

GUÍAS DE SEPSIS 2016: RETORNANDO A LAS BASES DE LA CLÍNICA

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 1515-3460

Buenos Aires

Valentini R. Guías de sepsis 2016:
retornando a las bases de la clínica.
Rev Arg Med 2017;5[2]:90-96

2016 SEPSIS GUIDELINES: COMING BACK TO THE FOUNDATIONS OF CLINICAL MEDICINE

Ricardo Valentini

Recibido: 3 de enero de 2017
Aceptado: 30 de marzo de 2017

Sección Terapia Intensiva y Departamento
de Medicina del Centro de
Educación Médica e Investigaciones
Clínicas (CEMIC). Buenos Aires

RESUMEN

Recientemente, la "Campaña para Sobrevivir a la Sepsis" –grupo colaborativo de la Society of Critical Care Medicine y la European Society of Intensive Care Medicine– publicó una nueva versión de las *Guías para manejo de la sepsis y el shock séptico*. Varias modificaciones se han ido proponiendo como recomendaciones para el enfoque terapéutico y de cuidado general inicial desde la primera versión de la Guía publicada en 2004 y en las sucesivas de 2008 y 2012. Los dos principales elementos de la orientación ante un paciente con sepsis son la reanimación inicial para recuperar la presión de perfusión y el tratamiento antimicrobiano. La principal modificación de estas Guías de 2016 se expresó en el primer elemento, la reanimación, en virtud de recientes ensayos clínicos multicéntricos, en los que una reanimación guiada por objetivos predeterminados y basados en alcanzar una establecida presión venosa central, saturación venosa central de oxígeno y concentración de hemoglobina en sangre no demostró mejoría en los resultados de morbilidad en comparación con un tratamiento estándar basado en las evaluaciones de los médicos asistentes sobre cada paciente particular. En definitiva, el enfoque inicial de la sepsis, al igual que sucede en muchas otras áreas de la medicina, se está moviendo de cuidados médicos previamente protocolizados y generales a una asistencia centrada en cada paciente individual, en algún sentido, tal vez retornando a las bases de la medicina.

PALABRAS CLAVE. Guías, infección, sepsis, shock séptico, Campaña para Sobrevivir a la Sepsis.

ABSTRACT

Recently a new version of the Guidelines for Managing Sepsis and Septic Shock was published by the "Surviving Sepsis Campaign", a collaborative group of the Society of Critical Care Medicine and the European Society of the Intensive Care Medicine. Several modifications have been proposed as recommendations for the initial therapeutic and general medical approach since the first version of the Guide published in 2004 and the successive versions, 2008 and 2012. Two main elements in the initial orientation to a patient with Sepsis are the initial resuscitation to recover perfusion pressure and antimicrobial treatment. In these new 2016 Guidelines, a major modification was introduced in the first element, resuscitation. Recent multicenter clinical trials showed that an early goal directed therapy based on pre-established central venous pressure, central venous oxygen saturation and hemoglobin concentration does not induce better outcome than standard treatment based on assessments of treating physicians on each particular patient. In short, the initial approach to sepsis, such as many areas of medicine, is moving from pre-protocolized and general medical care to an individual patient-centered care, in some sense, perhaps returning to the foundations of medicine.

KEY WORDS. Guidelines, infection, sepsis, septic shock, "Surviving Sepsis Campaign".

El autor manifiesta no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Ricardo Valentini. Correo electrónico:
rvalentini@cemic.edu.ar

Recientemente, se han publicado las nuevas Guías para el manejo de la sepsis y el shock séptico de la “Campaña para Sobrevivir a la Sepsis” (Surviving Sepsis Campaign), el grupo colaborativo de la Society of Critical Care Medicine (Sociedad Norteamericana de Medicina Crítica) y la European Society of Intensive Care Medicine (Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos) (1). Dicho grupo se formó en 2012 con el objetivo de concientizar sobre esta entidad, no sólo en el ámbito de la comunidad médica, sino también en la sociedad, para mejorar su diagnóstico y su tratamiento, educar a los profesionales de la salud, desarrollar guías de cuidado e implementar programas de mejora en la asistencia de los pacientes con sepsis y, finalmente, inducir a los hospitales y autoridades regulatorias a promover su implementación; todo esto con la finalidad ineludible de lograr una reducción de la mortalidad asociada a la sepsis y al shock séptico.

Estas guías de 2016 representan la 4ª edición: las primeras fueron publicadas en 2004 y a esta le siguieron las guías publicadas cada cuatrienio en 2008, 2012 y la actual, 2016 (2-4).

¿Qué ha sucedido en estos 12 años? Sin duda que se ha avanzado en conocimientos fisiopatológicos y en estudios experimentales de los cuadros de sepsis. Sin embargo, en términos clínicos, prácticos, al lado de la cama de los pacientes, estos 12 años han estado signados por sucesivas frustraciones respecto de distintas medidas propuestas para identificar y tratar la sepsis y sus consecuencias, medidas que en base a estudios iniciales fueron incorporadas a las guías, ya sea como recomendaciones o sugerencias, pero ante posteriores ensayos clínicos no se confirmaron esos resultados iniciales. Así llegamos a este escenario actual en el que numerosas recomendaciones que creíamos adecuadas y esenciales fueron retiradas y nos encontramos en un contexto en el que el énfasis está puesto tal vez en los aspectos más sencillos, y no por ello menos importantes, del habitual enfoque inicial respecto de los pacientes con sepsis.

El primer fracaso sin duda lo constituyó la aplicación de proteína C activada recombinante (PCa). La PCa es un anticoagulante natural, que también tiene propiedades fibrinolíticas, que suele estar deficitario y no activado por la disfunción endotelial de la sepsis. Este déficit facilita, en consecuencia, la aparición de trombosis microvascular, uno de los mecanismos de base de la disfunción multiorgánica. La PCa también tiene efectos antiinflamatorios a través de la reducción de producción de citoquinas. Los hallazgos del estudio PROWESS (5), con reducción de la mortalidad, motivaron la inclusión de esta droga en las primeras dos versiones de las guías. Pero estos resultados no fueron confirmados en los pacientes menos graves (estudio ADDRESS) (6) ni en los pacientes más graves con shock (estudio PROWESS SHOCK) (7), lo que motivó incluso su retiro del mercado luego de estos dos últimos ensayos.

Otra frustración fue el ensayo inicial y aliciente que mostró mejoría significativa de la mortalidad y también de la morbilidad asociadas a cuadros críticos (polineuropatía del enfer-

mo crítico, tasa de bacteriemia, reducción de disfunción renal y hemodiálisis) con una insulinización intensiva tendiente a lograr una glucemia de entre 80 mg/dl y 110 mg/dl (8). Estos resultados no sólo no fueron confirmados en ensayos clínicos sucesivos, sino que además se observó un significativo incremento de la tasa de hipoglucemia (9-11), lo que motivó el retiro de la recomendación (si bien de glucemia <150 mg/dl) en las primeras dos versiones y su cambio a una recomendación de mayor aplicabilidad y con menores riesgos: administrar insulina sólo cuando en dos controles de glucemia sucesivos los valores sean >180 mg/dl y sostener como objetivo un valor \leq 180 mg/dl en lugar de una estricta normalización a \leq 110 mg/dl aplicando a esta acepción una “recomendación fuerte con evidencia de alta calidad”. Un tercer elemento que formó parte de las guías iniciales, aunque nunca con nivel de enérgica recomendación, fue la administración de coloides sintéticos, que también requirió fuertes cambios en las guías. En las versiones de 2004 y de 2008, se sugería que los coloides sintéticos o cristaloides podían ser utilizados indistintamente para la reposición de fluidos. Sin embargo, este enunciado tuvo que ser cambiado en las últimas dos versiones, desde que varios estudios demostraron los efectos perjudiciales del hidroxietil almidón (HES, por su sigla en inglés) para la reanimación con fluidos, especialmente en términos del incremento de la disfunción renal, e incluso en un ensayo, una mayor tasa de mortalidad en el grupo con coloide sintético (ensayos VISEP [10], 6S [12] y CHEST [13]). Un metaanálisis posterior sobre el grupo específico de pacientes con sepsis o shock séptico también evidenció que el uso de HES ocasionó un mayor riesgo de muerte y una mayor necesidad de terapias de reemplazo renal comparado con los cristaloides (14). Todas estas observaciones motivaron que, en esta última versión de la Guía, directamente se recomendara no administrar HES como fluido de reposición endovenosa, como una “recomendación fuerte con evidencia de alta calidad”.

Otro elemento esencial que formó parte de las primeras tres versiones de la Guía, la reanimación temprana basada en objetivos (*early goal-directed therapy* o EGDT), fue también retirada en esta última versión, aunque –a decir verdad– no totalmente. El estudio inicial e impactante de Rivers y colaboradores, que constituyó la base de la EGDT (15) realizado en un solo centro, no pudo ser reproducido en tres ensayos grandes multicéntricos, cuando fue comparado con la terapia usual, basada en la evaluación de los médicos asistentes. La base de la EGDT consistía en la colocación de un catéter venoso central con medición de la presión venosa central (PVC), con el objetivo de alcanzar con fluidos 8-12 mm Hg de PVC, presión arterial media (PAM) \geq 65 mm Hg, flujo urinario \geq 0,5 ml/k/h y saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂) \geq 70%. Si no se alcanzaba este último objetivo, se recomendaba transfusión de glóbulos rojos (GR) para obtener un hematocrito de al menos 30% y/o dobutamina para incrementar la disponibilidad de oxígeno. Los elementos esenciales de este ensayo han sido cuestionados: la confia-

bilidad de la PVC para la valoración del estado de volumen intravascular, la utilización de la SvcO_2 continua con catéter de fibra óptica como parámetro último y definitivo de reanimación y la elevada necesidad de transfusión de GR (>60% de los pacientes). En tres ensayos posteriores, ProMISE (Inglaterra) (16), ProCESS (Estados Unidos) (17) y ARISE (Australia y Nueva Zelanda) (18), con más de cuatro mil pacientes aleatorizados en conjunto, no se observó la reducción notoria de la mortalidad en pacientes con sepsis o shock séptico apreciada en el estudio de Rivers. Aun efectuando ajustes por edad, gravedad, niveles de lactato, puntajes Apache II y puntajes de disfunción multiorgánica (puntaje Sofa y puntaje MEDS), tampoco se apreciaron diferencias en la mortalidad entre las diferentes ramas de intervención. No obstante estas observaciones, los expertos que presentan esta nueva Guía de 2016, decidieron no retirar aún la indicación de la EGDT y decidieron mantenerla como un protocolo seguro, que no induce perjuicio demostrable y que, en consecuencia, los médicos podríamos continuar aplicando. Antes de sostener esta aseveración, deberíamos mencionar que en los distintos ensayos clínicos la cantidad de fluidos aportados, drogas vasoactivas y obviamente de transfusión de GR fue superior en el grupo de EGDT; además, en los dos estudios ProMISE (16) y ProCESS (17) esto se vio acompañado de una mayor tasa de internación en terapia intensiva, a su vez, con mayor tiempo de estadía y mayor disfunción orgánica en el grupo de EGDT (ProMISE); en el otro ensayo (ProCESS), se observó un mayor requerimiento de terapias de reemplazo renal. En consecuencia, tal vez no deberíamos asumir, al menos en forma definitiva, que la EGDT está exenta de riesgos tal como se propone en esta Guía.

La quinta intervención terapéutica que también requirió modificaciones sustanciales a lo largo de las distintas versiones de estas guías fue la referida a la administración endovenosa de corticoides. En la Guía inicial de 2004, tomando como base estudios aleatorizados bajo el fundamento de la insuficiencia suprarrenal relativa, se recomendó administrar a pacientes con persistencia de shock a pesar de fluidos hidrocortisona endovenosa en dosis de 200 a 300 mg/día (19,21). Incluso se mencionaba la posibilidad de probar la insuficiencia adrenal relativa con un test de ACTH (hormona adrenocorticotropa o corticotrofina) que demostrara un incremento menor de ≤ 9 mcg/dl en los niveles de cortisol pos-ACTH. Sin embargo, tanto en un estudio multicéntrico posterior, el estudio CORTICUS (22), como en metaanálisis ulteriores (23) no se demostró tal mejoría de la supervivencia, por lo que la sugerencia inicial quedó directamente en una proposición de no usar hidrocortisona, excepto en las circunstancias en que fluidos y vasopresores no puedan restaurar la estabilidad hemodinámica. Cabe mencionar que los autores no se arriesgan a sugerir un nivel de soporte vasoactivo a partir del cual considerar los esteroides.

La séptima medida terapéutica que ha sido revisada y actualizada es la referente a la selección del soporte vasoactivo. En las guías iniciales se reconocía como indistinta la administración

de dopamina y noradrenalina como vasopresores de primera elección, en los pacientes hipotensos a pesar de la reposición de fluidos. A posteriori, en el estudio de De Backer y colaboradores (24), la dopamina indujo más arritmias y peores resultados en el escenario de disfunción cardíaca; en un metaanálisis reciente se observó que la noradrenalina produjo menor mortalidad y menor incidencia de arritmias (25). Estas observaciones indujeron a desplazar la dopamina y a dejarla reservada para pacientes con menor riesgo de taquiarritmias y ante bradicardia. No hay definiciones a lo largo de estos 12 años respecto de la mejor terapéutica vasoactiva adicional o alternativa a la norepinefrina; los estudios aún no sustentan la recomendación de vasopresina como vasoactivo inicial, alternativo (estudios VASST [26] y VANISH [27]), y su actual sugerencia de administración queda, al igual que la epinefrina, reservada para situaciones de shock refractario bajo norepinefrina o necesidad de dosis muy elevadas para sostener la presión arterial. Finalmente, aún no hay evidencia robusta como para que las guías incorporen conceptos acerca de la administración de levosimendán (28) como soporte inotrópico alternativo a la dobutamina y los betabloqueantes como moduladores de la miocardiopatía catecolaminérgica que acompaña al shock séptico (29).

Respecto a la intensidad de la reanimación de fluidos, de alguna manera se ha pasado a recomendar una infusión inicial más intensa, de 30 ml/kg de peso, mientras que en las otras versiones se sugería una infusión inicial menor (500-1000 ml). Cabe destacar que esta infusión inicial de 30 ml/kg fue la administrada antes de la aleatorización en los estudios recientes de metodología de la reanimación (17,18). Tal vez esta temprana y más agresiva infusión de fluidos motivó que en estos ensayos los pacientes tuvieran valores normales de SvcO_2 y menor mortalidad que en el estudio de Rivers y colaboradores. Por otro lado, dado que la metodología de la EGDT no pudo ser reproducida en cuanto a resultados, los expertos en estas nuevas guías sugieren, aunque sin basarse en evidencia robusta, que al menos los niveles de lactato pueden guiar la estrategia de reanimación, teniendo como objetivo de reanimación una reducción de por lo menos 10%, en la medición cada dos horas y dentro de las primeras seis horas en los niveles de lactato sérico (30).

Otros dos aspectos vinculados a la estrategia de reanimación han sido incorporados en estas nuevas guías: el reconocimiento del rol de la ecocardiografía en la valoración hemodinámica y más especialmente en el diagnóstico diferencial de los estados de shock; en segundo lugar, la necesidad de basar la decisión acerca de la ulterior infusión de fluidos sobre un cuidadoso examen clínico y sobre parámetros más confiables que consistan en variables hemodinámicas dinámicas en lugar de mediciones estáticas del volumen intravascular (PVC, presión de enclavamiento en la arteria pulmonar, volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo). Los parámetros dinámicos (variación de la presión del pulso, variación del volumen sistólico con la ventilación mecánica, respuesta en el volumen minuto cardíaco con la pasiva elevación de los

miembros inferiores, entre otros) son más confiables y seguros para definir la necesidad de administrar fluidos luego de la infusión inicial. Finalmente, en lo referente a reanimación, ha quedado establecido, al menos por el momento, un objetivo de PAM de 65 mm Hg para preservar la presión de perfusión. Los estudios con objetivos de presión arterial más elevados no han determinado mejoría de la mortalidad y por el contrario sí una mayor tasa de arritmias (31). Más recientemente, en otro estudio que comparó objetivos de presión arterial, en el subgrupo de pacientes de 75 o más años, alcanzar un nivel de PAM objetivo más bajo (60-65 mm Hg) se asoció a una tasa de muerte significativamente menor que en el grupo con un objetivo de PAM más elevado (75-80 mm Hg) (32).

Más allá de estas intervenciones específicas en la asistencia inicial de los pacientes con sepsis que he mencionado (la administración de PCa, la insulización intensiva, la metodología y los objetivos de la reanimación, la selección de los fluidos y de las drogas vasoactivas para restaurar la presión de perfusión y la infusión de esteroides), otros aspectos generales y algunos de ellos no delimitados a los procesos de sepsis han sido mencionados en las guías.

No hay sustanciales diferencias en estas nuevas guías en cuanto a otras medidas adjuntas a las medidas de fondo mencionadas: administración restrictiva de transfusión de GR y de plaquetas, no administrar plasma excepto bajo específicas indicaciones de sangrado y coagulopatías subyacentes, no utilizar eritropoyetina para tratar la anemia, no reponer la inmunoglobulina. Las medidas tendientes a la profilaxis de la trombosis venosa profunda y a la prevención del sangrado gastrointestinal son las usualmente recomendadas en las guías de manejo de pacientes críticos, al igual que en lo referente al soporte ventilatorio protector, que hoy debería aplicarse universalmente en los pacientes con ventilación mecánica y cuyo análisis más profundo escapa a los lineamientos de este artículo. Sólo queda mencionar que más allá de la incorporación en estas últimas guías de la utilización más temprana de la ventilación en posición prona, y no sólo ante deterioros de oxigenación no necesariamente muy profundos, y la posible infusión temprana y por corto período de relajantes musculares, no se hace referencia a la presión de trabajo (*driving pressure*) como monitoreo de una ventilación protectora, tal como se deriva de un reciente estudio de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (33), aunque debemos reconocer que esto podría no constituir un elemento esencial en una guía de sepsis, que está más enfocada en las cuestiones iniciales del problema.

Tampoco hay novedades acerca de la metodología de la terapia de sustitución renal y no se registran, al menos hasta el momento, mejores resultados con la terapia de hemodiálisis continua respecto de las intermitentes, aunque las primeras podrían usarse en pacientes sépticos con mayor inestabilidad hemodinámica.

En lo referente a los aspectos nutricionales, en esta Guía se reafirma la preferencia de la alimentación enteral, temprana, aunque más no sea hipocalórica o "trófica" en los primeros siete días del cuadro clínico, si el paciente no tolera una alimentación

enteral completa. Asimismo, con mayor énfasis se resalta no apelar a suplementos con objetivos de inmunonutrición: no se recomienda selenio, arginina ni glutamina, puesto que han fracasado los distintos ensayos clínicos con estos suplementos. Finalmente, un comentario sobre el otro componente fundamental en el control de los procesos infecciosos: la administración de antimicrobianos. Dos son los aspectos esenciales en el enfoque inicial de la sepsis y el shock séptico: la reanimación para recuperar presión de perfusión y el adecuado uso de antimicrobianos. Ya me he referido al primer componente y los cambios sustanciales en esta última Guía. ¿Hay algún cambio significativo basado en estudios noveles en estas guías respecto a los antimicrobianos? No precisamente cambios de fondo, salvo en hacer especial hincapié en los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de estas drogas. Tal vez siempre hemos prestado más atención a la selección del antimicrobiano y menos a su forma de administración. En esta Guía se remarca la importancia de administrar el antimicrobiano seleccionado en términos de dosis adecuada, contemplar la dosis inicial de carga y el intervalo de dosis, y considerar el volumen de distribución y el aumento del aclaramiento renal en algunas circunstancias (lo que conlleva la necesidad de indicar la mayor dosis posible), y la posibilidad de utilizar antibióticos en infusión continua en los casos más graves (34,35). Por supuesto que la selección de los antimicrobianos (incluyendo antimicóticos y antivirales si corresponden) debe estar basada en los sitios de infección, los gérmenes posibles, los patrones de sensibilidad local, la exposición previa a antimicrobianos, la gravedad del cuadro clínico y las condiciones de inmunodepresión. La utilización de esquemas empíricos combinados de alguna manera es desaconsejada en esta nueva versión y sólo debería aplicarse ante la posibilidad de bacterias multirresistentes (en este caso, provisoriamente hasta obtener resultados microbiológicos), en la asociación de macrólidos a los betalactámicos en las neumonías graves adquiridas en la comunidad mientras se aguardan los resultados microbiológicos que demuestren la presencia de bacteriemia por neumococo, la administración concomitante de fluoroquinolonas ante sospecha de *Legionella*. Pero la multiplicidad de antibióticos en los esquemas empíricos debe ser combatida más allá de unos pocos escenarios, aun por ejemplo en infección de *Pseudomona*, e incluso en pacientes infectados neutropénicos. La multirresistencia progresiva nos obliga a una cuidadosa selección de antibióticos sin apelar a esquemas múltiples y, asimismo, a acortar el tiempo de administración de los antibióticos. La mayoría de los cuadros infecciosos en que la fuente está controlada y hay rápida defervescencia clínica necesitan no más de siete días de antibioticoterapia.

Un enunciado que se revalida en todas las versiones de las guías es el de recomendar que los antibióticos sean administrados dentro de la hora del reconocimiento de la entidad séptica. Es asumido por varios ensayos clínicos y metaanálisis que, por cada hora de retraso en iniciar el antibiótico, se incrementa la morbilidad (36,37). Sin embargo, no

todos los estudios han confirmado este espacio de tiempo tan estrecho; más bien hasta 3-5 horas del *triage* del paciente podría no tener efectos en la morbimortalidad (38). Recomendar sólo 1 hora tiene un impacto significativo, ya que coloca en los médicos asistentes que deseen cumplir con esta norma una exagerada presión, que conlleva tal vez un excesivo uso de antibióticos en situaciones clínicas no secundarias a procesos infecciosos, que no pueden ser aclarados en tan escaso tiempo. Por otro lado, esa exigencia seguramente es mayor cuando las autoridades regulatorias suscriben e imponen estas normas de manejo, y cuando su incumplimiento pueda representar, entre otros problemas, que no se efectivicen las compensaciones económicas correspondientes como método de penalización. Por otro lado, es muy factible que el mayor impacto en cuanto a la eficacia de la precocidad de los antibióticos esté basado en realidad en la identificación y control temprano del foco de la sepsis, dato más que importante en procesos supurativos de resorte quirúrgico y además en la reanimación temprana y adecuada del deterioro hemodinámico. Al menos por evidencia científica experimental en modelos de sepsis abdominal, la administración tardía de antibióticos se asoció con la muerte de los animales estudiados, pero si esa administración tardía se acompañaba de reanimación con fluidos, la mayoría de los animales sobrevivía a pesar de la presencia de bacteriemia, elevación de citoquinas y disfunción orgánica (39). Dada la observación de los estudios experimentales y ensayos clínicos, entiendo que esa taxativa cifra de 1 hora debería ser revisada y en ocasiones es preferible un espacio de tiempo algo mayor para efectuar inicialmente la reanimación de restauración de la presión de perfusión tisular, la identificación real de un proceso infeccioso, y reservar ese estrecho espacio de tiempo para los pacientes más graves, inmunodeprimidos, esplenectomizados, si hay sospecha de meningitis y por supuesto siempre con la premisa de no esperar estudios complementarios o que el control del foco esté concluido o que empiecen, por ejemplo, los procedimientos quirúrgicos para iniciar los antimicrobianos correspondientes.

La utilización de biomarcadores podría dirimir esta dificultad diagnóstica al separar procesos asociados o no a una infección bacteriana, tales como la procalcitonina sérica; lamentablemente, no han demostrado la seguridad adecuada como para la toma de decisión de iniciar o no el tratamiento con antimicrobianos. Pero sí podrían valorarse los niveles de procalcitonina para sustentar la suspensión de antibióticos en procesos que no sean claramente infecciosos o en casos de infección con buena respuesta clínica y descenso rápido de los niveles séricos de procalcitonina (40). Otros ensayos clínicos deberían confirmar estas observaciones preliminares. Es posible que en el futuro cercano nuevas tecnologías moleculares de tipificación microbiológica puedan identificar en forma más rápida y con mayor sensibilidad los agentes etiológicos, lo que redundará en una indicación temprana y más dirigida al germen causal (41).

¿Hemos avanzado algo entonces en la sepsis y el shock séptico a partir de los lineamientos de la *Surviving Sepsis*

Campaign? Por supuesto que sí. En primer lugar, expuso el problema a la comunidad médica, colaboró en hacer visible esta entidad clínica y a que se conozca su enorme mortalidad y la posibilidad de reducirla en forma significativa promoviendo la aplicación sistematizada de los elementos de estas guías, y en especial los dos pilares: reanimación con fluidos, eventualmente vasoactivos, y la administración de antimicrobianos. En esta última Guía, tal vez un elemento sea el de mayor significación y diferente a las otras versiones, especialmente en la etapa de reanimación: más que guiarse por parámetros con objetivos predeterminados, hacerlo por parámetros centrados en la valoración cuidadosa de los signos clínicos del paciente, en sus respuestas hemodinámicas iniciales y en la decisión de intensificar el tratamiento basado en parámetros dinámicos objetivables invasivos, no invasivos y mínimamente invasivos. En definitiva, esto representa volver a las fuentes de la medicina clínica, en lugar de atenerse a guías de reanimación protocolizadas, preferir una reanimación “centrada en cada paciente” sobre las bases de una evaluación hemodinámica más precisa, de una valoración de la respuesta a fluidos y con reevaluaciones periódicas de la respuesta al tratamiento.

Por último, entiendo que vale la pena resaltar que, independientemente de las periódicas modificaciones de estas guías, la mortalidad de los pacientes con sepsis ha ido mejorando significativamente en el tiempo. Seguramente, la difusión facilitó estar alerta a esta entidad y el reconocimiento de que la sepsis y el shock séptico son emergencias médicas y de que, al igual que las ventanas de oportunidad terapéutica para la reperfusión en el infarto agudo de miocardio, en el accidente cerebrovascular isquémico y en la hora de oro del politraumatismo, la reanimación de la sepsis debe iniciarse en forma inmediata. La medicina ha tenido enormes avances diagnósticos y terapéuticos en múltiples áreas. Pero, en el caso de la sepsis, excepto en alguna medida los avances en los métodos de imágenes que coadyuvan a un diagnóstico más preciso, la gran mayoría de las intervenciones que aplicamos en la sepsis lamentablemente no han cambiado desde hace décadas. Sin embargo, una metodología de trabajo basada en simples datos clínicos que faciliten el reconocimiento de la entidad, una cuidadosa y exigente valoración que parte del examen físico, y una prudente y certera obtención de los datos de los signos vitales, el control cercano del enfermo durante la etapa de la reanimación y la búsqueda exhaustiva del foco de infección con el objetivo de su control con antimicrobianos y eventualmente con las medidas complementarias quirúrgicas necesarias; todo ello ha contribuido a la significativa reducción de las tasas de mortalidad. A modo de ejemplo, un estudio multicéntrico efectuado en Australia y Nueva Zelanda, con poco más de 100.000 pacientes analizados, demostró una reducción notable de las tasas de mortalidad desde el año 2002 al 2012: del 35% de mortalidad absoluta por sepsis severa en 2002 a 18,4% en 2012, lo que representa una declinación de 1,3% por año y una reducción del riesgo relativo del 47,5% (42).

También cabe resaltar la importancia de que el cumplimiento de pautas de diagnóstico y tratamiento, por medio de un paquete de medidas tales como las aportadas por estas guías, se asocia a beneficios respecto de la mortalidad. En un estudio sobre 1794 pacientes de 62 países, el cumplimiento del paquete de medidas sostenido por estas guías se asoció a mejores resultados en términos de mortalidad, con una reducción del 40% en cuanto al riesgo de muerte con el cumplimiento de las normativas a aplicar en las primeras tres horas (43).

Por eso es que, más allá de aguardar recursos terapéuticos innovadores, para poder continuar mejorando los resultados

de esta entidad clínica debemos promover protocolos locales de trabajo en los que participen activamente todas las partes interesadas: el recepcionista de una emergencia que puede obtener sencillos datos clínicos de orientación, el profesional que efectúa el *triage* inicial, los médicos de distintas áreas (salas generales, emergencias, intensivistas), enfermeros, nutricionistas, terapeutas físicos, farmacéuticos; estos equipos multiprofesionales en un escenario de trabajo coordinado y apostando a una labor de calidad, con el fin último de la recuperación de paciente, son los que con los pocos recursos logísticos actuales pueden continuar mejorando el camino de reducción de la sepsis. **RAM**

Causa	Guía 2004	Guía 2008	Guía 2012	Guía 2016
Proteína C activada recombinante	- Está <i>recomendada</i> en pacientes con sepsis con elevado riesgo de muerte (APACHE II 25, disfunción de múltiples órganos, shock séptico o SDRA inducida por sepsis).	- De recomendación pasa a <i>sugerencia</i> en las mismas circunstancias clínicas. - Se agrega una <i>recomendación</i> : no administrar en pacientes con sepsis severa y bajo riesgo de muerte (APACHE <20 o una sola disfunción orgánica).	- Luego de estudios ADDRESS y PROWESS-SHOCK (6,7), la droga es retirada del mercado.	- No hay disponibilidad de la droga.
Insulinización intensiva	- Mantener la glucemia en valores <150 mg/dl (8,3 mmol/l).	- <i>Sugerencia</i> de utilizar protocolo de administración de insulina para glucemias <150 mg/dl.	- Se restringe la administración de insulina a valores de glucemia >180 mg/dl.	- Los mismos conceptos que en 2012: sólo ante glucemias >180 mg/dl.
Esteroides endovenosos	- Está <i>recomendada</i> hidrocortisona endovenosa 200-300 mg/día, por 7 días ante requerimientos de vasopresores a pesar del adecuado reemplazo con fluidos.	- De recomendación pasa a <i>sugerencia</i> y sólo para pacientes con pobre respuesta en la presión arterial a pesar de fluidos y vasopresores.	- Se sugiere no usar hidrocortisona o su uso eventual si no se adquiere estabilidad hemodinámica luego de fluidos y vasopresores.	- Se mantiene la <i>sugerencia</i> de no usar hidrocortisona y restringir su uso ante ausencia de respuesta presora con fluidos y vasopresores.
Uso de cristaloides o coloides para expansión de volumen intravascular	- La reanimación con fluidos puede efectuarse indistintamente con coloides naturales o sintéticos o cristaloides.	- Se revalida la <i>recomendación</i> de 2004: uso indistinto de cristaloides o coloides.	- Sólo se recomiendan los cristaloides para reanimación con fluidos. - Se retira la indicación de coloides sintéticos (hidroxietil almidón).	- Se revalida la <i>recomendación</i> de cristaloides como fluido de expansión. - Se sostiene <i>recomendación</i> de no usar coloides sintéticos (hidroxietil almidón).
Reanimación temprana protocolizada guiada por objetivos (EGDT)	- <i>Recomendación</i> de reanimación con los siguientes objetivos: - PVC: 8-12 mm Hg. - PAM: 65 mm Hg. - Flujo urinario >0,5 ml/kg h. - SvcO ₂ o de sangre venosa mixta 70%.	- Se mantiene la <i>recomendación</i> de EGDT con la salvedad del objetivo de SvcO ₂ ≥70% o SvO ₂ ≥65% de la arteria pulmonar.	- Se mantiene la <i>recomendación</i> de la EGDT.	- Se retira la <i>recomendación</i> de la EGDT y se reemplaza por infusión inicial de al menos 30 ml/kg de cristaloides dentro de las primeras 3 horas; luego toda infusión adicional debe ser guiada por una valoración frecuente del estado hemodinámico.
Drogas vasoactivas e inotrópicos	- Noradrenalina o dopamina pueden ser utilizadas indistintamente como vasopresores de primera elección. - Vasopresina puede agregarse si hay altos requerimientos de vasopresores. - Dobutamina puede ser usada para aumentar el volumen minuto cardíaco.	- Se mantiene la <i>recomendación</i> indistinta de noradrenalina o dopamina como agente presor de primera elección, la <i>sugerencia</i> de vasopresina agregada a noradrenalina ante dosis elevadas de este vasopresor y la <i>recomendación</i> de dobutamina ante disfunción cardíaca. - Se agrega <i>sugerencia</i> de epinefrina para los casos de pobre respuesta a noradrenalina o dopamina.	- Se retira la <i>recomendación</i> de dopamina y queda sólo la <i>recomendación</i> de noradrenalina como vasopresor de primera elección. - Se mantiene la <i>sugerencia</i> de vasopresina ante igual circunstancia y de epinefrina en reemplazo de noradrenalina cuando no hay un adecuado control de la presión arterial. - Se mantiene la <i>recomendación</i> de dobutamina ante disfunción miocárdica (presiones de llenado cardíaco elevadas, bajo índice cardíaco o signos de hipoperfusión a pesar de un adecuado volumen intravascular y PAM).	- Se revalida la <i>recomendación</i> de noradrenalina como vasopresor de primera elección. - Se <i>sugiere</i> vasopresina o epinefrina ante elevadas dosis de noradrenalina. - Se mantiene la <i>recomendación</i> de dobutamina ante disfunción miocárdica.

Figura 1. Evolución en el tiempo de los aspectos principales de la Guía de manejo de la sepsis y el shock séptico de la "Campaña para Sobrevivir a la Sepsis". SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda. PVC: presión venosa central. PAM: presión arterial media. SvcO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa central.

Referencias bibliográficas

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43(3):304-77
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30(4):536-55
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36(1):296-327
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39(2):165-228
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709
- Abraham E, Laterre PF, Garg F, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005;353:1332-41
- Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012;31;366(22):2055-64
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1359-67
- Finfer S, Blair D, Bellomo R, et al. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360(13):1283-97
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. German Competence Network Sepsis (Sep-Net). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358(2):125-39
- Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009;35(10):1738-48
- Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-34
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367(20):1901-11
- Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161(5):347-55
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368-77
- Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372(14):1301-11
- Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370(18):1683-93
- Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371(16):1496-1506
- Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71
- Briegleb J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, doubleblind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32
- Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50
- Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(2):111-24
- Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, et al. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2015;41(7):1220-34
- De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779-89
- Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0129305
- Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(9):877-87
- Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316(5):509-18
- Zangrillo A, Putzu A, Monaco F, et al. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care* 2015;30(5):908-13
- Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(16):1683-91
- Jones AE. Lactate clearance for assessing response to resuscitation in severe sepsis. *Acad Emerg Med* 2013;20(8):844-7
- Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014;370(17):1583-93
- Lamontagne F, Meade MO, Hebert PC, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicenter pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2016;42(4):542-50
- Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015;372(8):747-55
- Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37(3):840-51
- Roberts JA, Joynt GM, Choi GY, et al. How to optimise antimicrobial prescriptions in the Intensive Care Unit: principles of individualised dosing using pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39(3):187-92
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589-96
- Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014;42(8):1749-55
- Sterling SA, Miller WR, Pryor J, et al. The impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2015;43(9):1907-15
- Steele AM, Starr ME, Saito H. Late Therapeutic Intervention with Antibiotics and Fluid Resuscitation Allows for a Prolonged Disease Course with High Survival in a Severe Murine Model of Sepsis. *Shock* 2017;47(6):726-34
- De Jong E, Van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16(7):819-27
- Vincent JL, Brealey D, Libert N, et al. Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections. *Crit Care Med* 2015;43(11):2283-91
- Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014;311(13):1308-16
- Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPRESS study). *Intensive Care Med* 2015;41(9):1620-8