del sistema de coagulación y la coagulopatíamicrovascular son parte de la respuesta del huésped a la infección, la estrecha relación entre la coagulación microvascular, la sepsis y la mortalidad no ha sido totalmente apreciada. Los pacientes con sepsis severa presentan frecuentemente trombocitopenia, niveles elevados de producto de degradación de fibrina o D-dímero, que son marcadores de coagulopatíamicrovascular.

Las citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL1, IL6, IL-8) incrementan la expresión del factor tisular, principal activador de coagulación en la sepsis, sobre la superficie de las células endoteliales y monocitos e inhiben la expresión en la superficie de las células endoteliales del receptor de la proteína C, la trombosmodulina, bloqueando de esta manera la activación de la vía anticoagulante de la proteína C.

Los neutrófilos activados en el curso de la respuesta inflamatoria producen y liberan la enzima proteolítica elastasa que destruye a la antitrombina III (ATIII) y trombosmodulina, disminuyendo de esa manera la actividad de los anticoagulantes naturales. La proteína de fase aguda PCR (proteína C reactiva), secretada en el hígado en respuesta a citoquinas proinflamatorias (fundamentalmente la IL-1) regula en más el factor tisular de la coagulación. Todas estas acciones contribuyen a la aparición del estado

procoagulantecaracterístico de la respuesta inflamatoria sistémica, que lleva al consumo de los factores de coagulación y de los anticoagulantes naturales, y a una ruptura del balance normal entre la coagulación y la fibrinólisis. La inflamación activa la coagulación, pero la activación de la cascada de la coagulación promueve la aceleración de la respuesta inflamatoria aguda.

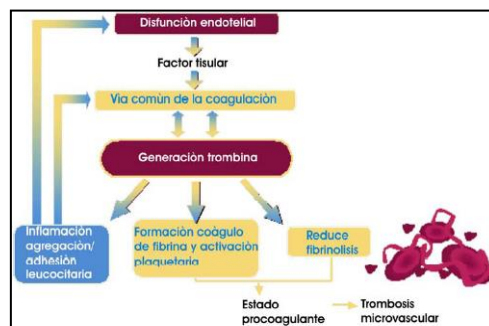
Estudios recientes de endotoxemia y citoquinemias experimentales, usando estimulantes sensibles y específicos para la activación de varios factores de coagulación indican que la activación inicial de la coagulación en la sepsis es primariamente extrínseca (dependiente del factor tisular), ya que después de la inyección de endotoxinas o $TNF\alpha$ en voluntarios sanos y pacientes con cáncer, el factor X substancial, que es un mediador de la generación de trombina podría ser observado, mientras que los niveles plasmáticos de los marcadores de la vía intrínseca activada (complejo inhibidor factor XIIa-C1, complejo inhibidor kalicreína-C1 y péptido activador del factor) permanecen dentro de rangos normales.

El sistema de la proteína C, tan importante para mantener una hemostasia normal, es disfuncionante en la sepsis, favoreciendo la instauración de una situación marcadamente procoagulante. Tres cambios explican la reducción de la función de la proteína C: a) disminución de la concentración plasmática de la proteína C, por un aumento de su consumo en el proceso de la coagulación; b) disminución de la activación de la proteína C debida a una reducción de la expresión de trombomodulina en la superficie de la célula endotelial, y c) disminución de la acción de la proteína C debida a un aumento del reactante de fase aguda C4bBP, que se une con gran afinidad a la proteína S, cofactor de la proteína C. El papel de la proteína C en la sepsis se encuentra apoyado por varias observaciones

clínicas. Existe una correlación inversa entre la concentración de proteína C y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico. El tratamiento con proteína C activada reduce la mortalidad en modelos de sepsis en primates e inhibe la coagulación intravascular diseminada, y la utilización de proteína C parece eficaz en el tratamiento de casos aislados de sepsis meningocócica y púrpura fulminante y de sepsis por grampositivos. Finalmente, el déficit de proteína C o de proteína S se asocia con púrpura fulminante.

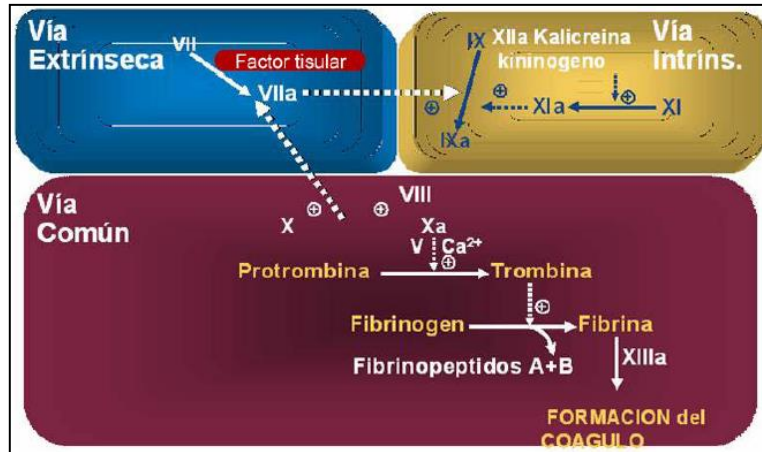
En resumen, existen pruebas que indican que la activación de la proteína C es deficiente en la sepsis, contribuyendo a la formación excesiva de depósitos de fibrina en la circulación. La deficiente activación de la proteína C en la sepsis se explica por la disminución de la expresión de la trombomodulina, la degradación del complejo de activación de la proteína C (complejo trombina-trombomodulina), la disminución de la expresión del receptor endotelial de la proteína C, y la formación de complejos proteína S-C4bBP. Estos cambios justifican el interés por administrar proteína C en su forma activada, más que proteína C (inactiva) como tratamiento de la coagulopatía de la sepsis. (Briceño, 2010).

Ilustración 5 Rol de la trombina en la sepsis



Fuente: Briceño, Indira, 2010. Medicrit

Ilustración 6 Cascada de la coagulación



Fuente: Briceño, Indira, 2010. Medicrit

Manifestaciones clínicas:

Las manifestaciones de la respuesta séptica suelen superponerse a los síntomas y signos de la enfermedad subyacente y de la infección primaria del paciente. La velocidad a la que la respuesta aumenta difiere de unos pacientes a otros, existiendo llamativas diferencias individuales en sus manifestaciones. Por ejemplo, algunos pacientes con septicemia tienen una temperatura normal o están hipotérmicas, mientras que la ausencia de fiebre es muy frecuente en recién nacidos ancianos y personas con uremia o alcoholismo.

La hiperventilación a menudo es un signo precoz de reacción séptica. La desorientación, confusión y otras manifestaciones de encefalopatía también pueden aparecer de manera temprana en la respuesta séptica, especialmente en ancianos y en personas con alteraciones neurológicas previas. Los signos neurológicos focales son raros, pero los déficit focales preexistentes pueden agravarse. (INEC, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2010)

La hipotensión y la Coagulación Intravascular Diseminada predisponen al desarrollo de acrocianosis y neurosis isquémica de los tejidos periféricos, sobre todo de los dedos. Cuando las bacterias o los hongos se diseminan por la piel o por los tejidos blandos subyacentes por la vía hematógica, pueden aparecer celulitis, pústulas, ampollas y lesiones hemorrágicas. Las toxinas bacterianas también pueden diseminarse por vía hematógica y desencadenar reacciones cutáneas difusas. En ocasiones las lesiones subcutáneas hacen sospechar la presencia de determinados agentes patógenos. Por ejemplo, cuando la septicemia va acompañada de púrpura o petequias cutáneas, debe sospecharse de una infección por *Neisseria meningitidis* (o, con menos de frecuencia por *Haemophilus influenzae*); cuando un paciente ha sido picado por una garrapata en una zona endémica, las lesiones petequiales deben hacer pensar también en la fiebre moteada de las Montañas Rocosas. Una lesión cutánea que aparece casi exclusivamente en pacientes neutropénicos es la ectima gangrenosa, causada por lo regular por *Pseudomonas aeruginosa*; se trata de una lesión ampollosa con un halo edematoso y una zona central de hemorragia y necrosis. El estudio histopatológico muestra bacterias en la pared de un vaso pequeño y a su alrededor, con escasa o nula respuesta de neutrófilos. Las lesiones hemorrágicas o ampollas en un paciente con septicemia que ha consumido recientemente ostras crudas deben hacer sospechar una bacteriemia por *Vibrio vulnificus*, mientras que en un paciente que ha sido mordido por un perro, esas mismas lesiones pueden indicar una infección sanguínea por *Capnocytophaga canimorsus* o por *C. cynodegmi*. Una eritrodermia generalizada en un paciente con septicemia debe hacer sospechar un síndrome de choque tóxico debido a *Staphylococcus aureus* o a *Streptococcus pyogenes*. (Fauci, 2008).

Las manifestaciones gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea e íleo hacen sospechar una gastroenteritis aguda. Las úlceras de estrés pueden provocar una hemorragia digestiva alta. A veces, la ictericia colestásica, con concentraciones elevadas de bilirrubina sérica (conjugada en su mayor parte) de fosfata alcalina, aparece antes que otros signos de septicemia. Al parecer en la mayor parte de los casos existen alteraciones funcionales hepatocelulares o caniculares subyacentes, y las pruebas funcionales hepáticas vuelven a normalizarse tras la curación de la infección. La hipotensión intensa o prolongada puede provocar una lesión hepática aguda o necrosis isquémica del intestino (INEC, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2010).

Muchos tejidos pueden no ser capaces de extraer el oxígeno normalmente de la sangre, lo cual da lugar a un metabolismo anaeróbico a pesar de la existencia de una saturación de oxígeno venosa mixta prácticamente normal. Las concentraciones de lactato en la sangre ascienden de modo temprano, en parte por el aumento de la glucólisis en los tejidos periféricos asociados a disminución del aclaramiento hepático y renal del lactato y piruvato resultantes. Esta es la razón por la que en estos últimos años se han elaborado una serie de investigaciones en busca de un marcador analítico pronóstico con varios estudios diseñados tanto en niños como en personas adultas claro está con sepsis severa y choque séptico siendo clara la evidencia del mal pronóstico y mortalidad en pacientes con hiperlactacidemia. (Rosas, 2014) (Kim, 2013) (Mikkelsen, 2009), (Nguyen, 2004). La glucemia a menudo aumenta, especialmente en pacientes diabéticos, aunque el deterioro de la gluconeogénesis y liberación excesiva de insulina pueden, en ocasiones producir hipoglucemia. La respuesta de fase aguda mediadas por las citocinas inhibe la síntesis de albúmina y transtiretina y potencia la producción de proteína C reactiva, fibrinógeno y

componentes de complemento. A menudo se observa una aceleración importante del catabolismo proteínico. Las concentraciones séricas de la albúmina disminuyen como resultado de una reducción en la síntesis hepáticas y el desplazamiento de albúmina hacia los espacios intersticiales, lo cual es favorecido por la vasodilatación arterial.

Hallazgos de laboratorio

En las primeras fases de la respuesta séptica suelen encontrarse las siguientes alteraciones: leucocitosis con desviación a la izquierda, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia y proteinuria. A veces hay leucopenia. Los neutrófilos pueden contener gránulos tóxicos, cuerpos de Döhle o vacuolas citoplásmicas. Cuando la respuesta séptica se hace más intensa, la trombocitopenia se acentúa (a menudo con prolongación del tiempo de protrombina, disminución del fibrinógeno y aparición de D-dímeros, que deben hacer sospechar una CID), la hiperazoemia y la hiperbilirrubinemia se hacen también más intensas y se elevan las concentraciones de aminotransferasas. Una hemólisis activa debe hacer sospechar una bacteriemia por clostridios, paludismo, una reacción medicamentosa o una CID. En este último caso pueden verse alteración microangiopáticas en el frotis sanguíneo. (Fauci, 2008).

Al comienzo de la septicemia, la hiperventilación provoca alcalosis respiratoria. Más adelante, junto al cansancio de la musculatura respiratoria y acumulación de lactato, normalmente sobreviene una acidosis metabólica (con aumento de la brecha aniónica). La gasometría en sangre arterial revela hipoxemia, corregible inicialmente con la administración de oxígeno al 100%, lo que indica la formación de un cortocircuito de derecha a izquierda.

La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar neumonía subyacente, sobrecarga de volumen o infiltrados difusos de SDRA. El electrocardiograma puede mostrar únicamente una taquicardia sinusal o ciertas alteraciones inespecíficas del segmento ST o de la onda T. (Fauci, 2008).

La mayoría de los pacientes diabéticos con septicemia presentan hiperglucemia. La infección grave puede precipitar cetoacidosis diabética, que empeora la hipotensión. Rara vez hay hipoglucemia. La concentración de albúmina sérica, en límites normales al principio desciende a medida que avanza la septicemia. La hipocalcemia es rara. La presencia de otros biomarcadores séricos como la procalcitonina pueden ayudar al diagnóstico de sepsis. (Tang, 2011), (Alvarez, 2012), (Schuetz, 2011)

Complicaciones principales:

Disfunción Pulmonar:

El pulmón suele ser el primer órgano afectado (casi el 100% de los casos), ya sea de forma directa (contusión, aspiración) o indirecta por shock, pancreatitis, bacteriemia, lesión del SNC (edema agudo de pulmón neurogénico), o tras maniobras de reanimación. La clínica es de una insuficiencia respiratoria (disnea, taquipnea, tiraje) con auscultación inicialmente normal. Puede aparecer como una de las siguientes manifestaciones. (Friedman, 2011).

1. Lesión pulmonar aguda (LPA). Es la forma más frecuente y más leve, debido a alteraciones de la membrana alvéolo-capilar, que desemboca si progresa en un edema agudo del pulmón no cardiogénico. Su

diagnóstico se basa en la presencia de un infiltrado pulmonar bilateral difuso en la radiografía de tórax, una PCP <18 mmHg y una alteración de la oxigenación y del intercambio de gases definida por un cociente $PaO_2/FiO_2 < 300$.

2. Síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). Es la forma más severa, resultado de la progresión de la LPA. El cociente PaO_2/FiO_2 es <200. A medida que progresan los infiltrados pulmonares estos tienden a confluir, apareciendo el llamado “pulmón blanco” bilateral. En etapas finales tiene lugar una fase fibronoproliferativa, con disminución de la capacidad residual (volumen pulmonar al final de una espiración normal) y de la distensibilidad (compliance estática <300 ml/cm H₂O) y dificultades para ventilación.

Disfunción Cardiovascular o Hemodinámica/Shock:

Clínicamente se manifiesta por un cuadro de hipotensión-schock con palidez, frialdad, sudoración, cianosis periférica, alteración del estado mental; con una PAS <90 mmHg, taquicardia > 90 lpm y diuresis horaria inferior a 0,5 ml/kg. (Friedman, 2011)

Disfuncion Renal:

La afectación renal es la segunda en frecuencia en el SDMO-tras la pulmonar-, pero suele ser una disfunción tardía, y se correlaciona con una mayor mortalidad. Criterios diagnósticos de disfunción renal son oliguria (diuresis < 0,5 ml/kg/h), BUN > 100 mg/dl y el aumento de la creatinina plasmática. Puede ser causa prerrenal, o renal por sepsis por afectación primaria del órgano. (Friedman, 2011). Actualmente existe un gran número de biomarcadores que en estudio que permitirán tener un diagnóstico más

premature de la falla renal en sepsis. (Vanmassenjove, 2013), (CHARLTON, 2014), (Roshentzal, 2010), (Shang, 2011)

Disfunción Gastrointestinal:

Pueden aparecer alteraciones de la motilidad o de la vascularización (con isquemia, necrosis, úlceras) a nivel gastrointestinal, y también pancreatitis o colecistitis aguda alitiásica. (Friedman, 2011).

Disfunción Hematológica:

Clínicamente se caracteriza por la aparición de una diátesis hemorrágica. La activación de los mecanismos inflamatorios induce en la microcirculación un aumento de los procesos procoagulantes con inhibición de los anticoagulantes y activación de la fibrinólisis, que tienden a producir una coagulación intravascular diseminada. Inicialmente hay un aumento de la hematopoyesis y en fases más avanzadas puede aparecer trombopenia, anemia, leucocitosis o leucopenia, y finalmente coagulopatía de consumo. En la analítica se observa un APTT alargado, disminución de la actividad de la protrombina, disminución de la concentración de fibrinógeno, disminución de antitrombina III, y aumento de PDF (productos de degradación del fibrinógeno) y del Dímero D. (Friedman, 2011).

Disfunción Hepática

Su diagnóstico se basa en la aparición de un aumento leve de las transaminasas, de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina sérica. Aparece ictericia, hepatomegalia y aumento de amonio en sangre. La ictericia es el signo más frecuente y se debe al aumento de bilirrubina conjugada, siendo las causas más frecuentes de disfunción hepática la sepsis y las causas de aumento de hipertensión portal o de disminución del retorno venoso con congestión hepática secundaria. Puede observarse colecistitis

alitiásicarelacionado con el aumento de la viscosidad biliar por deshidratación, el aumento de pigmentos biliares postransfusionales, el estasis biliar por la NPT y/o el tratamiento con opiáceos. El síndrome puede acompañarse de edema generalizado por incapacidad hepática para la síntesis de albúmina y coagulopatía por disminución de la síntesis de factores de la coagulación. (Friedman, 2011).

Disfunción Metabólica

Se manifiesta por un hipermetabolismo con aumento del consumo de oxígeno (VO_2 máx) y del gasto energético en reposo. Se puede observar hiperglucemia por resistencia insulínica, lipólisis con aumento de los triglicéridos y de los ácidos grasos libres en plasma, proteólisis, disminución de la síntesis proteica, aumento del lactato y piruvato, retención de sodio y agua, hipofosforemia, hipopotasemia, hipotiroidismo por T_3 baja con T_4 normal y un aumento del gasto energético basal.

Alteración del SNC.

Clínicamente puede aparecer una disminución del nivel de conciencia por encefalopatía, así como signos de polineuropatía periférica.

Disfunción Inmunológica

Su diagnóstico se basa en la respuesta ausente a los test de hipersensibilidad retardada.

Tratamiento:

El tratamiento se basa en las últimas recomendaciones sugeridas en la campaña sobreviviendo a la sepsis 2012 y literatura actual 2014 donde se hace hincapié a la reanimación dirigida por metas u objetivos evidenciando disminución de la mortalidad si se cumplen todos los objetivos planteados (OMS, 2010) (Chawla, 2014) (Permikul, 2014) (Schmidt, 2014), (Yealy, 2014). Recomendaciones con nivel de evidencia, para esto se utiliza los principios del sistema Clasificación de la valoración, el desarrollo y la evaluación de las recomendaciones (GRADE) para guiar la evaluación de la calidad de la evidencia. Este sistema clasifica la calidad de la evidencia como alta (grado A), moderada (grado B), baja (grado C) o muy baja (grado D); y, las recomendaciones como sólidas (grado 1) y débiles (grado 2). A lo largo del documento, se presenta una cantidad de declaraciones que o siguen recomendaciones clasificadas o aparecen como declaraciones enumeradas aisladas seguidas de “sin clasificar” entre paréntesis (UG), estas recomendaciones no son conducentes para el proceso GRADE. (Dellinger, 2013)

Problemas Relacionados con la Reanimación Inicial e Infección:

A. Reanimación inicial.

1. La reanimación protocolizada y cuantitativa de pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis (definida en este documento como hipotensión que persiste después de sobrecarga líquida inicial o concentración de lactato en sangre >4mmol/L). Objetivos durante las seis primeras horas de reanimación: A) Presión Venosa Central (PVC) 8-12 mmHg. B)

Presión arterial Media (PAM) >65 mmHg. C) Diuresis >0,5ml/kg/h. D) Saturación de O2 venosa central (vena cava superior) o Saturación de O2 venosa mixta de 70% o 65% respectivamente (grado 1C).

2. En pacientes con niveles elevados de lactato con reanimación destinada a normalizar el lactato (grado 2C).

B. Detección sistémica de sepsis y mejora del rendimiento

1. Detección rutinaria de pacientes gravemente enfermos y posiblemente infectados en busca de sepsis grave para permitir la aplicación precoz del tratamiento de sepsis (grado 1C).
2. Esfuerzos para mejorar el desempeño en sepsis grave (UG) en contextos hospitalarios.

C. Diagnóstico

1. Cultivos clínicamente apropiados antes del tratamiento antibiótico si no se causan retrasos (> 45 min) en el comienzo de la administración antibiótica (grado 1C). Al menos dos conjuntos de hemocultivos (en frascos aerobios y anaerobios) antes del tratamiento antibiótico, con al menos uno recogido por vía percutánea y otro recogido a través de cada dispositivo de acceso vascular, a menos que el dispositivo se haya insertado recientemente (<48 horas) (grado 1C).
2. Uso del ensayo 1,3 beta-D-glucano (grado 2B), ensayos de anticuerpos manano y antimanano (2C), si se encuentran disponibles, y la candidiasis invasiva en el diagnóstico diferencial como causa de la infección.
3. Estudios de imágenes realizados con urgencia para constatar el posible foco de la infección (UG).

D. Tratamiento antibiótico

1. La administración de antibióticos intravenosos efectivos dentro de la primera hora después del reconocimiento de choque septicémico (grado 1B) y sepsis severa sin choque septicémico (grado 1C) debería ser el objetivo del tratamiento. (GAIESKI, 2010), (Jhonson, 2011), (Montero, 2003), (M, 2014), (Silva, 2013).
2. El tratamiento antiinfección empírico inicial incluya uno o más fármacos que han demostrado actividad contra todos los patógenos probables (bacteriano y/o fúngico o vírico) y que penetran, en concentraciones adecuadas, en los tejidos que se supone son la fuente de sepsis (grado 1B).
3. El régimen antimicrobiana debe volver a evaluarse diariamente con miras a una posible reducción (grado 1B).
4. El uso de niveles bajos de procalcitonina o biomarcadores similares para asistir al médico en la interrupción de antibióticos empíricos en pacientes que parecen ser septicémicos, pero que no tienen evidencia posterior de infección (grado 2C).
5. Tratamiento empírico combinado para pacientes neutropénicos con sepsis grave (grado 2B) y para pacientes con patógenos bacterianos difíciles de tratar y resistentes a varios fármacos, como *Acinetobacter* *Pseudomonas* spp (grado 2B). Para los pacientes seleccionados con infecciones severas asociadas con insuficiencia respiratoria y choque septicémico, la politerapia con un espectro extendido de betalactámicos y un aminoglucósido o fluoroquinolona se sugiere para bacteriemia de *P. aeruginosa* (grado 2B). De modo similar, una combinación más compleja de betalactámicos y un macrólido se sugiere para

pacientes con choque septicémico de infecciones septicémicas de *Streptococcus pneumoniae* (grado 2B).

6. El tratamiento de combinación empírica no debe administrarse durante un período superior a 3–5 días. La reducción de la dosis al tratamiento más apropiado de agente individual debe realizarse tan pronto como se conozca el perfil de sensibilidad (grado 2B).
7. La duración del tratamiento normalmente es de 7 a 10 días si está clínicamente indicado; las tandas más largas pueden ser apropiadas en pacientes que tienen una respuesta clínica lenta, focos de infección no drenados, bacteriemia con *S. aureus*; algunas infecciones fúngicas y víricas, o deficiencias inmunitarias; incluida la neutropenia (grado 2C).
8. El tratamiento antivírico se inicie tan pronto como sea posible en pacientes con sepsis grave o choque septicémico de origen vírico (grado 2C).
9. Los agentes antimicrobianos no se deben utilizar en pacientes con estados inflamatorios graves en los que se determinó causa no infecciosa (UG).

E. Control de la fuente

1. El diagnóstico anatómico específico de infección que requiera consideración sobre el control de una fuente emergente, se busque y diagnostique o se excluya tan pronto como sea posible, y que se realice una intervención para el control de fuente dentro de las primeras 12 horas desde el diagnóstico, de ser posible (grado 1C).

2. Cuando se identifique necrosis peripancreática infectada como una posible fuente de infección, la intervención definitiva debería posponerse hasta que los tejidos viables y no viables estén bien demarcados (grado 2B).
3. Cuando se requiere control de fuente en un paciente septicémico severo, se debe utilizar la intervención efectiva asociada con el menor traumatismo fisiológico (por ej., drenaje percutáneo en lugar de quirúrgico para un absceso) (UG).
4. Si los dispositivos de acceso intravascular son una posible fuente de sepsis severa o choque septicémico, deberían extraerse de inmediato después de que se hayan establecido otros accesos vasculares (UG).

F. Prevención de Infección

1. La descontaminación oral selectiva y la descontaminación digestiva selectiva deben presentarse e investigarse como métodos para reducir la incidencia de neumonía asociada al respirador; esta medida de control de infección puede establecerse en entornos de asistencia sanitaria y en regiones donde esta metodología resulte ser efectiva (grado 2B).
2. El gluconato de clorhexidina oral (chlorhexidinegluconate, CHG) sea utilizado como forma de descontaminación orofaríngea para reducir el riesgo de VAP en pacientes de UCI con sepsis severa (grado 2B).

Tabla 3 Conjunto de recomendaciones de la campaña sobreviviendo a la sepsis

CONJUNTOS DE RECOMENDACIONES DE LA CAMPAÑA PARA SOBREVIVIR A LA SEPSIS	
PASOS QUE HAN DE REALIZARSE EN UN PLAZO DE 3 HORAS:	
1)	Medir el nivel de lactato
2)	Extraer hemocultivos antes de administrar antibióticos
3)	Administrar antibióticos de amplio espectro
4)	Administrar 30 ml/kg de cristaloides para hipotensión o ≥ 4 mmol/l de lactato
PASOS QUE HAN DE REALIZARSE EN UN PLAZO DE 6 HORAS:	
5)	Aplicar vasopresores (para hipotensión que no responde a la reanimación inicial con fluidos) para mantener una presión arterial media (PAM) ≥ 65 mm Hg
6)	En caso de hipotensión arterial persistente a pesar de la reanimación de volumen (choque septicémico) o 4 mmol/l (36 mg/dl) de lactato inicial: - Medir la presión venosa central (PVC)* - Medir la saturación de oxígeno venosa central (ScvO ₂)*
7)	Volver a medir el lactato si inicialmente era elevado*
*Los objetivos de la reanimación cuantitativa incluidos en las recomendaciones se corresponden con una PVC ≥ 8 mm Hg, ScvO ₂ $\geq 70\%$ y normalización del lactato.	

Fuente: Dellinger, Phillip 2012

Asistencia Hemodinámica y Tratamiento Auxiliar:

G. Tratamiento con fluidos para sepsis grave

1. Cristaloides como la opción inicial de fluidos en la reanimación de sepsis severa y choque septicémico (grado 1B).
2. Evitar el uso de hidroxietilalmidón para la reanimación con fluidos de sepsis severa y choque septicémico (grado 1B).
3. Albúmina en la reanimación con fluidos de sepsis severa y choque septicémico cuando los pacientes requieren cantidades importantes de cristaloides (grado 2C). (Finfer, 2012) (Perner, 2012)
4. Sobrecarga líquida inicial en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis con sospecha de hipovolemia para alcanzar un mínimo de 30 ml/kg de cristaloides (una porción de esto puede ser un equivalente de albúmina). En algunos pacientes,

pueden ser necesarias una administración más rápida y cantidades mayores de fluidos (grado 1C).

5. La técnica de sobrecarga líquida debe aplicarse donde se continúe con la administración de fluidos, siempre que exista una mejora hemodinámica basada en variables dinámicas (por ej., cambio en la tensión diferencial o variación en el volumen sistólico) o estáticas (por ej., presión arterial o frecuencia cardíaca) (UG).

H. Vasopresores

1. Tratamiento con vasopresores al inicio para lograr un objetivo de presión arterial media (PAM) de 65 mm Hg (grado 1C).
2. Norepinefrina como vasopresor de primera elección (grado 1B).
3. Epinefrina (añadida a la norepinefrina o como posible sustituto de esta) cuando se necesita otro agente para mantener una presión arterial adecuada (grado 2B). (Backer, 2010)
4. Se pueden añadir 0,03 U/min de vasopresina a norepinefrina (NE) con el intento de aumentar la PAM o disminuir la dosis de NE (UG).
5. La vasopresina de baja dosis no se recomienda como vasopresor inicial único para el tratamiento de hipotensión inducida por sepsis y las dosis de vasopresina más altas que 0,03-0,04 U/min deben reservarse para tratamientos de rescate (fracaso al tratar de lograr una PAM adecuada con otros agentes vasopresores) (UG).
6. Dopamina como agente vasopresor alternativo a norepinefrina solo en pacientes sumamente seleccionados (por ej., pacientes

con riesgo bajo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa) (grado 2C).

7. No se recomienda fenilefrina en el tratamiento de choque septicémico excepto en las siguientes circunstancias: (a) norepinefrina asociada con arritmias graves, (b) gasto cardíaco alto y presión arterial continuamente baja, o (c) como tratamiento de rescate cuando la combinación de fármacos inotrópicos/vasopresores y vasopresina de baja dosis no logra el objetivo PAM (grado 1C).
8. No utilizar dopamina de baja dosis para protección renal (grado 1A).
9. Todos los pacientes que requieren vasopresores deben tener un catéter arterial colocado tan pronto como sea posible si se dispone de recursos (UG).

I. Tratamiento con inotrópicos

1. Se debe administrar o incorporar un tratamiento de prueba con perfusión de dobutamina de hasta 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ al vasopresor (si se usa) en presencia de: (a) disfunción miocárdica, como lo indican las presiones cardíacas de llenado elevadas y bajo gasto cardíaco, o (b) signos continuos de hipoperfusión, a pesar de lograr un volumen intravascular adecuado y PAM adecuada (grado 1C).
2. Evitar el uso de una estrategia para aumentar el índice cardíaco a los niveles supernormales predeterminados (grado 1B).

J. Corticosteroides

1. No utilizar hidrocortisona intravenosa como tratamiento de pacientes adultos con choque septicémico si la reanimación con

fluidos adecuada y el tratamiento con vasopresores son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica (véanse los objetivos para Reanimación inicial). De no poder lograr este objetivo, sugerimos solo hidrocortisona intravenosa en una dosis de 200 mg por día (grado 2C).

2. No utilizar la prueba de estimulación ACTH para identificar el subconjunto de adultos con choque septicémico que deberían recibir hidrocortisona (grado 2B).
3. En los pacientes tratados, se ajusta la dosis de hidrocortisona cuando ya no se necesitan los vasopresores (grado 2D).
4. No administrar los corticosteroides para el tratamiento de sepsis en ausencia de choque (grado 1D).
5. Cuando se administre hidrocortisona, utilizar flujo continuo (grado 2D).

Otros Tratamientos Complementarios De Sepsis Grave

K. Administración de Hemoderivados

1. Una vez que se resolvió la hipoperfusión tisular y en ausencia de circunstancias atenuantes, tales como isquemia miocárdica, hipoxemia grave, hemorragia aguda o arteriopatía coronaria isquémica, recomendamos que la transfusión de eritrocitos se lleve a cabo cuando la concentración de hemoglobina disminuya a $< 7,0$ g/dl para lograr un objetivo de concentración de hemoglobina de 7,0 a 9,0 g/dl en adultos (grado 1B). (Vicent, 2012), (Park, 2012).

2. No utilizar eritropoyetina como tratamiento específico de anemia asociada con sepsis grave (grado 1B).
3. No utilizar el plasma fresco congelado para corregir las anomalías de coagulación en las pruebas de laboratorio en ausencia de hemorragia o procedimientos invasivos planificados (grado 2D).
4. No utilizar antitrombina para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico (grado 1B).
5. En pacientes con sepsis grave, administrar de manera preventiva plaquetas cuando los recuentos sean $<10\ 000/\text{mm}^3$ ($10 \times 10^9/\text{l}$) en ausencia de hemorragia aparente. Sugerimos la transfusión de plaquetas a modo de prevención cuando los recuentos sean $< 20\ 000/\text{mm}^3$ ($20 \times 10^9/\text{L}$) si el paciente presenta un riesgo significativo de hemorragia. Se recomiendan recuentos plaquetarios más elevados ($\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ [$50 \times 10^9/\text{L}$]) para la hemorragia activa, la cirugía o los procedimientos invasivos (grado 2D).

L. Inmunoglobulinas

1. No utilizar inmunoglobulinas intravenosas en pacientes adultos con sepsis grave o choque septicémico (grado 2B).

M. Selenio

1. No utilizar selenio intravenoso para el tratamiento de sepsis grave (grado 2C).

N. Antecedentes de recomendaciones en cuanto al uso de proteína C activada recombinante (rhAPC)

Se proporciona el historial de la evolución de las recomendaciones SSC en cuanto a rhAPC (ya no está disponible).

O. Ventilación mecánica de síndrome de dificultad respiratoria aguda inducida por sepsis (SDRA)

1. Objetivo de volumen corriente de 6 ml/kg en el peso corporal predicho en pacientes con ARDS inducido por sepsis (grado 1A vs. 12 ml/kg).
2. Presiones estables medidas en pacientes con ARDS y objetivo inicial de límite superior para las presiones estables en un pulmón inflado de manera pasiva de ≤ 30 cm H₂O (grado 1B).
3. La presión espiratoria final positiva (PEEP) debe aplicarse para evitar colapso alveolar en espiración final (atelectrauma) (grado 1B).
4. Estrategias basadas en niveles más altos antes que más bajos de PEEP para pacientes con ARDS de moderado a grave inducido por sepsis (grado 2C).
5. Utilizar maniobras de inclusión en pacientes con sepsis e hipoxemia resistente grave (grado 2C).
6. Utilizar decúbito prono en ARDS inducido por sepsis en pacientes con Pao₂/FIO₂ cociente ≤ 100 mm Hg en centros que tienen experiencia con estas prácticas (grado 2B).
7. Los pacientes con sepsis mecánicamente ventilados deben mantenerse con el respaldo de la cama elevado 30-45 grados para limitar el riesgo de aspiración y para prevenir el desarrollo de neumonía asociada al respirador (grado 1B).
8. La ventilación no invasiva con mascarilla (NIV) se utiliza en la minoría de pacientes con ARDS inducido por sepsis en los que los beneficios de NIV se han estudiado detenidamente y cuando se considera que estos sopesan los riesgos (grado 2B).

9. Un protocolo de desconexión debe estar disponible y los pacientes mecánicamente ventilados con sepsis grave deben someterse a ensayos de respiración espontánea para evaluar la capacidad de interrumpir la ventilación mecánica cuando se cumplan los siguientes criterios: a) si se puede aumentar; b) hemodinámicamente estable (sin agentes vasopresores); c) si no existen condiciones nuevas posiblemente graves; d) requisitos de presión espiratoria final y de ventilación baja; y e) requisitos bajos de FIO₂ que pueden proporcionarse de manera segura con una mascarilla o cánula nasal. Si el ensayo de respiración espontánea tiene éxito, se debe considerar la extubación (grado 1A).
 10. Evitar el uso rutinario del catéter en la arteria pulmonar para los pacientes con ARDS inducido por sepsis (grado 1A). (National Heart, 2006), (C, 2003)
 11. Una estrategia de fluidos más conservadora que liberal para los pacientes con ARDS inducido por sepsis establecido que no tengan evidencia de hipoperfusión tisular (grado 1C).
 12. En ausencia de indicaciones específicas como broncoespasmo, no utilizar β -agonistas-2 para el tratamiento de ARDS inducido por sepsis (grado 1B).
- P. Sedación. Analgésicos y bloqueo neuromuscular en sepsis
1. Minimizar la sedación ya sea continua o intermitente en pacientes septicémicos mecánicamente ventilados, con el objetivo de lograr criterios de valoración de ajuste de dosis específicos (grado 1B).

2. Si es posible, los agentes de bloqueo neuromuscular (NMBA) deben evitarse en el paciente septicémico sin ARDS debido al riesgo de bloqueo neuromuscular prolongado después de la interrupción. Si se deben mantener los NMBA, deben utilizarse bolos intermitentes tal como se requiera o perfusión continua con la supervisión tren de cuatro de la profundidad del bloqueo (grado 1C).
3. Un tratamiento corto de NMBA de no más de 48 horas para pacientes con ARDS temprano inducido por sepsis y $Pao_2/FIO_2 < 150$ mm Hg (grado 2C).

Q. Control de la glucosa

1. Un enfoque protocolarizado sobre el manejo de glucemia en pacientes de UCI con sepsis grave, que comienzan con la dosis de insulina cuando 2 niveles consecutivos de glucemia son >180 mg/dl. Este enfoque protocolarizado debe tener un objetivo de glucemia superior ≤ 180 mg/dl en lugar de un objetivo superior de glucemia ≤ 110 mg/dl (grado 1A). (Mccowen, 2001), (Brunkhorst, 2008).
2. Los valores de glucemia deben controlarse cada 1 o 2 horas hasta que los valores de glucosa y las tasas de perfusión de insulina sean estables y, a partir de ahí, cada 4 horas (grado 1C).
3. Los niveles de glucosa obtenidos con pruebas de puntos de atención de sangre capilar han de interpretarse con atención, ya que tales mediciones pueden no estimar con precisión la sangre arterial y los valores de glucosa plasmática (UG).

R. Tratamiento de reemplazo renal

1. Los tratamientos de reemplazo renal continuo y la hemodiálisis intermitente han de ser equivalentes en pacientes con sepsis grave e insuficiencia renal aguda (grado 2B).
2. Usar tratamientos continuos para facilitar el manejo de equilibrio con fluidos en pacientes septicémicos hemodinámicamente inestables (grado 2D).

S. Tratamiento con bicarbonato

1. Evitar el uso del tratamiento con bicarbonato de sodio con el fin de mejorar la hemodinámica o de reducir los requisitos de vasopresores en pacientes con lactecemia inducida por hipoperfusión con $\text{pH} \geq 7,15$ (grado 2B). (Forsythe, 2000)

T. Prevención de la trombosis venosa profunda

1. Los pacientes con sepsis grave deben recibir tratamientos diarios de prevención con fármacos para la tromboembolia venosa (VTE) (grado 1B). Esto debe lograrse con la administración diaria de heparina subcutánea de bajo peso molecular (LMWH) (grado 1B en comparación con heparina no fraccionada [UFH] dos veces al día y grado 2C en comparación con UFH administrada tres veces al día). Si la depuración de creatinina es < 30 ml/min, recomendamos el uso de dalteparina (grado 1A) o alguna otra forma de LMWH que posea un grado bajo de metabolismo renal (grado 2C) o UFH (grado 1A).
2. Los pacientes con sepsis grave deben recibir tratamiento con una combinación de tratamiento farmacológico y con dispositivos de compresión neumática intermitente cuando sea posible (grado 2C).

3. Los pacientes septicémicos que tengan una contraindicación sobre el uso de heparina (por ej., trombocitopenia, coagulopatía grave, hemorragia activa o hemorragia intracerebral reciente) no deben recibir el tratamiento de prevención con fármacos (grado 1B), pero sí el tratamiento mecánico preventivo, como las medias de compresión graduada o los dispositivos de compresión intermitente (grado 2C), a menos que estén contraindicados. Cuando el riesgo disminuya, sugerimos comenzar el tratamiento de prevención con fármacos (grado 2C).

U. Prevención de úlcera gastroduodenal

1. La prevención de úlcera gastroduodenal aguda que utiliza bloqueante H2 o inhibidor de la bomba de protones debe aplicarse a los pacientes con sepsis grave/choque septicémico que tienen factores de riesgo de hemorragia (grado 1B).
2. Cuando se utilice la prevención de úlcera gastroduodenal aguda, usar inhibidores de la bomba de protones en lugar de H2RA (grado 2D).
3. Los pacientes sin factores de riesgo no reciben prevención (grado 2B).

V. Nutrición

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

2. Evitar la alimentación calórica completa obligatoria en la primera semana; en su lugar, sugerimos la alimentación de dosis baja (por ej., hasta 500 Kcal por día), avanzando según se tolere (grado 2B).
3. Utilizar glucosa intravenosa y nutrición enteral en lugar de la nutrición parenteral total (TPN) sola o la nutrición parenteral en combinación con alimentación enteral durante los primeros 7 días después del diagnóstico de sepsis grave/choque septicémico (grado 2B).
4. Utilizar nutrición sin suplementos inmunomoduladores específicos en lugar de nutrición que proporcione suplementos inmunomoduladores específicos en pacientes con sepsis grave (grado 2C).

W. Definición de los objetivos de atención

1. Analizar los objetivos de atención y pronóstico con los pacientes y familiares (grado 1B).
2. Incorporar objetivos de atención en el tratamiento y en el programa de atención para fase terminal, utilizando los principios de cuidados paliativos cuando sea apropiado (grado 1B).
3. Abordar los objetivos de atención del paciente tan pronto como sea posible, a más tardar dentro de las 72 horas a partir del ingreso en la UCI (grado 2C).

Tabla 4 Pauta terapéutica empírica para pacientes con sepsis severa a choque séptico de origen nosocomial

PAUTAS DE ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA EN PACIENTES CON SEPSIS SEVERA A SHOCK SÉPTICO					
ORIGEN NOSOCOMIAL					
Foco Desconocido	Foco Pulmonar	Foco Abdominal	Foco cutáneo y tejidos blandos	Foco urinario	Foco meníngeo
Ceftazidima o Cefepime o Piperacilina-Tazobactam o Imipenem + Vancomicina	Imipenem o Meropenem o Cefepime + Aminoglucósido o Quinolona	Imipenem o Meropenem o Piperaciclina Tazobactam +/- Amikacina 15 mg/kg/día, 15 mg/kg/día (dosis 8-12 h)	Vancomicina + Cefepime o Imipenem o Meropenem o Piperacilina Tazobactam	Cefepime o Imipenem o Meropenem o Piperacilina Tazobactam +/- Levofloxacino o Aminoglucósido	Vancomicina + Cefepime o Meropenem

Tabla 5 Pautas de antibioterapia en pacientes con sepsis severa a shock séptico extrahospitalaria

PAUTAS DE ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA EN PACIENTES CON SEPSIS SEVERA A SHOCK SÉPTICO					
ORIGEN EXTRAHOSPITALARIO					
Foco Desconocido	Foco Pulmonar	Foco Abdominal	Foco cutáneo y tejidos blandos	Foco urinario	Foco meníngeo
1. Cefotaxima (Claforan vial IV 1 y 2g), 1-2g/6-8 h O Ceftriaxona (Rocefin vial IV 1 y 2g), 1g/12 h + Metronidazol (Flagyl sol. IV 0,5 g), 7,5 mg/kg/6 h	Cefotaxima o Ceftriaxona o Cefepime (Maxipime vial 1g y 2g), 1-2 g/8-12 h + Levofloxacino (Tavanic sol. IV 500 mg), 500 mg/12 h el primer día y continuar 500 mg/24h	Imipenen (500mg/6 h) o Meropenem o Piperacilina Tazobactam +/- Aminoglucósido (p.ej., gentamicina -Gevramycim vial 20-80 y 240 mg-, 3-5 mg/kg/día)	Imipenem o Meropenem o Piperacilina Tazobactam +/- Clindamicina (Dalacinamp. 600-900 mg), 600-900 mg/8h	Cefotaxima o Ceftriaxona o Piperacilina Tazobactam +/- Levofloxacino o Aminoglucósido	Vancomicina (Vancomicina Normon vial 1g), 1 g/12 h + Cefotaxima o Ceftriaxona o Ceftazidima (Fortam vial 1 y 2 g), 2g/8 h o Cefepime
2. Imipenem (Tienam vial IV 500 mg) 500-1000 mg /6 h o Meropenem (Meronem vial IV 1g), 1 g/8 h o Piperacilina Tazobactam (Tazocel vial 4 g), 4g/6-8 h					

Pronóstico:

Alrededor de 35 a 45% de los pacientes con septicemia grave y entre 50 y 70% de los que tienen un choque séptico fallecen en 30 días. Otros lo hacen en los seis meses siguientes. Las muertes tardías suelen ser causadas por infecciones mal controladas, complicaciones de los cuidados intensivos, insuficiencia multiorgánica o la enfermedad subyacente. (INEC, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2010)

Sistemas de estratificación pronóstica como SOFA, APACHE II, SAPS II, Puntuación MODS indican que la ponderación de factores como la edad, cuadro subyacente, diversas variables fisiológicas del paciente y la respectiva analítica proporcionan estimaciones del riesgo de muerte por sepsis grave. De las covariables individuales, la gravedad de la enfermedad subyacente es la que más influye sobre el riesgo de muerte. El choque séptico es también un factor importante pronóstico de la mortalidad a corto y a largo plazos. Las tasas de mortalidad por casos son similares en la septicemia grave con cultivos positivos o negativos. (INEC, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2010).

A continuación se exponen las escalas pronósticas anteriormente señaladas aunque en la actualidad la ayuda de estas incorporadas en calculadoras médicas simplifica en gran medida su llenado necesitando únicamente ingresar los datos que se solicita:

Tabla 6 Puntuación SOFA

Puntuación SOFA					
	0	1	2	3	4
Respiratorio: Po2/Fio2	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200*	≤ 100*
Renal: Creatinina/Diuresis	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9 < 500 ml/día	≥ 5 < 200 ml/día
Hepático: Bilirrubina	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	≥ 12
Cardiovascular PAM o Fármacos	No hipotensión	PAM < 70	Dopa ≤ 5 ó Dobutamina	Dopa > 5 ó NA ≤ 0,1	Dopa > 15 ó NA > 0.1
Hematológico: Plaquetas	> 150.000	≤ 150.000	≤ 100.000	≤ 50.000	≤ 20.000
Neurológico: GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6

Respiratorio: pO₂/Fio₂ en mmHg. Puntos 3-4 solo se valoran si precisa ventilación mecánica.

Renal: Creatinina en mg/dl. Puntos 3-4 en caso de fracaso renal funcional u oligoanuria.

Hepático: Bilirrubina en mg/dl.

Cardiovascular: PAM (presión arterial media) en mmHg. Fármacos vasoactivos administrados durante más de 1 hora. Dopa = Dopamina. NA = Noradrenalina o Adrenalina (dosis en mcg/kg/min).

Neurológico: GCS = Glasgow Coma Score

Tabla 7 Sistema de valoración de la gravedad APACHE II

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación:	> 499	350-499	200-349		< 200				
Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2)					> 70	61-70		56-60	< 56
Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)									
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5	Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
55 - 64	3	Enfermedad crónica:							
65 - 74	5	Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático							
≥ 75	6	Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)							
		Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar							
		Renal: diálisis crónica							
		Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicos							

* Creatinina: Doble puntuación si FRA

Tabla 8 Sistema de valoración de la gravedad SAPS II (Simplified Acute Physiology Score)

Puntuación SAPS II																										
	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Edad									<40									40-59				60-69	70-74	75-79		≥80
Latidos/min				<40							40-69	70-119				120-199		≥160								
TA sistólica		<70						70-99				100-199	≥200													
Diuresis (l/d)				<0.5					0.5-0.99			≥1.0														
Temperatura												<39			≥39											
PaO ₂ /FIO ₂ (si CPAP o VM)				<100	100-199		≥200																			
Bicarbonato sérico						<15				15-19		≥20														
Rec. leucocitario			1									1.0-19.9			≥20											
Urea sérica			<1.0									<28					28-83					≥84				
K sérico										<3		3-4.9			≥5											
Na sérico								<125				125-144	≥145													
Bilirubina												<4.0				4.0-5.9					≥6.0					
GCS	<6	6-8				9-10		11-13				14-15														
Enf. crónicas																					Neo MTX	Neo hematol				SIDA
Tipo de admisión												Cir programada					Medico				Cir urgente					
Suma de puntos																										

Tabla 9 Sistema de valoración de la disfunción MODS (Múltiple organDysfuction Score)

Puntuación MODS					
Parámetro	Puntos				
	0	1	2	3	4
PAO₂/FiO₂	> 300	226-300	151-225	76-150	≤ 75
Creatinina sérica	≤ 100	101-200	201-350	351-500	≥ 500
Bilirrubina sérica	≤ 20	21-60	61-120	121-240	> 240
Frecuencia cardíaca ajustada al pulso	≤ 10	10.1-15	15.1-20	20.1-30	> 30
Plaquetas	> 120	81-120	51-80	21-50	≤ 20
GCS	15	13-14	10-12	7-9	≤ 6

Tomar los valores más anormales observados durante 24 horas de evolución en UCI.

No disponer de un parámetro supone la normalidad del mismo (0 puntos)

- Creatinina en $\mu\text{mol/l}$ ($1 \text{ mg/dl} = 88.4 \mu\text{mol/l}$).
- Bilirrubina en $\mu\text{mol/l}$ ($1 \text{ mg/dl} = 88.4 \mu\text{mol/l}$).
- Frecuencia cardíaca ajustada al pulso = $\text{FC} \times (\text{PAD}/\text{PAM}) = \text{Frecuencia cardíaca} \times (\text{Presión en aurícula derecha}/\text{Presión arterial media})$.
- Plaquetas por μl
- GCS: mejor puntuación en ausencia de sedación.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO:

El proyecto de investigación se enmarcó en las características de un estudio de carácter descriptivo y observacional.

AREA DE ESTUDIO

El Área de Terapia Intensiva del Northospital - Quito.

UNIVERSO:

Todos los pacientes que ingresaron al servicio de terapia intensiva desde el 1 de diciembre del 2014 al 28 de febrero del 2015.

MUESTRA

Todos los pacientes sépticos que ingresaron al servicio de terapia intensiva en el periodo de tiempo anteriormente señalado.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Criterios de inclusión

- Pacientes que cumplieron con criterios de sepsis y sepsis severa en el periodo de tiempo antes señalado.
- Pacientes hospitalizados en UCI.
- Pacientes con medición de lactato al ingreso y a las seis horas.

Criterio de exclusión

- Pacientes con diagnóstico inicial de choque séptico
- Pacientes con uso de fármacos inmunosupresores.
- Pacientes que fallecieron antes de las seis horas de ingreso a la UCI

TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se captaron todos los pacientes que ingresaron al servicio de terapia intensiva del Northospital con criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con la evidencia o sospecha de proceso infeccioso considerando que dicho servicio es una unidad médico – quirúrgica además de funcionar en el mencionado departamento el servicio de cuidados intermedios y de aceptarse la recepción de pacientes asegurados por el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) por el convenio existente con la mencionada institución.

Se tomó gasometría arterial a su ingreso previa asepsia y antisepsia con torunda alcoholada en punción radial previa prueba de Allen, posteriormente se realizó una nueva toma de gasometría arterial a las seis horas de su ingreso o de su diagnóstico de sepsis o sepsis severa, Está

muestra se procesó en el gasómetro GEM Premier 3000 que se encuentra en el servicio respectivo.

Los datos obtenidos se llenaron en un formulario de recolección de datos diseñados por él autor, que se encuentra ubicada en anexos (Anexo 1), mismo que consistió en el registro de los siguientes parámetros:

- Datos de identificación del paciente.
- Marcadores Bioquímicos: Lactato inicial, lactato a las seis horas.
- Parámetros clínicos: Estadio clínico inicial, estadio clínico a las seis horas, foco infeccioso según lo descrito en la historia clínica.

El cálculo para la depuración de lactato se realizó mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Lactato inicial} - \text{Lactato a las seis horas}}{\text{Lactato inicial}} \times 100$$

El tratamiento médico que se brindó a los pacientes con sepsis fue basado según las últimas guías de la campaña sobreviviendo a la sepsis 2012 y decidido por el médico tratante de turno.

Una vez obtenida la información se realizó una base de datos en una hoja de cálculo, para posterior análisis en el programa de bioestadística EPI INFO 7.0.

El análisis estadístico para las variables cualitativas se realizó con frecuencias y porcentajes, cuando se creyó adecuado, se realizaron medidas de asociación como Chi 2 o Test exacto de Fisher, así mismo, se realizaron

análisis para establecer asociación de riesgo (RR, OR,) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

ETICA:

No fue necesario la firma de un documento informado para autorizar el estudio, pues la toma de muestras para estudios de laboratorio de forma rutinaria donde está incluida la gasometría así como la realización de la historia clínica están incluidas en el protocolo de manejo de los pacientes que ingresan al servicio de terapia intensiva.

RECURSOS:

HUMANO: Personal médico del servicio de terapia intensiva del Northospital que realiza la toma de gasometría arterial.

FÍSICO: Se utilizó material para la toma de la gasometría arterial donde se incluyen las torundas alcoholadas, jeringuillas de insulina heparinizadas, gasómetro ubicado en la unidad. Un computador dotado del programa EPI INFO 7.0 y Office para análisis de datos, realización de tablas y gráficos de resultados. Además de una impresora y material de escritorio para recolectar y organizar la información.

6. RESULTADOS

Tabla 10 Distribución de los participantes según la edad

EDAD	
Promedio	66,1
Mediana	69
Desvío Estándar	20,4
Rango	(22 - 94)

FUENTE Y ELABORACIÓN: Instrumento de recolección de datos. León R.

En la siguiente tabla, se puede ver que el promedio de edad de los participantes fue de 66, 1 +/- 20,4 años; dada la distribución no normal de la edad de los participantes, la mediana de edad fue de 69 años, con un rango de 22 a 94 años.

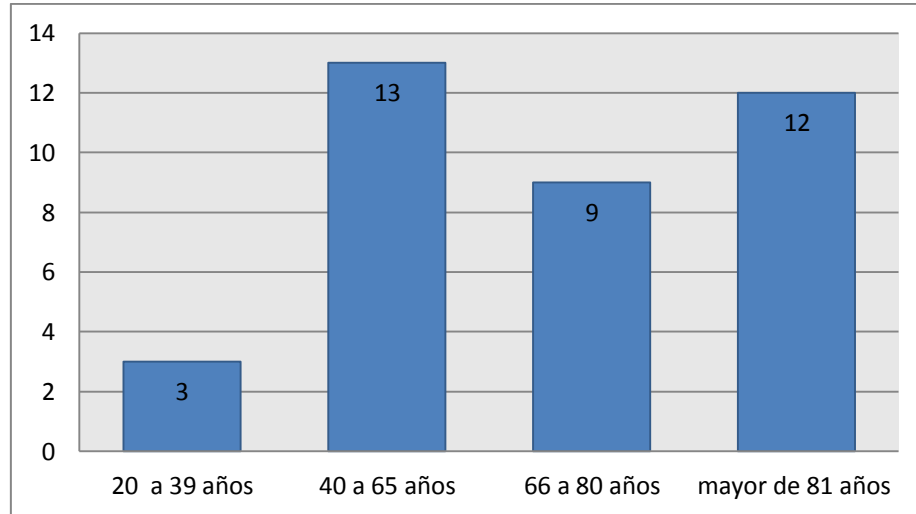
Tabla 11. Distribución de los pacientes según rango de edad

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
20 a 39 años	3	8,1
40 a 65 años	13	35,1
66 a 80 años	9	24,3
mayor de 81 años	12	32,4
Total	37	100

FUENTE Y ELABORACIÓN: Instrumento de recolección de datos. León R.

En esta tabla, se visualiza la distribución de participantes por grupos de edad, siendo el mayor porcentaje los pacientes con edades comprendidas entre 40 a 65 años con un 35,1%, seguido del grupo de pacientes mayores de 81 años de edad con un 32,4%.

Ilustración 7. Edad de los pacientes según el rango de edad



FUENTE Y ELABORACIÓN: Instrumento de recolección de datos. León R.

Tabla 12 Comparación de valores de lactato basal y a las seis horas

VALORES	LACTATO BASAL	LACTATO A LAS 6 HORAS
Promedio	1,6568	1,5486
Varianza	1,9609	6,0748
Mediana	1,2	0,8
Desvío Estándar	1,4003	2,4647
Rango	0,3 a 6,8	0,3 a 14

FUENTE Y ELABORACIÓN: Instrumento de recolección de datos. León R.

En la presente tabla observamos que el valor promedio de lactato a su ingreso es de 1,65mmol/L con un rango de 0,3 a 6,8 y el valor promedio a las seis horas es de 1,54mmol/L con un rango de 0,3 a 14, así mismo la varianza del lactato al ingreso es de 1,96mmol/L y a las seis horas de 6,07mmol/L; por

último la mediana de lactato al ingreso es de 1,2mmol/L y a las seis horas de 2,46mmol/L.

Tabla 13 Porcentaje de depuración de lactato a las seis horas

MEDIDAS	
Promedio	21,473
Mediana	20
Varianza	470,6959
Desvío Estándar	21,6955
Rango	0-73

FUENTE Y ELABORACIÓN: Instrumento de recolección de datos. León R.

El promedio del porcentaje de la depuración de lactato a las seis horas es de 21,47% con un rango de 0-73 y un desvío estándar de 21,69 lo cual sugiere que el promedio de pacientes evaluados presentaron una depuración aceptable mayor al 10%.

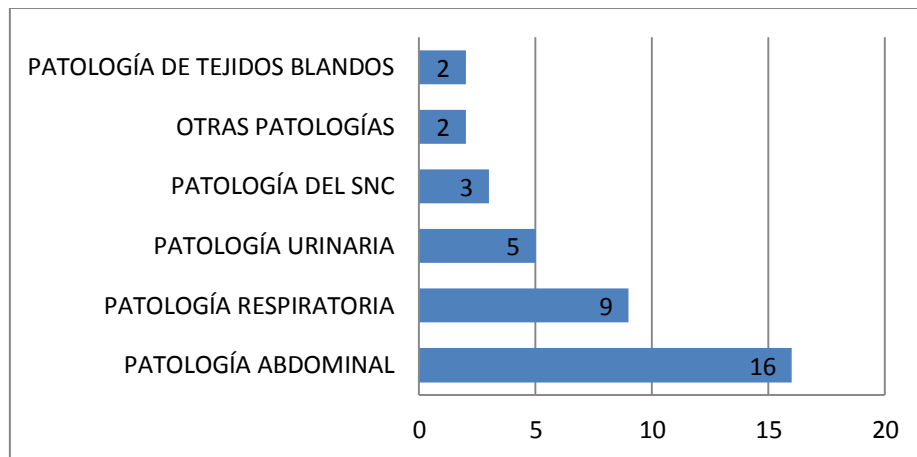
Tabla 14 Distribución de patologías por sistemas

ETIOLOGÍA POR SISTEMAS	FRECUENCIA (N=37)	PORCENTAJE (%)
PATOLOGÍA DE TEJIDOS BLANDOS	2	5,4
OTRAS PATOLOGÍAS	2	5,4
PATOLOGÍA DEL SNC	3	8,1
PATOLOGÍA URINARIA	5	13,5
PATOLOGÍA RESPIRATORIA	9	24,3
PATOLOGÍA ABDOMINAL	16	43,2
	37	100

FUENTE Y ELABORACIÓN: Instrumento de recolección de datos. León R.

Existe un claro predominio de la patología abdominal sobre el resto de patologías con un porcentaje del 43,2% seguido de la patología respiratoria con un 24,3% en lo concerniente a la frecuencia de presentación.

Ilustración 8 Distribución de patologías por sistemas



FUENTE Y ELABORACIÓN: Instrumento de recolección de datos. León R.

Tabla 15 Validez del aumento de depuración de lactato relacionado con la mortalidad

	PRONÓSTICO		
	VIVO	MUERTO	TOTAL
DEPURACIÓN ADECUADO $\geq 10\%$	22	2	24
DEPURACIÓN INADECUADO $< 10\%$	8	5	13
TOTAL	30	7	37

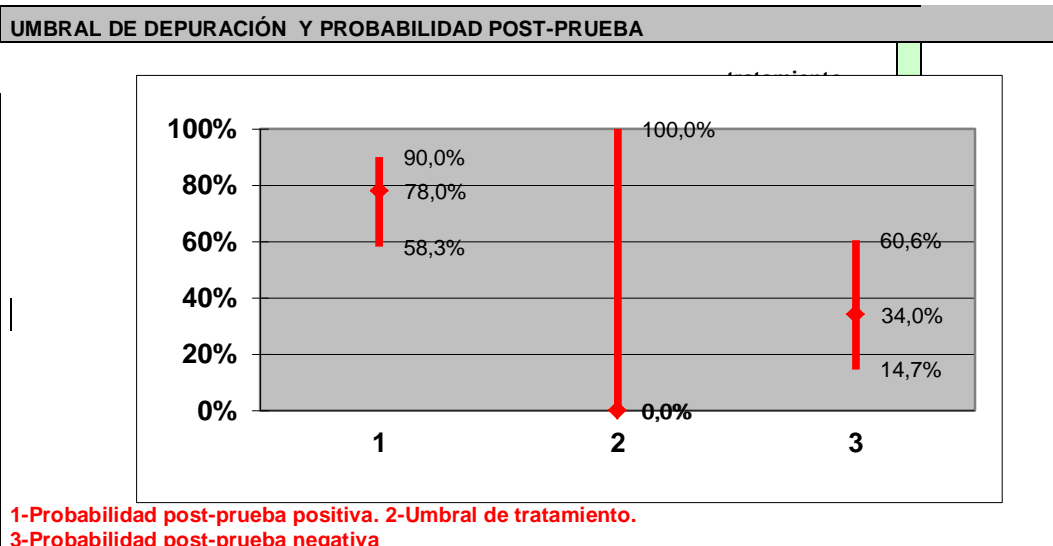
*Prueba exacta de de Fisher 0,03; Odds Ratio 6,8 (IC 95% 1,10-42,7).

FUENTE Y ELABORACIÓN: Instrumento de recolección de datos. León R

		IC	95%
Sensibilidad	73,30%	55,60%	a 85,8%
Especificidad	71,40%	35,90%	a 91,8%
Valor predictivo positivo	91,70%	74,20%	a 97,7%
Valor predictivo negativo	38,50%	17,70%	a 64,5%
Proporción de falsos positivos	28,60%	8,20%	a 64,1%
Proporción de falsos negativos	26,70%	14,20%	a 44,4%
Exactitud	73,00%	57,00%	a 84,6%
Odds ratio diagnóstica	6,88	1,1	a 42,80
Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	81,10%		

Miettinen

FUENTE Y ELABORACIÓN: Instrumento de recolección de datos. León R



FUENTE Y ELABORACIÓN: Instrumento de recolección de datos. León R

Al evaluar el valor pronóstico del porcentaje de depuración de lactato con el pronóstico vital de desenlace, se encontró que los pacientes que depuraron mal, tenían mayor probabilidad de morir frente a aquellos que depuraron bien; cuando se analizó el valor predictivo positivo fue de 91,7%, con IC 95% de: 74,2% a 97,7%; el porcentaje de exactitud del pronóstico fue de 73,0% con un IC 95% de 57,0% a 84,6%. Para determinar el umbral de certeza de la prueba y para establecer un pronóstico de desenlace vital al final del cuadro clínico, se encontró que la fuerza de la certeza era alta (78% IC 95%: 58% a 90,0%).

Tabla 16 Estadío clínico al ingreso y a las seis horas

ESTADÍO CLÍNICO INICIAL	FRECUENCIA	%	ESTADÍO CLÍNICO A LAS SEIS HORAS	FRECUENCIA	%
SEPSIS	32	86,49	SEPSIS	26	70,27
SEPSIS SEVERA	5	13,51	SEPSIS SEVERA	7	18,92
CHOQUE SÉPTICO	0	0,00	CHOQUE SÉPTICO	4	10,81
	37	100		37	100

FUENTE Y ELABORACIÓN: Instrumento de recolección de datos. León R.

De los 37 pacientes sujetos al estudio, 32 participantes ingresaron con sepsis que representan el 86,49%, sin embargo a las seis horas de su estadía sólo 26 (70,27%) continúan con este estadio clínico, los seis pacientes restantes, 4 evolucionan a Sepsis severa y 2 a choque séptico; mientras tanto de los 5 (13,51%) pacientes de sepsis severa que ingresaron con este estadio clínico 3 mantienen su mismo estadio de sepsis severa (total:7) y 2 progresan a choque séptico (total: 4) dando un total de 37 participantes.

Tabla 17 Depuración de lactato de sepsis a sepsis severa

DEPURACION DE LACTATO	MANTIENEN SEPSIS A LAS SEIS HORAS		PROGRESAN SEPSIS SEVERA A LAS SEIS HORAS	
		%		%
ADECUADO $\geq 10\%$	17	65,38	2	50
INADECUADO $< 10\%$	9	34,61	2	50
	26	99,99	4	

FUENTE Y ELABORACIÓN: Instrumento de recolección de datos. León R

En relación a la evolución de los pacientes que progresaron en su estadio clínico inicial de sepsis a sepsis severa según su capacidad de depuración de lactato a las seis horas en adecuado ($> 10\%$) e inadecuado ($< 10\%$) se encontró que 17 pacientes (65,38%) permanecen en el estadio clínico inicial a las 6H manteniendo depuración adecuada y 2 progresan a estadio clínico de sepsis severa a las 6h siendo adecuados depuradores. Por otra parte en lo concerniente a los depuradores inadecuados 9 (34,61%) mantienen estadio clínico y 2 depurando asimismo inadecuadamente progresan a sepsis severa a las seis horas.

Tabla 18 Determinación del CHI2 de sepsis a sepsis severa

Progresión a las seis horas			
Depuración	Sepsis-Sepsis severa	Sepsis-sepsis	Total
Adecuado \geq 10%	2	17	19
Inadecuado $<$ 10%	2	9	11
Total	4	26	30
Chi-cuadrado	0,35	p= 0,5522	
Con corrección de Yates	0	p=0,9704	

FUENTE Y ELABORACIÓN: Instrumento de recolección de datos. León R

Al comparar la proporción de pacientes que depuraron igual o mayor al 10% el lactato a las seis horas, en relación con la progresión del estadio clínico de sepsis a sepsis severa, no se halló asociación estadística con significancia estadística para estas variables. ($p > 0,05$).

Tabla 19 Depuración de lactato de sepsis a choque séptico

DEPURACION DE LACTATO	SEPSIS Y SEPSIS SEVERA A LAS SEIS HORAS		PROGRESAN A CHOQUE SÉPTICO A LAS SEIS HORAS	
		%		%
ADECUADO ≥ 10%	19	63,33	2	100
INADECUADO < 10%	11	36,67	0	
	30	100	2	

FUENTE Y ELABORACIÓN: Instrumento de recolección de datos. León R

En relación a la evolución de los pacientes que progresaron en su estadio clínico inicial de sepsis a choque séptico según su capacidad de depuración de lactato a las seis horas en adecuado (> 10%) e inadecuado (< 10%) se encontró que 19 pacientes (63,33%) presentanel estadio clínico de sepsis y sepsis severa con una depuración adecuada y 2 progresan a estadio clínico de choque séptico a las 6h siendo adecuados depuradores. Por otra parte en lo concerniente a los depuradores inadecuados 11 (36,67%) mantienen estadio clínico de sepsis y sepsis severa y ninguno progresa a choque séptico siendo depurador inadecuado.

Tabla 20 Determinación del CHI2 de sepsis a choque séptico

Progresión a las seis horas			
Depuración	Choque Séptico	Sepsis y sepsis severa	Total
Adecuado \geq 10%	2	19	21
Inadecuado <10%	0	11	11
Total	2	30	32
Chi-cuadrado	1,12	p= 0,2905	
Con corrección de Yates	0,08	p=0,7731	

FUENTE Y ELABORACIÓN: Instrumento de recolección de datos. León R

Al comparar la proporción de pacientes que depuraron igual o mayor al 10% el lactato a las seis horas, en relación con la progresión del estadio clínico de sepsis a choque séptico, no se halló asociación estadística con significancia estadística para estas variables. ($p > 0,05$).

Tabla 21 Depuración de lactato de sepsis severa a choque séptico

DEPURACION DE LACTATO	SEPSIS SEVERA (N:5)	%	MANTIENE SEPSIS SEVERA A LAS SEIS HORAS	%	CHOQUE SÉPTICO A LAS SEIS HORAS	%
ADECUADO \geq 10%	3	60	2	66,67	1	50
INADECUADO $<$ 10%	2	40	1	33,33	1	50
TOTAL	5	100	3	100	2	100

FUENTE Y ELABORACIÓN: Instrumento de recolección de datos. León R

De los 5 pacientes que ingresan con sepsis severa como condición clínica de ingreso y considerando de igual manera su adecuada e inadecuada depuración se puede deducir lo siguiente: 3 que parten con buena depuración, 2 mantienen su estadio clínico a las 6h y uno progresa a choque séptico, y, por el contrario 2 que partiendo con mala depuración 1 mantiene estadio clínico inicial y otro progresa a choque séptico.

Tabla 22 Determinación del CHI2 de sepsis severa a choque séptico

Progresión a las seis horas			
Depuración	Choque Séptico	Sepsis y sepsis severa	Total
Adecuado \geq 10%	1	2	3
Inadecuado <10%	1	1	2
Total	2	3	5
Chi-cuadrado	0,14	p= 0,7094	
Con corrección de Yates	0,31	p=0,5762	

FUENTE Y ELABORACIÓN: Instrumento de recolección de datos. León R

Al comparar la proporción de pacientes que depuraron igual o mayor al 10% el lactato a las seis horas, en relación con la progresión del estadio clínico de sepsis severa a choque séptico, no se halló asociación estadística con significancia estadística para estas variables. ($p > 0,05$).

7. DISCUSIÓN

La mortalidad en los servicios de terapia intensiva es alta, por lo que establecer valores pronósticos ayuda a tomar decisiones acertadas. Varias escalas pronósticas se han propuesto (APACHE II, SOFA, MODS) para estimar el pronóstico de los pacientes con sepsis respecto a su mortalidad, pero estas escalas no evalúan el pronóstico en términos de progresión de sepsis temprana a sus diferentes estadios más avanzados por consiguiente, es necesario explorar la implementación de otras pruebas que en estadios tempranos de la sepsis nos permitan evaluar el pronóstico de desenlace (mortalidad) en términos de progresión creyendo conveniente utilizar el porcentaje de depuración de lactato para evaluar una probable progresión de la sepsis.

En el año 2004 los autores Nguyen HB et al, establecieron que la depuración mayor al 10% del lactato inicial, en pacientes con sepsis severa y choque séptico mejora el pronóstico disminuyendo la puntuación de APACHE II con una menor tasa de mortalidad; muy pocos estudios han correlacionado estos hallazgos con la sepsis en estadios iniciales. (Romero, 2010).

El presente trabajo se realizó en pacientes con estadios clínicos de sepsis 86,49% (32) y sepsis severa 13,51% (5) quienes depuran adecuadamente el lactato a las 6 horas (64,86%) y quienes mantuvieron el mismo estadio clínico basal de ingreso (sepsis: 65,38% y sepsis severa: 66,67%). Esto se correlaciona con lo descrito por Kim YA et al, Mikekelsen ME et al, Nguyen HB et al y Permpikul C pero se diferencia, en que estos hallazgos ocurrieron en estadio iniciales de sepsis y no en cuadros sépticos

más avanzados. (Mikkelsen, 2009) (Permikul, 2014) (Kim, 2013) (Nguyen, 2004).

El valor promedio de lactato inicial a su ingreso es de 1,65mmol/L con una desviación estándar de 1,40 y el valor promedio de lactato a las seis horas de 1,54mmol/L con una desviación estándar de 2,46, en cuanto a su depuración a las seis horas podemos observar un valor promedio de depuración del 21,47% lo cual indica un valor aceptable mayor al 10%. Este dato lo podemos tener en cuenta y extrapolar a las recomendaciones emitidas en las guías de sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque séptico 2012 que indica como criterio de reanimación dirigida por objetivos la normalización del lactato (Dellinger, 2013); y, del manejo de la sepsis severa y choque séptico en el paciente adulto 2014 que recomienda una depuración igual o mayor al 10% como objetivo terapéutico a cumplir en la reanimación dirigida por metas ya sea solo o asociada a la saturación de oxígeno de vena cava superior 70% (ScvO₂) (Schmidt, 2014).

Conforme al objetivo general se encontró que los pacientes que depuraron mal tenían mayor probabilidad de morir frente a aquellos que depuraron bien, cuando se analizó el valor predictivo positivo fue de 91,7%, con IC 95% de: 74,2% a 97,7%; el porcentaje de exactitud del pronóstico fue de 73,0% con un IC 95% de 57,0% a 84,6%; y, cuando se determinó el umbral de certeza de la prueba para establecer un pronóstico de desenlace vital al final del cuadro clínico, se encontró que la fuerza de la certeza era alta (78% IC 95%: 58% a 90,0%). Estos datos guardan relación con otros estudios realizados en pacientes sépticos a nivel mundial claro está en estadíos más avanzados con similares conclusiones (Dellinger, 2013), (Kim, 2013), (Mikkelsen, 2009), (Nguyen, 2004), (Rosas, 2014), (Permikul, 2014), (Schmidt, 2014).

Una posible explicación para los pacientes que depurando bien progresan a estadios más avanzados está relacionado con el tiempo de evolución de su patología principal hasta ser asistidos por personal de salud, varias comorbilidades asociadas, edad avanzada en algunos de los participantes, SCORE APACHE de ingreso elevado y por su patología infecciosa principal que afecta al metabolismo del lactato (hepático), esto guarda relación con lo descrito en la literatura que indica que el metabolismo del lactato se realiza en un 50% a nivel hepático, 20% renal y el porcentaje restante entre el músculo esquelético, corazón y cerebro. (Rodríguez A. , 2013).

Tratando de dar cumplimiento a los objetivos específicos no se halló asociación estadística con significancia estadística para estas variables ($p > 0,05$). Esto datos comparados con otro estudio de similares características realizado en la ciudad de México DF en el año 2010 por Santana Romero S, con una población de 25 pacientes demuestra una no concordancia de criterios y plantea la necesidad de continuar realizando estudios similares en nuestra población, con mayor número de pacientes, por mayor tiempo y de ser posible multicéntrico para obtener mayores argumentos de juicio que nos ayuden para poder sugerir la progresión de la sepsis con depuraciones de lactato menores del 10%.

Al final se considera que con pocos recursos económicos como es la gasometría arterial para determinar la depuración de lactato a las seis horas se podría tener un marcador pronóstico de utilidad clínica respecto a la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de sepsis desde su ingreso y no necesariamente esperar a estadificar por escalas pronósticas, ya que estas requieren además de una gasometría arterial la necesidad de electrolitos séricos, química sanguínea y biometría hemática.

8. CONCLUSIONES

Al realizar el presente trabajo investigativo se pudo llegar a las siguientes conclusiones:

- La depuración de lactato como valor pronóstico de mortalidad en la sepsis y en sus diferentes estadios más avanzados es aceptable; aquellos pacientes con mala depuración tuvieron mayor probabilidad de fallecer frente a aquellos que depuraron lactato a las seis horas de forma adecuada. (VPP 91,7% con un IC 95%: 74,2% a 97,7%).
- La importancia del aumento de la depuración de lactato a las seis horas en la progresión de sepsis a sepsis severa, de sepsis a choque séptico y de sepsis severa a choque séptico como factor pronóstico de progresión no halló asociación estadística con significancia estadística ($p > 0,05$).

9. RECOMENDACIONES

- Para próximos estudios de similares características se recomienda que estos sean multicéntricos, con mayor número de pacientes, por mayor tiempo, para obtener mayores argumentos de juicio que nos permitan determinar la progresión de la sepsis con depuraciones de lactato menores del 10%.
- Comparar si la depuración de lactato a la seis horas, tienen implicaciones pronósticas en otras enfermedades no infecciosas como por ejemplo: choque obstructivo (TEP, derrame pericárdico no infeccioso) o hipovolémico.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Alvarez, J. R. (2012). Diagnostic Efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med*.
- Apibunyopas, Y. (2014). Mortality rate among patients with septic shock after implementation of 6-hour sepsis protocol in the emergency department of Thammasat University Hospital. *J Med Assoc Thai*, 97(Suppl 8:S), 182-93.
- Backer, D. D. (2010). Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*.
- Bone, R. (2000). Causas de SIRS. *Crit Care Med*, 28, 381-382.
- Bone, R. C. (Noviembre de 2009). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SSCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest*, 5(136).
- Briceño, I. (2010). Sepsis Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos. *Medicrit*, 2(8), 164-178.
- Brunkhorst, F. (2008). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N.Engl J Med*.
- C, R. (2003). Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*.
- CHARLTON, J. (julio de 2014). A Basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*, 29(7), 1301-1311.
- Chawla, S. (21 de octubre de 2014). Current controversies in the management of sepsis. *Curr Opin Crit Care*.
- Dellinger, P. (febrero de 2013). Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for management of severe sepsis and sepsis shock. *Critical Care Medicine e Intensive Care Medicine*, 41(2).
- Fauci, S. (2008). *Harrison Principios de Medicina Interna* (17 ed., Vol. 2). New York, Estados Unidos: McGraw-Hill.

- Finfer, S. (2012). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*.
- Forsythe, S. (2000). Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest*.
- Friedman, E. A. (2011). La Septicemia en los Estados Unidos Hospitales 2009.
- GAIESKI, D. (2010). Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Critical Care Med*.
- GSA, Aliance Global Sepsis. (2013). *Global Sepsis Aliance*. Recuperado el 2015, de www.globalsepsisaliance.org
- INEC, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. (2010). *Mortalidad en el Ecuador 2009*. INEC.
- Jhonson, M. (2011). Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gramnegative severe sepsis. *Crit Care Med*.
- JONES, A. (2010). Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsi therapy: a randomized clinicaal trial. *Jama*.
- JR, L. (2014). Validation of a modified early warning score to predict ICU transfer for patients with severe sepsis or septic shock on general wards. *J Korean Acad Nurs*, 44 (2), 219-27.
- Kim, Y. (Octubre de 2013). Eaarly blod lactate as prognostic marker area in pediatric septic shock. *Intensive Care Med*, 39(10), 1818-1823.
- Levi, M. (Abril de 2013). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis definitions conference. *Critical Care Med*, 31(4), 1250-1256.
- M, P. (2014). Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactamaminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Mccowen, K. (2001). Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*.
- Mendel, J. (2014). Sistematic Review lactate. (Elsiever, Ed.) *JAMA*.
- Mikkelsen, M. (2009). Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and schock.

- Montero, J. G. (2003). Impact of adequate empirical. *Crit Care Med*.
- National Heart, L. a. (2006). Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*.
- Nguyen, H. (2004). Early lactate clearance is asociated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical Care Med*, 32(8), 1637-1642.
- OMS, O. M. (2010). *Organización Mundial de la Salud*. Recuperado el diciembre de 2014, de www.who.int/entity/patientsafety/en
- Park, D. (2012). Red blood cell transfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med*.
- Permikul, C. (marzo de 2014). Achievements therapeutic targets for severe sepsis and septic schock resusitation ans its association with patient outcomes. *J Med Asoc Tailandes*, 97(3), 176-183.
- Perner, A. (2012). Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*.
- Rangel, F. M. (2005). The natural history of the sistemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*.
- Roca, B. (2011). Sepsis y Síndromes Relacionados. *Revista Médica Univ. Navarra*, 52(4), 3-14.
- Rodríguez, A. (2013). *Medicina Intensiva Journal*, pp. 44-46. Buenos Aires: JOURNAL.
- Rodríguez, J. G. (2013). *Diagnóstico y Tratamiento Médico* (5 ed.). Madrid, España: MARBAN LIBROS.
- Romero, S. S. (Marzo de 2010). Depuración de Lactato como indicador pronóstico de progresión de sepsis a sepsis severa y de sepsis severa a choque séptico en el servicio de urgencias de HGR N1 Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro. México DF, México.
- Rosas, P. (2014). Serum lactate as a biomarker for severe sepsis in children whit cáncer, neutropenia and fever. *Seguro de México*, 52(2), 24-29.
- Roshentzal, S. H. (febrero de 2010). How to estimate GFR-Serum creatinine , serum Cystatin C or equations? *Clin Biochem*, 40(3-4), 153-161.

- Saguy, M. (Diciembre de 2013). Definitions and pathophysiology of sepsis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 10(43), 260-263.
- Schmidt, G. A. (Enero de 2014). *Uptodate*. Recuperado el diciembre de 2014
- Schuetz, P. (2011). Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med*.
- Shang, Z. (septiembre de 2011). Cystatin C in predictions of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 58(3), 356-365.
- Shapiro, N. (Mayo de 2005). Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med*, 45(5), 524-528.
- Silva, B. (2013). Cochrane Database Syst Rev. *De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock*.
- Smith, I. (2005). The base excess and lactate as prognostic indicators in patients admitted to intensive care. *Intensive Critical Care*, 27, 74-83.
- Tang, B. (2011). Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic Review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*.
- Vanmassenhove, J. (febrero de 2013). Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*, 28(2), 554-573.
- Vicent, J. (2012). Transfusion triggers: getting it right! *Crit Care Med*.
- Yealy, D. (mayo de 2014). A randomised trial of protocol-based care for early septic shock. *New Engl J Med*, 18(370), 1683-1693.

11. ANEXOS

ANEXO 1

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
NIVEL DE POSGRADO - ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA
SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA NORTHOSPITAL
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: CLEARANCE DE LACTATO EN SEPSIS

NOMBRE DEL PACIENTE..... N° HCL:..... N° CAMA.....
EDAD:..... AÑOS. GÉNERO: MASCULINO: FEMENINO:
FECHA DE INGRESO A UTI:..... HORA:
SIGNOS VITALES DE INGRESO: TA:..... MMHG. FC: LPM. FR: PM T°:..... °C.
SATO2:..... %
LABORATORIO DE INGRESO: LEUCOCITOS:.....SEGMENTADOS:.....INMADUROS:
GASOMETRIA INGRESO: PH:..... PCO2:..... PO2:..... HCO3..... EB:..... SATO2:.....
LACTATO.....

DIAGNÓSTICO DE INGRESO:

SEPSIS:..... SEPSIS SEVERA:.....

TRATAMIENTO INICIAL:

GASOMETRIA SEIS HORAS: PH:.....PCO2:.....PO2:.....HCO3:.....EB:.....SATO2:.....
LACTATO:.....
DEPURACIÓN DE LACTATO:
SV SEIS HORAS: TA:..... MMHG. FC:..... LPM. FR:..... PM. T°:..... °C.
SATO2:.....%
DIAGNÓSTICO A LAS SEIS HORAS:
SEPSIS:..... SEPSIS SEVERA: CHOQUE SÉPTICO:

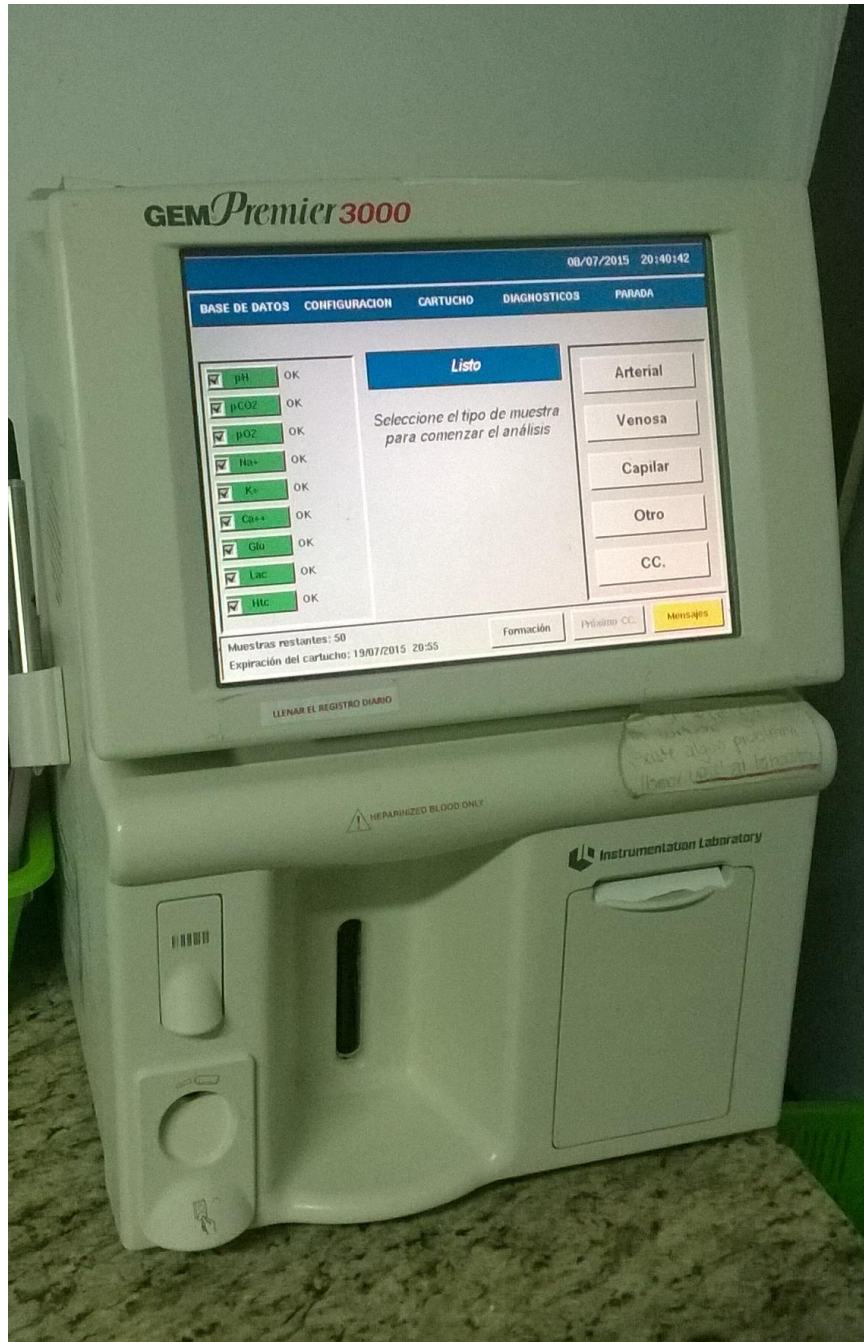
TRATAMIENTO A LAS SEIS HORAS

FOCO INFECCIOSO: RESPIRATORIO: CUAL?.....
URINARIO: CUAL?.....
ABDOMINAL: CUAL?.....
TEJIDOS BLANDOS: CUAL?.....
OTRO: CUAL?.....

SOBREVIVENCIA A LAS SEIS HORAS: SI: NO:

RESPONSABLE:

ANEXO 2



ANEXO 3

Prof. Joan Morales
DOCENTE DE FINE-TUNED ENGLISH




CERTIFICA:

Que el documento aquí compuesto es fiel traducción del idioma español al idioma inglés del resumen de tesis: "CLEARANCE DE LACTATO COMO INDICADOR PRONOSTICO DE PROGRESION DE SEPSIS A SEPSIS SEVERA Y DE SEPSIS SEVERA A CHOQUE SEPTICO EN EL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA DEL NORTHOSPITAL-QUITO", del egresado Richard Augusto León Jaramillo.

Lo certifica en honor a la verdad y autoriza al interesado hacer uso del presente en lo que a sus intereses convenga.

Loja, 22 de Julio de 2015


Prof. Joan Morales
DOCENTE DE FINE-TUNED ENGLISH

INDICE

CERTIFICACIÓN.....	ii
AUTORÍA	ii
CARTA DE AUTORIZACIÓN	iii
DEDICATORIA	v
AGRADECIMIENTO	vi
1. TÍTULO:	1
2. RESUMEN.....	2
2. SUMMARY	3
3. INTRODUCCIÓN	4
4. REVISIÓN DE LITERATURA.....	6
SEPSIS	6
Epidemiología	6
Conceptos claves:.....	8
Fisiología de la inflamación:.....	13
Fisiopatología de la sepsis:	22
Manifestaciones clínicas:.....	30
Hallazgos de laboratorio	33
Complicaciones principales:.....	34
Tratamiento.....	38
Pronóstico:.....	56
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	61
TIPO DE ESTUDIO:.....	61
AREA DE ESTUDIO.....	61
UNIVERSO:	61
MUESTRA.....	61
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:.....	62
Criterios de inclusión.....	62

Criterio de exclusión.....	62
TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	62
6. RESULTADOS.....	65
7. DISCUSIÓN.....	78
8. CONCLUSIONES.....	81
9. RECOMENDACIONES.....	82
10. BIBLIOGRAFÍA.....	83
11. ANEXOS.....	87
ANEXO 1.....	87
ANEXO 2.....	88
ANEXO 3.....	89
LISTA DE TABLAS.....	92
LISTA DE ILUSTRACIONES.....	92

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Sepsis Grave.....	10
Tabla 2 Criterios de diagnóstico de Sepsis	12
Tabla 3 Conjunto de recomendaciones de la campaña sobreviviendo a la sepsis	43
Tabla 4 Pauta terapéutica empírica para pacientes con sepsis severa a choque séptico de origen nosocomial.....	54
Tabla 5 Pautas de antibioterapia en pacientes con sepsis severa a shock séptico extrahospitalaria.....	55
Tabla 6 Puntuación SOFA	57
Tabla 7 Sistema de valoración de la gravedad APACHE II	58
Tabla 8 Sistema de valoración de la gravedad SAPS II (SimplifiedAcutePhysiology Score)....	59
Tabla 9 Sistema de valoración de la disfunción MODS (Múltiple organDysfuction Score)	60
Tabla 10 Distribución de los participantes según la edad	65
Tabla 11. Distribución de los pacientes según rango de edad	65
Tabla 12 Comparación de valores de lactato basal y a las seis horas	66
Tabla 13 Porcentaje de depuración de lactato a las seis horas	67
Tabla 14 Distribución de patologías por sistemas	67
Tabla 15 Validez del aumento de depuración de lactato relacionado con la mortalidad.....	69
Tabla 16 Estadío clínico al ingreso y a las seis horas.....	71
Tabla 17 Depuración de lactato de sepsis a sepsis severa	72
Tabla 18 Determinación del CHI2 de sepsis a sepsis severa.....	73
Tabla 19 Depuración de lactato de sepsis a choque séptico.....	74
Tabla 20 Determinación del CHI2 de sepsis a choque séptico	75
Tabla 21 Depuración de lactato de sepsis severa a choque séptico.....	76
Tabla 22 Determinación del CHI2 de sepsis severa a choque séptico	77

LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Causas de SIRS	9
Ilustración 2 Unión de las célula endotelial y del neutrófilo a través de las selectinas e integrinas.....	17
Ilustración 3 Rolling y unión fuerte al endotelio.....	17
Ilustración 4 Factores desencadenantes de la inflamación, SIRS Y CARS.....	19
Ilustración 5 Rol de la trombina en la sepsis	29
Ilustración 6 Cascada de la coagulación	30
Ilustración 7.Edad de los pacientes según el rango de edad.....	66
Ilustración 8 Distribución de patologías por sistemas	68

