



*the
Flying Publisher Guide to*

La Sepsis Grave en la Paciente Obstétrica 2012

edited by
Sánchez Padrón, Sánchez Valdivia,
Somoza, Pérez

0-6
7-24
7-24

#12



Sánchez Padrón - Sánchez Valdivia - Somoza - Pérez

La Sepsis Grave en la Paciente Obstétrica

Guías Clínicas Breves

2012 Edition

A mis tres príncipes enanos: Davier, Dayron y Alfredo Daniel

Alfredo Sánchez Padrón

Alfredo Sánchez Padrón
Alfredo Sánchez Valdivia
Manuel Somoza
Luis Pérez

The Flying Publisher to

La Sepsis Grave en la Paciente Obstétrica

Guías Clínicas Breves

2012 Edition

Flying Publisher

Alfredo Sánchez Padrón, MD.
 Clínico/Intensivista, UCIP
 Hosp. "Dr. Faustino Pérez"
 Carretera Central km # 101
 40100, Matanzas
 Cuba
 alfredosanchez.mtz
 @infomed.sld.cu

Manuel Somoza García, MD.
 Clínico/Intensivista, UCIP
 Hosp. "Dr. Faustino Pérez"
 Carretera Central km # 101
 40100, Matanzas
 Cuba

Alfredo Sánchez Valdivia, MD.
 Clínico/Intensivista, UCIP
 Hosp. "Dr. Faustino Pérez"
 Carretera Central km # 101
 40100, Matanzas
 Cuba

Luis Pérez Sánchez,
PhD. Computer Science.
 Senior Developer MAPS s.p.a.
 Parma
 Italy
 luisops@gmail.com

Copy Editor

Lic. Fernando Valdes Fre

Disclaimer

La medicina es un campo en permanente cambio. Los editores y autores de "La Sepsis Grave en la Paciente Obstétrica" han hecho todos los esfuerzos para brindar la información precisa y completa a la fecha de publicación. Sin embargo, en vista de los rápidos cambios de la medicina, así como la posibilidad de errores humanos, esta publicación puede contener errores técnicos, tipográficos o de otro tipo. Es responsabilidad del medico lector, que dispone del conocimiento del paciente y de experiencia, determinar el mejor tratamiento en cada caso. La información de esta publicación se suministra "tal como está" y sin garantías de ningún tipo. Los autores y Flying Publisher & Kamps no aceptan responsabilidad por cualquier error u omisión, o por los resultados obtenidos del uso de la información contenida en este libro.

This work is protected by copyright both as a whole and in part.

© 2012 by Flying Publisher & Kamps

Design: Attilio Baghino, www.baghino.com

ISBN: 978-3-942687-12-6

Prólogo

En los últimos años existe un creciente interés en los profesionales de la Medicina para obtener información rápida que les permita la toma de decisiones efectivas y actualizadas para el tratamiento de sus enfermos, principalmente entre aquellos que atienden a pacientes críticos.

La magnitud de la información científica en esta era moderna es tal, que constituye un reto para el médico, dedicado a la asistencia de enfermos graves, disponer del tiempo suficiente para revisar, al menos, una parte de la correspondiente literatura médica.

La Sepsis Grave en la Paciente Obstétrica permite una lectura rápida, sobre las mejores evidencias científicas, con recomendaciones actualizadas, en el tratamiento de la sepsis grave en la paciente obstétrica.

El propósito fundamental del cuidado de la mujer embarazada o puerpera es minimizar el riesgo de morbilidad y mortalidad asociada tanto a la madre como a su hijo.

Estas Guías presentan, resumidas, las mejores evidencias y recomendaciones, actualizadas hasta el momento de su publicación, relativas al tratamiento de las mujeres embarazadas o puerperas gravemente enfermas, por sepsis. Las mismas se hallan estructuradas en tiempo y objetivos específicos para su aplicación en las Unidades de Atención al Paciente Grave.

Si *La Sepsis Grave en la Paciente Obstétrica* contribuye a reducir el sufrimiento de las madres y sus hijos, entonces, ese será nuestro mejor premio.

Alfredo Sánchez Padrón
Alfredo Sánchez Valdivia
Manuel Somoza García
Luis Pérez Sánchez

Noviembre 2011

Abreviaturas

ACCP: American College of Chest Physicians
AD: después de diálisis
AM-SB: Ampicilina-sulbactam
 Cl_{creat}/Cl_{Cr} : Aclaramiento de creatinina
CRB: Bacteriemia relacionada con el catéter
CVP: Presión venosa central
COP: Presión coloidosmótica plasmática
CIM: Concentración inhibitoria mínima
CRRT: Técnica de remplazo renal continuo
CVVH: Hemodiálisis venovenosa continua
CVVHD: Hemodiafiltración venovenosa continua
CAPD: Diálisis peritoneal continua ambulatoria
CID: Coagulación intravascular diseminada
CO: Gasto cardiaco
CFR: Capacidad funcional residual
 $C_{Lactato}$: Aclaramiento de lactato
 C_L : Adaptabilidad o compliance
CA-MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillin resistente adquirido en la comunidad

Dpa/Sdra: Daño pulmonar agudo / Síndrome de distrés respiratorio agudo
d: Día
 DO_2 : Transporte de oxígeno
DRSP: *Streptococcus pneumoniae* resistente a drogas
EV: Endovenoso
 EO_2 : Extracción de oxígeno
 F_iO_2 : Fracción de oxígeno en el aire inspirado
FQ: Fluoroquinolona
FRA: Fallo renal agudo
GM-CSF: Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos
GC: Guías clínicas
HR: Frecuencia cardiaca
Hto: Hematócrito
Hb: Hemoglobina
 Hb_aO_2 : Saturación por oxígeno de la hemoglobina en sangre arterial
 $Hb_{vm}O_2$: Saturación por oxígeno de la hemoglobina en sangre venosa mezclada
 $Hb_{vc}O_2$: Saturación por oxígeno de la hemoglobina en sangre venosa central
 Hb_pO_2 : Saturación por oxígeno de la hemoglobina en sangre venosa periférica

IHD: Hemodiálisis intermitente	NYHA: New York Heart Association
h: Hora	POGES: Paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis
IVIg: Inmunoglobulinas policlonales endovenosas	PG/E: Preclampsia grave/Eclampsia
INR: International normalized ratio	Peep: Presión positiva al final de la espiración
II.T: Tratamiento insulínico intensivo	PVL: Pantón-Valentine leucocidina
I.C.T: Tratamiento insulínico convencional	Pw: Presión capilar pulmonar o presión en cuña
l: litros	P_aO₂: Presión parcial de oxígeno en sangre arterial
IM: Intramuscular	PVR: Resistencia vascular pulmonar
ID: igual dosis	Pip/Tz: Piperacilina con tazobactam
ICR: Incremento corregido del recuento plaquetario	RRT: Técnicas de remplazo renal
LSWI: Índice de trabajo ventricular izquierdo	SCCM: Society of Critical Care Medicine
LWMH: Heparina de bajo peso molecular	SVR: Resistencia vascular sistémica
min: Minuto	SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
m: Metro	SAP: Presión arterial sistólica
MAP: Presión arterial media	SC: Subcutáneo
MRSA: Staphylococcus aureus meticillin resistente	Sdmo/Fmo: Síndrome de disfunción o fallo múltiple de órganos
MSSA: Staphylococcus aureus meticillin sensible	SV: Volumen sistólico
MBL: Metalobetalactamasas	
n.v: Nacidos vivos	
NAC: Neumonía adquirida en la comunidad	
NIH: Neumonía Intrahospitalaria	
NAV: Neumonía asociada a la ventilación	

SB: Sulbactam

TRALI: Injuria pulmonar
asociada a la ventilación

u: Unidad

UFH: Heparina no
fraccionada

US FDA: Agencia federal de
control de drogas y
alimentos en Estados
Unidos de América

VO₂: Consumo de oxígeno

Vc: Volumen corriente

WHO: Organización Mundial
de la Salud

Índice

1. Introducción.....	17
<i>Sánchez Padrón A</i>	17
¿Por qué abordamos a la paciente materna o puerpera? ...	17
¿Por qué nos aproximamos a la sepsis?	20
¿Para enfrentar la terapéutica de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis, las Guías Clínicas constituyen una adecuada fuente de consulta?	26
2. Breves consideraciones metodológicas.....	29
<i>Sánchez Valdivia A</i>	29
3. En las seis primeras horas	41
<i>Sánchez Padrón, Sánchez Valdivia, Somoza</i>	41
Medidas Generales	41
Criterios de ingreso de la POGES en la UCI.....	43
Eliminación y/o control precoz del foco séptico.....	44
Diagnóstico y muestras de cultivos.....	44
Inicio precoz del tratamiento antibiótico	46
Antibioticoterapia empírica.....	47
Actuación con la gestante y el feto	50
Fluidoterapia.....	53
Drogas vasoactivas	60
Hipoxemia	67
Trastornos de la sangre	74
Trombosis venosa profunda	80
Esteroides	82
Equilibrio ácido-base	85
4. Entre las 7 - 24 horas	87
<i>Sánchez Padrón, Sánchez Valdivia, Somoza</i>	87
Proteína C activada	87
Inmunoterapia pasiva.....	87

Glucemia.....	88
Protección gástrica	92
5. A partir de las 25 horas	94
<i>Sánchez Padrón, Sánchez Valdivia, Somoza</i>	94
Revaluación del tratamiento antibiótico.....	94
Neumonía	97
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	97
Neumonía intrahospitalaria (NIH) y asociada a la ventilación mecánica (NAV)	100
Oligoanuria.....	105
Factor de crecimiento de colonias de granulocitos / monocitos (GM-CSF).....	109
6. Tablas, cuadros y figuras	113
7. Referencias.....	126

A. Consideraciones Preliminares

1. Introducción

Sánchez Padrón A

La esencia de este trabajo se encuentra al responder los siguientes asuntos:

¿Por qué abordamos a la paciente materna o puérpera?

¿Por qué nos aproximamos a la sepsis?

¿Para enfrentar la terapéutica de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis, las Guías Clínicas constituyen una adecuada fuente de consulta?

¿Por qué abordamos a la paciente materna o puérpera?

La mortalidad materna es un aspecto o índice muy sensible en Salud. Las tasas de mortalidad materna y perinatal son indicadores que reflejan las condiciones de vida de la mujer, la morbilidad subyacente y la calidad de vida de una sociedad. La situación social, cultural, económica y política; la cobertura, eficacia, eficiencia de los servicios de salud; y las condiciones de educación, alimentación y vivienda en un sitio determinado.

En el año 2007, la mortalidad materna en Estados Unidos de América alcanzó la cifra de 12,7 x 100000 nacidos vivos (n.v). En las mujeres negras fue de 26,5. O sea: 2,7 veces la de las mujeres de raza blanca (10,0 x 100000 n.v) (Xu 2010). Por otra parte, en el

mundo mueren cada día 1600 mujeres, por problemas en el parto y el 99% de estas muertes ocurren en países en desarrollo (Finnegan 2004).

Se señala (WHO 2010), que la mortalidad materna es alta de modo inaceptable. Citemos dos referencias en una década de la Organización Mundial de la Salud:

WHO 2004: “Cada año, alrededor de 8 millones de mujeres sufren complicaciones durante el embarazo, y de ellas fallecen más de medio millón, la mayoría de las cuales son evitables, y ocurren en países en vías de desarrollo, aún con recursos limitados. Sólo necesitamos la información necesaria que nos permita identificar las causas, para su prevención y luego cómo tratarlas”.

WHO 2010: “Cada día mueren aproximadamente mil mujeres por complicaciones relacionadas con el embarazo o el parto, para un total de 358,000 muertes alrededor del mundo, tal como sucedió en el año 2008”.

Casi todas estas muertes son reportadas en países en vías de desarrollo –como antes expusimos– y la mayoría se pueden prevenir. Tal situación ha llevado a Joy Phumaphi [Ex–Asistente del Director General Salud Familiar y de la Comunidad] (WHO 2004) a señalar, y cito: “La afirmación de que a nivel mundial fallecen más de medio millón de mujeres jóvenes, como resultado de complicaciones derivadas del embarazo y el parto, ha sido repetida con tanta frecuencia que ya no provoca conmoción”.

La sepsis se encuentra entre las primeras causas de morbimortalidad materna. La sepsis en la población obstétrica constituye (WHO 2003) la quinta causa de muerte materna con una tasa estimada de más de 1000 x 100000 n. v.

Así las cosas, entre los años 1990 y 2008 el número de muertes maternas por 100000 nacidos vivos se redujo sólo un 2,3% y la declinación anual debe ser del 5,5%, para alcanzar los objetivos de desarrollo del milenio (*Millennium Development Goals*), adoptados por la comunidad internacional en el año 2000 (WHO 2010).

En los países desarrollados, entre el 0,07 – 0,9 % de las mujeres embarazadas ingresan en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), lo cual representa más del 3% del total de ingresos en estas unidades. La mortalidad materna en la UCI se reporta entre el 3 y 33 % y la causa más común de fallecimiento en ellas es el Síndrome de distrés respiratorio agudo (Sdra), siendo sus motivos más frecuentes las complicaciones hemorrágicas y las infecciones (Germain 2006).

A la paciente obstétrica gravemente enferma se le aplica muchas veces la misma conducta terapéutica que a otros pacientes de la población en general y nos olvidamos de que es una paciente distinta. Los autores opinan que el embarazo no es un estado fisiológico pero tampoco lo es patológico, resulta sin dudas un tercer estado, donde la mujer sufre una serie de cambios adaptativos que la prepara para la procreación, en uno de los actos más sublimes de la naturaleza. El ingreso de maternas críticas ha aumentado en las Unidades de Atención al Grave, pues no hay dudas de que la monitorización constante y el empleo de modernas técnicas diagnósticas y terapéuticas, contribuyen a la reducción de las complicaciones, incluida la posibilidad de muerte. Es criterio de los autores, que la paciente obstétrica gravemente enferma por cualquier patología, es uno de los casos más dinámicos y complejos de los que ingresan en una UCI y requiere de una conducta colegiada multidisciplinaria. No de una especialidad y/o especialista, sino del concurso de un equipo multidisciplinario, integrado al menos por Obstetras, Cirujanos e Intensivistas.

McCarthy y Maine 1992 (Romero 2010) señalan tres posibilidades para reducir las muertes maternas, y los médicos que atienden a la paciente obstétrica en las Unidades de Atención al Grave, pueden actuar en lo relativo a reducir las probabilidades de morir entre las maternas que desarrollan una complicación, al considerar que en la mayoría de casos las complicaciones obstétricas no se pueden predecir, ni prevenir, pero pueden ser tratadas una vez detectadas.

Se considera muerte materna (WHO 2004) la de una mujer embarazada o dentro de los 42 días siguientes a la terminación del embarazo, sin relación con la duración o sitio del embarazo, por cualquier causa relacionada o agravada por el embarazo mismo o su atención, pero no por causas accidentales o incidentales.

Se nombra en estas Guías Clínicas (GC) como paciente obstétrica a la embarazada o puérpera hasta 42 días después del parto; y paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis (POGES) a la paciente obstétrica afectada de sepsis grave, con riesgo vital.

Los cuidados médicos a la mujer embarazada constituyen una cadena, que se extiende desde el nivel primario hasta las unidades de atención al paciente grave, y cada uno de sus eslabones es de extrema importancia para el logro del objetivo final: el bienestar de la madre y su hijo.

¿Por qué nos aproximamos a la sepsis?

La sepsis (... “sigue al hombre como la sombra a la luz”), por ello, al tener en cuenta su importancia en la paciente obstétrica, se decidió la confección de estas GC, con el propósito de ayudar al médico que se encuentra directamente implicado en la toma de decisiones ante una POGES.

A través del tiempo ha existido dificultad para usar una terminología común en cuanto a los diferentes estadios por los cuales atraviesa un cuadro séptico.

Se aceptan en estas GC los términos propuestos, según los criterios acordados en la Conferencia de Consenso de 1991, patrocinada por el *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine [ACCP/SCCM Consensus]* (Bone 1992), modificados por la Conferencia Internacional para la definición de la Sepsis del 2001 (Mitchell 2003).

Infección: Fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o la

invasión de un tejido huésped, normalmente estéril, por la acción de esos organismos.

Bacteriemia: Presencia de bacterias viables en la sangre, la presencia de otros organismos deberá ser descrita en forma similar (viremia, fungemia, etc.).

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): Respuesta a una variedad de injurias que incluye la infección, pancreatitis, isquemia, trauma múltiple, daño tisular, daño orgánico mediado por complejos inmunes, etc. El SRIS es manifestado (pero no limitado) por dos ó más de las siguientes condiciones:

- Temperatura mayor de 38°C o menor de 36°C.
- Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos/minuto (min).
- Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones/min o PaCO₂ menor de 32 mmHg.
- Conteo de glóbulos blancos mayor de 12 000 células/mm³, menor de 4 000 células/mm³ o más de 10% de formas inmaduras.

Presentándose estos cambios de forma aguda en ausencia de otra causa conocida para estas anormalidades.

Sepsis: Evidencia clínica sugerente de infección con signos de respuesta sistémica a la misma:

- Taquipnea (frecuencia respiratoria igual o mayor a 20 respiraciones/min o 10 litros (l)/min o más si ventilación mecánica).
- Taquicardia (frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos/min).
- Hipertermia o hipotermia (temperatura central mayor de 38.4°C o menor de 35.6°C).

Sepsis severa/Síndrome séptico: Sepsis asociada con disfunción orgánica, y evidencias de perfusión orgánica alterada y/o hipotensión arterial. Las anormalidades en la perfusión se manifiestan por:

- Relación de la Presión parcial de oxígeno en sangre arterial (P_aO₂) / Fracción de oxígeno en el aire inspirado (F_iO₂), [P_aO₂/F_iO₂] no superior a 280 (en ausencia de enfermedad pulmonar o cardiovascular).
- Acidosis Láctica.

- Oliguria (diuresis menor de 0.5 ml/kg de peso real al menos por una hora).

- Alteración aguda del estado mental.

Choque Séptico: Se denomina a la presencia de sepsis severa con hipotensión arterial y anormalidades de la perfusión (como antes se definió), que no responde al aporte adecuado de volumen. Si respondiese hay quienes lo definirían choque séptico inicial. Si la respuesta es negativa se impone la necesidad del uso de vasopresores, con respuesta o no a los mismos. En tal caso hay autores que lo denominan choque séptico refractario.

Síndrome de disfunción o fallo múltiple de órganos (Sdmo/Fmo): Se califica así al cuadro clínico dado por función orgánica alterada en pacientes críticos, como aquellos que no pueden mantener la homeostasis sin ninguna intervención. El Sdmo primario es el resultado de un insulto bien definido en el que la disfunción ocurre temprano y puede ser atribuido directamente al insulto por sí mismo. El Sdmo secundario aparece como resultado de la respuesta del huésped y es identificado dentro del contexto del SRIS.

Se acepta el uso de los términos acordados en este consenso (Bone 1992, Mitchell 2003), por constituir un intento internacionalmente reconocido de unificar conocimientos y conceptos acerca de la sepsis, admitiéndose que el empleo de una determinada terminología permite una mejor comprensión de la eficacia del tratamiento de la sepsis, con agentes novedosos entre los diferentes ensayos. Además, esta clasificación aborda la sepsis con sentido de continuidad evolutiva, y una condición que se inicia como una infección puede llevar a una sepsis, a la disfunción orgánica sistémica y después al choque séptico.

La importancia de esta clasificación radica en que, además de unificar opiniones, señala que el número de criterios de SRIS influye en la aparición de disfunción orgánica, así como en una progresión jerárquica de los pacientes con sepsis, a través de los estadios propuestos en la conferencia de consenso. De manera que el paso al siguiente estadio supone una progresión en la

disfunción de órganos y un aumento en la frecuencia de documentación microbiológica de infección y en la mortalidad.

Sin embargo, el *European Sepsis Study* (Alberti 2003), que incluye a más de 3 500 pacientes de UCI con infección, confirma el aumento de la mortalidad con la progresión del estadio de la sepsis a sepsis grave, y choque séptico, aunque observa que dentro de cada estadio la mortalidad no se ve influida por el número de criterios SRIS, y sí por factores relacionados con la disfunción de órganos, las puntuaciones de gravedad y el tipo de infección. Por tanto, el número de criterios SRIS probablemente no sea un factor pronóstico independiente en los enfermos con infección o sepsis.

Se señala (Mitchell 2003) la posibilidad de variación de la comprensión del SIRS en un futuro, e indica que si es apoyado por datos epidemiológicos, puede ser útil el uso de parámetros bioquímicos y/o inmunológicos más que criterios clínicos, para identificar la respuesta inflamatoria. Sin embargo, es opinión de los autores que aún se imponen los conceptos originales del *ACCP/SCCM Consensus* del 1991 por su sencillez y fácil generalización, aunque no deja de ser cierto que resultan criterios muy sensibles, pero de poca especificidad, lo real es que la utilidad de parámetros biológicos como biomarcadores o técnicas rápidas de identificación microbiológica en la sepsis, aún hoy no están disponibles.

Otras definiciones sobre la sepsis se emplean en este trabajo, y se acepta como sepsis obstétrica a la relacionada con el embarazo, donde de forma primaria o secundaria se afecta el producto y/o sus membranas. Asimismo, se considera como sepsis o infección puerperal a la que sigue al parto o al aborto, y se señala que se trata de una infección quirúrgica que puede tener lugar en la herida placentaria del parto normal, pero también en una episiotomía, desgarro o cesárea (Lynn 1988).

De igual modo, se acepta el término sepsis grave (Angus 2001) que incluye a la sepsis severa y al choque séptico, y tiene la ventaja de enfocar el problema sepsis como uno sólo, desde el punto de vista evolutivo por etapas progresivas.

Las infecciones antes y después del parto (Finnegan 2004) constituyen un importante factor que incide en la muerte de la mujer embarazada. Muchas infecciones: malaria, síndrome de inmunodeficiencia adquirida humana (Sida), neumonía, tuberculosis e infecciones por herpes virus complican a la mujer en el embarazo. Además, existen muchos factores de riesgo que propician las infecciones posparto, que incluyen un parto prolongado, exámenes vaginales frecuentes, rotura prematura de membrana, prematuridad, operación cesárea, episiotomía, parto instrumentado, anemia, déficit nutricional, mala higiene materna y enfermedades de transmisión sexual. Las enfermedades por infecciones posparto incluyen la enfermedad inflamatoria pélvica, el dolor pélvico crónico, la dismenorrea, menorragia e infertilidad.

No hay dudas de que una conducta de prevención y cuidados antenatales y posparto contribuye a mejorar esta situación, pero no menos importante es establecer una conducta médica adecuada, con la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis. La paciente obstétrica séptica difiere del adulto (no obstétrico) con sepsis grave por las adaptaciones fisiológicas propias al embarazo. Realizar un acercamiento terapéutico a través de recomendaciones, basadas en evidencias estructuradas por tiempo y objetivos, con toma de decisiones desde el lugar de atención médica inicial, unido a la actuación de un equipo multidisciplinario, ofrece a médicos y pacientes innumerables ventajas, demostradas en adultos (no obstétricos), con sepsis grave.

En la población adulta no obstétrica, la mortalidad a corto plazo por choque séptico ha disminuído de forma significativa en años recientes, cayendo desde un 62% que existía a inicios de los 90s, a 56%, en el 2 000. La mortalidad (Annane 2005) varía desde el 35% al 70% y depende de factores, tales como: edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, presencia de daño pulmonar agudo (Dpa) o síndrome de distrés respiratorio agudo (Sdra), fallo renal, si la infección es nosocomial o polimicrobiana o si un hongo es el agente causal.

Hay autores que señalan que la sepsis grave es menos frecuente en la paciente obstétrica. Ciertamente es que las maternas, en forma general, constituyen un grupo poblacional más joven, dentro del cual existen pocas comorbilidades, y el tipo de infección, aunque grave, es más homogéneo y abordable en su mayoría, por intervenciones médicas y quirúrgicas (zona pélvica). Todo ello permite aseverar lo dicho por otros autores en relación con la buena evolución de la sepsis en la materna.

Se refiere (Sheffield 2004), que el choque séptico es raro en embarazadas con una frecuencia de 0-28%, mientras en las no embarazadas es del 20-50%. Ledger (Maupin 2002), en 139 pacientes evaluadas en un servicio obstétrico, la mayor parte afectada por endometritis postparto, tuvo una incidencia de choque séptico de 4,2%. Blanco (Maupin 2002), reporta 1950 pacientes obstétricas sin ocurrencias de choque o muertes maternas. Bryan (Maupin 2002), encuentra que un 68% de casos de bacteriemia en un servicio abierto de ginecología y obstetricia, se relacionaba con el embarazo, mientras el diagnóstico de choque séptico fue observado sólo en el 8,7 %.

La relativa reducción de la mortalidad materna en el embarazo (Maupin 2002), por formas graves de sepsis se debe a varios factores, tales como falta de una seria enfermedad subyacente, aparición en un grupo etáreo más joven y focos sépticos situados (zona pélvica) en lugares más asequibles a intervenciones médicas y quirúrgicas. O sea, la paciente materna críticamente enferma por sepsis grave, constituye un grupo distinto a la población general con sepsis por estas y otras razones. Ahora bien, se debe tener en cuenta que los datos de estos trabajos, proceden de centros hospitalarios de países desarrollados, y la situación de la mujer embarazada no se comporta igual en países en vías de desarrollo (WHO 2003, WHO 2010).

¿Para enfrentar la terapéutica de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis, las Guías Clínicas constituyen una adecuada fuente de consulta?

El grado de elaboración (Cañedo 2004) que requiere la información para que soporte una decisión exige de la identificación, evaluación y selección de un considerable número de fuentes; así como de la interpretación, validación y análisis de las ventajas y desventajas de las principales opciones disponibles y su síntesis, y todo esto está presente en las Guías Clínicas.

Las GC permiten ofrecer recomendaciones desarrolladas de forma sistemática en circunstancias clínicas específicas (Sackett 1998 y 2000), y pasar de criterios basados en la validez subjetiva de los procedimientos y métodos clínicos utilizados en la práctica médica, a otros que se fundamenten en datos objetivos, con el empleo de un método que favorece la toma racional de decisiones y establece criterios de prioridad en la actuación (Sackett 2000), o sea las Guías Clínicas, permiten la toma de decisiones basadas en las diferentes evidencias científicas.

Algunos autores señalan que las GC (Steinbrook 2007, Cañedo 2004) pueden basarse tanto en la evidencia como en el consenso de opiniones, los cuales no son infalibles y no sustituyen por ende al juicio clínico. Ellas van más allá de la revisión sistemática al recomendar qué se debe o no hacer en circunstancias clínicas específicas, ayudando a estandarizar los cuidados, disminuir las variaciones locales y mejorar el pronóstico en salud.

Las GC nos permiten integrar todas las certezas posibles encontradas en la literatura internacional y realizar, además, un análisis de la experiencia clínica de cada paso propuesto. Ellas son producto del resultado de un proceso de revisión sistemático, que requiere de una completa búsqueda de toda la evidencia disponible, antes de hacer las recomendaciones que resultan de su crítica valoración. Verificado ello en un contexto multidisciplinario, con al menos un mínimo de ellas que puedan

ser medibles, lo cual garantiza la base teórica de un adecuado proceder médico.

Las ventajas de las Guías clínicas basadas en evidencias son: la sistemática revisión de la literatura apropiada, el análisis y valoración crítica de la evidencia, la participación multidisciplinaria y una amplia clasificación de la calidad de la evidencia basada sobre diferentes recomendaciones.

Las Guías clínicas se erigen en importante opción para mantener y promover una práctica médica correcta; prestar a los pacientes una atención más efectiva y ayudar a conseguir los mejores resultados en salud (*The AGREE* 2003).

En las GC basadas en la evidencia, la consolidación de la información para la práctica clínica se concreta después de un riguroso proceso de búsqueda e identificación, evaluación y selección, así como del análisis y síntesis de la información útil y válida disponible para responder a situaciones clínicas específicas de pacientes reales con condiciones y requerimientos particulares.

Las GC basadas en la mejor evidencia médica disponible benefician tanto a profesionales como a pacientes. A los médicos, que participan en la atención directa y toma de decisiones frente al caso, porque les orienta en el mejor manejo terapéutico de esta condición y en una utilización adecuada de los recursos; y a las pacientes porque se benefician de una atención homogénea y de calidad. Asimismo, favorecen una adecuada coordinación entre los distintos profesionales que recurren a ella de manera habitual.

Las Guías Clínicas ofrecen, además, la posibilidad -desde el punto de vista docente y de la producción científica-, de establecer un marco teórico y material de consulta unificador de criterios de actuación, dándole participación al personal profesional en formación.

Las Guías Clínicas, sintetizan toda la información y su presentación en formato breve la hacen asequible, de modo fácil y sencillo al profesional enfrentado a la toma de decisiones, en

una paciente tan dinámica y compleja como lo es la obstétrica gravemente enferma por sepsis.

Estas GC proporcionan recomendaciones sobre intervenciones de terapéutica médica (farmacológica y no farmacológica), basadas en la mejor evidencia científica disponible, dirigidas al tratamiento de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis, en las Unidades de Atención al Grave, lo cual garantiza una atención progresiva y uniforme (por etapas) y permiten homogenizar y actualizar criterios terapéuticos, y una vez publicadas constituir referencia para la implementación de estos procesos asistenciales. Ellas, además, posibilitan un adecuado y uniforme nivel de comunicación entre los profesionales implicados en la atención a la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis.

La elaboración y posterior actualización de estas GC permiten presentar una síntesis de la mejor evidencia médica existente, y ofrecer recomendaciones que se adapten al entorno presente o futuro, al tener como referencia la actualidad internacional y brindar la posibilidad dinámica del cambio, al surgir el recurso y/o información actualizada que lo permita.

Las GC han demostrado la importancia de su aplicación en la población adulta no obstétrica, y será de mucho valor aplicarlas en la paciente obstétrica gravemente enferma.

2. Breves consideraciones metodológicas

Sánchez Valdivia A

Las Guías van dirigidas a la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis que ingresa en las Unidades de Atención al Grave y no consideran a la paciente obstétrica con sepsis no grave (infección o sepsis) ni a las mujeres con sepsis severa o choque séptico no maternas o puérperas. La POGES es esencialmente una paciente quirúrgica complicada, y los aspectos preventivos, nutricionales, el tratamiento de otro tipo de sepsis (urinaria, meningea, etc.) y los técnicos quirúrgicos no se encuentran dentro de la perspectiva de este trabajo.

En el ámbito asistencial las GC cubren la asistencia de los profesionales de la atención primaria y secundaria de Salud especializados en el manejo de enfermos graves y en específico a la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis. Los principales usuarios son los médicos emergencistas, obstetras, intensivistas, cirujanos, anestesiólogos y enfermeros especializados que se encuentran en contacto directo y tomando decisiones para el cuidado de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis.

Las áreas de aplicación de las GC son: departamentos de emergencia, hospitales de maternidad, salones de operaciones y

recuperación y salas de terapia intensiva; en áreas que requieren muchas veces la colaboración entre la atención primaria y hospitalaria del Sistema de Salud.

En el proceso asistencial las Guías consideran los siguientes aspectos del manejo clínico de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis:

a – Evaluación del riesgo de sepsis. A fin de identificar las pacientes que se benefician con mayor probabilidad de las intervenciones propuestas, es importante tener en cuenta los factores que contribuyen al riesgo de sepsis en una mujer embarazada tales como:

- Factores de riesgo general de infección: estado nutricional, patología previa (sickleemia, diabetes mellitus, inmunocompromiso conocido, etc.), tratamiento esteroideo previo, anemia, vaginosis, amniocentesis, deficiente control prenatal, relaciones sexuales tardías, obesidad, nivel socioeconómico bajo, etc.
- Factores de riesgo relacionados con el parto: duración excesiva del trabajo de parto y parto, tactos vaginales múltiples o innecesarios, rotura prematura de membranas, monitorización fetal interna, corioamnionitis, etc.
- Factores de riesgo relacionados con el tipo y modo de intervención obstétrica: parto vaginal distócico (instrumentado o no), cesárea (tipo de indicación, duración del acto quirúrgico, pérdidas hemáticas, modo de extracción de la placenta), episiotomía, desgarros cervicales y/o vaginoperineales, etc.

Se deben considerar los factores de riesgo presentes para recomendar un umbral de intervenciones y basados en su presentación en tiempo y severidad es el tipo de actuación médica y su prontitud.

b – Intervenciones: Las Guías consideran la actuación terapéutica médica en dos grupos: intervenciones farmacológicas y no farmacológicas.

Las intervenciones farmacológicas pueden ser actuaciones autorizadas en la actualidad, para el tratamiento médico de la

sepsis grave y sus complicaciones, tales como: fluidoterapia, antibioticoterapia, heparinoterapia, uso de componentes sanguíneos, antihistamínicos H₂, inhibidores de la bomba de protones, drogas vasoactivas, diuréticos de asa y esteroides; o intervenciones aún pendientes de evaluación final entre otras: insulino-terapia, uso de inmunoglobulinas policlonales endovenosas (IVIg) y factor estimulador de colonias de granulocitos / macrófagos (GM-CSF).

La duración de la terapia es considerada en las intervenciones farmacológicas.

Intervenciones no farmacológicas: oxigenoterapia, abordajes vasculares (arteriales y venosos), monitoreo hemodinámico invasivo, ventilación mecánica invasiva o no y métodos de depuración extrarenal sean intermitentes o continuos.

En relación a su diseño las Guías Clínicas Breves fueron elaboradas según consideraciones reflejadas en el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 50 2008)* disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section9.html>; y en el *National Institute for Clinical Excellence (NICE 2009)* disponible en: <http://www.nice.org.uk>

El método de valoración de la evidencia y gradación de la fuerza de las recomendaciones fueron tomados del *GRADE Working Group (GRADE 2004)* y puede ser obtenido de los autores en: <http://www.gradeworkinggroup.org/> y del sistema *SIGN*; y la calidad de la misma fue evaluada por el Instrumento *AGREE* versión I (*The AGREE 2003*) disponible en : <http://www.agreecollaboration.org> y *AGREE* versión II (*AGREE 2009*) disponible en: <http://www.agreetrust.org> y <http://www.guiasalud.es>

Las Guías Clínicas surgieron como conclusión de cuatro tareas:

- Revisión sistemática de la literatura médica.
- Evaluación y síntesis de las evidencias y recomendaciones.
- Confeción de las Guías basadas en la contrastación de toda la información disponible y su revisión por un Grupo Revisor Externo.

- Prueba piloto de aplicación de las Guías por un período de dos años (2007 y 2008).

Las Guías están basadas en la revisión sistemática del tema mediante búsquedas en *Medline* a través de *Pubmed* - *NCBI* (*National Center for Biotechnology Information*) con los descriptores de salud obtenidos de la consulta de *MeSH Database: Severe Sepsis* ("Sepsis"[*Mesh*] "sepsis"[*MeSH Terms*] OR "sepsis"[*All Fields*] OR ("severe"[*All Fields*] AND "sepsis"[*All Fields*]) OR "severe sepsis"[*All Fields*]; *Septic Shock* ("shock, septic"[*MeSH Terms*] "shock, septic"[*MeSH Terms*] OR ("shock"[*All Fields*] AND "septic"[*All Fields*]) OR "septic shock"[*All Fields*] OR ("septic"[*All Fields*] AND "shock"[*All Fields*]) y *Critically ill obstetric patient* ("critical illness"[*MeSH Terms*] OR ("critical"[*All Fields*] AND "illness"[*All Fields*]) OR "critical illness"[*All Fields*] OR ("critically"[*All Fields*] AND "ill"[*All Fields*]) OR "critically ill"[*All Fields*] AND *obstetric*[*All Fields*] AND ("patients"[*MeSH Terms*] OR "patients"[*All Fields*] OR "patient"[*All Fields*]). Así como de una búsqueda temática automatizada utilizando las revistas indexadas, seleccionándose los artículos relacionados con los aspectos terapéuticos del choque séptico y la sepsis severa en la población adulta (obstétrica o no) en las publicaciones de *Medicina Intensiva* y de otras revistas relacionadas a la especialidad que se citan a continuación: *Critical Care Medicine, Critical Care, Critical Care Clinics, Critical Care Nurse, Intensive Care Medicine, Chest, Thorax, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, New England Journal of Medicine, British Medical Journal, The Lancet, Lancet Infectious Disease, The Journal of the American Medical Association, The American Journal of Obstetrics and Gynecology, Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, Current Obstetrics & Gynaecology, The American Journal of Emergency Medicine, Current Opinión in Critical Care, Canadian Medical Association Journal, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Clinical Microbiology Reviews, American Thoracic Society Documents, Clinical Infectious Diseases, Advances in Sepsis, Kidney International* y otras. Además se citan trabajos en español de revistas como *Nefrología, Farmacia Hospitalaria, Salud(i)Ciencia* y *Colección Trabajos Distinguidos* (*Sociedad*

Iberoamericana de Información Científica), Clínicas de Perinatología y otras; revisadas en el período comprendido entre enero del 1990 y julio del 2011. Las búsquedas fueron realizadas en el idioma Inglés.

Las evidencias que soportan estas GC son producto de la revisión sistemática que fue realizada en la literatura internacional señalada en la bibliografía acotada, según los criterios de inclusión y/o exclusión que se señalan más adelante.

Criterios de inclusión y exclusión para los artículos que soportan las evidencias y recomendaciones.

Criterios de inclusión:

- Artículos de Guías resultado de reuniones de consenso de organizaciones internacionales sobre sepsis severa y choque séptico en la población general.
- Artículos de ensayos controlados y aleatorizados, estudios transversales o meta-análisis sobre el tratamiento de la sepsis severa y choque séptico, tanto en pacientes embarazadas o púerperas, como en la población general.
- Artículos de revisión sobre el tema en cuestión.
- Los resultados de los ensayos clínicos publicados, tanto en forma de artículos como en forma de abstracts.
- Criterios de exclusión:
- No se incluyeron artículos en otros idiomas que no fuesen Español o Inglés.

El método de valoración de la evidencia fue el predefinido por el *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE 2004)* que sugiere las siguientes definiciones de evaluación de la calidad de la evidencia para estudios humanos:

Alta (A): Es muy improbable que investigaciones adicionales cambien la confianza en el efecto estimado.

Moderada (M): Es probable que investigaciones adicionales tengan un importante impacto sobre la confianza en el estimado o efecto y pueda cambiar el estimado.

Baja (B): Es muy probable que investigaciones adicionales tengan un importante impacto en la confianza en el estimado del efecto y es probable que cambie el estimado.

Muy Baja (MB): Es muy incierto cualquier estimado del efecto.

Para la gradación de la fuerza de las recomendaciones se optó por utilizar una combinación de los métodos señalados por el *GRADE* 2004 y del sistema *SIGN* 50 y se consideraron sólo dos categorías: recomendaciones fuertes (1) y recomendaciones débiles (2). Entonces el nivel de recomendaciones puede ser:

- Fuerte (1): los efectos beneficiosos superan a los perjudiciales o viceversa que los daños superen a los beneficios. En el primer caso la recomendación es fuerte a favor. En el segundo es fuerte en contra.
- Débil (2): Las recomendaciones débiles también pueden ser a favor o en contra. Una recomendación es débil a favor cuando se concluye que los efectos beneficiosos de llevar a cabo la recomendación es probable que superen los perjudiciales aunque no es por completo seguro. En cambio es débil en contra cuando los efectos adversos es probable que superen a los beneficiosos.

La estructura resumida genera recomendaciones que van desde muy fuertes (relación de riesgo/beneficio inequívoco, evidencia de alta calidad, nivel 1A) al muy débil (relación riesgo/beneficio cuestionable, evidencia de baja calidad, nivel 2C). Las recomendaciones tienen un peso progresivamente mayor moviéndose desde un nivel de fuerza grado 2C a 1A y se caracterizan porque en las fuertes (1) los beneficios sobrepasan los riesgos mientras que en las débiles (2) los beneficios y riesgos son cercanos. No obstante, de modo independiente a la calidad de la recomendación los médicos usuarios deben utilizar su juicio y considerar circunstancias locales e individuales de los pacientes, así como las valoraciones de los enfermos, con toma de decisiones propias.

Las recomendaciones propuestas fueron las siguientes:

1A: Fuerte recomendación y evidencia de alta calidad. Basada en estudios aleatorizados controlados, meta-análisis o revisiones sistemáticas sin importantes limitaciones o evidencias de mucho peso, provenientes de estudios observacionales.

1B: Fuerte recomendación y evidencia de calidad moderada. Basada en estudios aleatorizados controlados, meta-análisis o revisiones sistemáticas con limitaciones o evidencias fuertes, provenientes de estudios observacionales.

1C: Fuerte recomendación y evidencia de calidad baja o muy baja. Basada en estudios observacionales o en series de casos. Se trata de una fuerte recomendación que puede ser cambiada, si una evidencia de más calidad llega a estar disponible.

2A: Recomendación débil y evidencia de calidad alta. Basada en estudios aleatorizados controlados, meta-análisis o revisiones sistemáticas sin importantes limitaciones o evidencias de mucho peso, provenientes de estudios observacionales.

2B: Recomendación débil y evidencia de calidad moderada. Basada en estudios aleatorizados controlados, meta-análisis o revisiones sistemáticas con importantes limitaciones o evidencias fuertes de estudios observacionales.

2C: Recomendación débil y evidencia de calidad baja o muy baja. No hay certeza en los estimados de beneficios y riesgos y/o la relación entre beneficios y riesgos es cercana. Basada en estudios observacionales o en series de casos.

La revisión de estas Guías se realizó por los autores según lo establecido en los instrumentos *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (The AGREE 2003, AGREE 2009)* y fue sometida, además, a una revisión externa independiente con el propósito de mejorar la calidad de las Guías.

La actualización de las Guías Clínicas Breves será cada tres años (2014) o antes, de existir alguna nueva evidencia científica.

Estas Guías Clínicas fueron aplicadas en los años 2007 y 2008, en el manejo de 19 pacientes obstétricas gravemente enfermas por sepsis, ingresadas en la Sala de Cuidados Intensivos Polivalentes del hospital “Dr. Faustino Pérez”. Hubo otra embarazada séptica

que resultó excluida por tener persistencia del foco infeccioso original durante 36 horas (h) antes del ingreso en Cuidados Intensivos, por lo cual no pudo aplicarse el protocolo.

Este estudio fue diseñado de forma tal que el objetivo primario de valoración fue la sobrevida en Cuidados Intensivos, y el secundario, referido a la aparición de complicaciones propias a la terapéutica.

Se comparó el riesgo relativo, el riesgo absoluto y el número necesario de pacientes a tratar en esos dos años, en relación con los resultados obtenidos entre 1993 y 2002.

Con la aplicación de las GC se logró en esos citados dos años no tener muertes, por sepsis severa, en 12 embarazadas o puérperas (mortalidad 0%). El valor histórico es de 68 pacientes ingresadas, con 3 fallecidas (4,4%); mientras que por choque séptico se trataron a otras 7 pacientes con una sola fallecida (mortalidad 14,2%). En el período de referencia (1993-2002) hubo 8 POGES en choque séptico, con 3 fallecidas (37,5%) (Tabla 1).

El análisis estadístico (Cuadro 1) en cuanto a la aplicación de las Guías Clínicas, para la terapéutica de la sepsis severa o choque séptico en la POGES, arrojó el siguiente resultado:

En los casos con choque séptico o de choque séptico asociado a sepsis severa no se logró demostrar asociación estadística, pues el valor de Chi cuadrado es de 0,1841 (y tendría que ser mayor de 3,84) lo que no permite decir, con una confianza del 95%, que el mejor desenlace estuvo asociado con la aplicación de las Guías. Sin embargo, hubo una reducción del riesgo absoluto (ARR) igual a 0,232 o lo que es lo mismo, la aplicación de las Guías Clínicas a la embarazada o puérpera en choque séptico redujo el riesgo del evento indeseado en un 23,2 % v/s 2,6 % cuando se analizan en conjunto (choque séptico + sepsis severa). Además, en este caso el número de pacientes necesarios a tratar para evitar un evento indeseado (muerte) NNT es igual a 5, mientras que en el análisis conjunto es de 38, lo que equivale a decir que habría que tratar con la terapéutica habitual a 38 pacientes para obtener un solo éxito. En cambio, usando las Guías en los casos con choque, se evitaría una muerte cada 5 pacientes tratados con este método.

En el grupo de sepsis severa el *Odds Ratio* no se puede calcular por existir una celda en cero.

Se debe aclarar que la aplicación de las GC en la prueba piloto, no incluyó el uso de la proteína C activada, ni el empleo de la insulinoterapia en ninguna de sus variantes (intensiva o conservadora), por decisión de los autores.

Este resultado autorizó a continuar con el uso de las Guías en la práctica médica diaria con el fin de lograr una mayor muestra de estudio, dada su potencial efectividad. No se reportaron reacciones adversas importantes con la aplicación de los medicamentos y procedimientos señalados en las Guías.

B. Guías Clínicas

Es muy importante reconocer rápido a la paciente obstétrica en peligro de contraer sepsis y actuar sobre los factores de riesgo, pero una vez identificada la sepsis resulta vital establecer un programa de acciones, desde el lugar inicial de atención médica, estructurado por tiempo y objetivos predefinidos, lo cual mejora el pronóstico del adulto séptico grave con trastornos hemodinámicos (Rivers 2001 y 2005) y la POGES no es la excepción.

Los próximos capítulos presentan una guía por tiempo y objetivos:

- En las seis primeras horas
- Entre las 7 - 24 horas
- A partir de las 25 horas

3. En las seis primeras horas

Departamento de emergencias, salón de operaciones,
recuperación y UCI

Sánchez Padrón, Sánchez Valdivia, Somoza

Medidas Generales

La posición de la cama es en ángulo de 30°-45° (si la paciente tiene intubación endotraqueal y/o ventilación mecánica), pues reduce la posibilidad de neumonía (Masterton 2008) y mejora la mecánica respiratoria, o en decúbito supino si choque (1A).

La vía oral se suspende hasta lograr estabilidad clínica y la decisión de la forma de alimentar es individual, según la situación de la paciente (Masterton 2008); se debe usar sonda nasogástrica para evitar la distensión gástrica (1A).

Emplear oxigenoterapia convencional (de inicio), en caso de que la saturación por oxígeno de la hemoglobina en sangre periférica (Hb_pO_2) sea inferior al 90% y/o existen elementos clínicos de edema pulmonar o hipoxemia, verificado en estudio gasométrico, con una relación $[P_aO_2/F_iO_2] \leq 300$ que sugiera un Daño pulmonar agudo [Dpa]. Si la injuria pulmonar es más severa $[P_aO_2/F_iO_2] \leq 200$, valorar entonces, la probabilidad de un Síndrome de distrés respiratorio agudo [Sdra] (Bernard 1994)

que indique considerar la posibilidad de intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva (1A).

El tratamiento debe iniciarse en la ubicación original de la enferma, mientras se prepara el traslado a la unidad correspondiente o a la realización de pruebas de imagen y la administración de volumen, fármacos vasopresores y la canulación venosa periférica no deben demorar (1A).

El acceso vascular inicial debe ser a través de dos vías venosas periféricas gruesas y realizar abordaje centrovenoso (vena yugular profunda o subclavia) después de lo anterior, de no existir riesgo vital inminente, de lo contrario proceder de inmediato para aportar fluidos, medicamentos y monitoreo de la presión venosa central [CVP] (1A).

Proceder a instalar línea arterial (Beale 2004) radial o femoral para monitoreo de la tensión arterial y toma de muestras y colocar catéter arterial pulmonar (si indicado) en la UCI o quirófano, pues la hemodinamia (Hollenberg 2007) cambia rápido y los métodos no invasivos son poco precisos en el estimado de las presiones de llenado y gasto cardiaco (1A).

El cateterismo arterial pulmonar (Fujitani 2005), a pesar de lo contradictorio de su uso, es una técnica útil cuando la fisiopatología de los eventos que ocurren en el paciente crítico no pueden explicarse por el monitoreo no invasivo y fallan las medidas terapéuticas conservadoras, aunque no debe ser una indicación de rutina [NHLBI ARDS Network 2006] (1A).

Las indicaciones del cateterismo arterial pulmonar (Bridges 2003, Fujitani 2005, Kumar 2009, Cunningham 2001) en la POGES son: cardiopatía previa (estenosis mitral y/o aórtica asociada a hipertensión pulmonar, miocardiopatía con fracción de eyección < 15 - 20%); insuficiencia cardíaca (NYHA clase III o IV); choque séptico; aporte importante de volumen sobre todo si existiese fallo renal agudo; ventilación mecánica y altos niveles de *Peep*; Sdra; preclampsia grave/eclampsia (PG/E) con edema pulmonar; fallo renal; infarto agudo de miocardio y embolismo pulmonar. La decisión del monitoreo invasivo es individual a cada paciente (1A).

El cateterismo de la arteria pulmonar no tiene contraindicación absoluta, y sólo la coagulopatía severa o la presencia de personal no entrenado limitarían su empleo (1C).

Proceder al monitoreo materno (Guinn 2007, Norwitz 2010) de los parámetros vitales, pulsioximetría, CVP y, de ser necesario, cualquier otro parámetro clínico-hemodinámico (1A).

El monitoreo cardíaco fetal continuo se recomienda si el tiempo gestacional es ≥ 24 semanas con feto viable y terapia vasopresora y/o ventilación mecánica (1A).

Se debe usar sonda vesical y medir diuresis horaria (1A).

Realizar los análisis y estudios imagenológicos necesarios que soporten el accionar médico (1A).

Criterios de ingreso de la POGES en la UCI

- La sepsis severa persistente (1C).
- El compromiso hemodinámico responda o no a la reposición de volumen (1A).
- El uso de aminas a cualquier dosis (1A).
- La asociación al Dpa/Sdra (1A).
- La presencia de trastornos de la coagulación (1A).
- La disfunción o fallo cardíaco (1A).
- La disfunción o fallo renal agudo (1A).
- La disfunción o fallo de dos o más órganos (1A).
- Choque séptico (1A).

Eliminación y/o control precoz del foco séptico

Evidencias

Se impone el diagnóstico anatómico específico y precoz de la infección (endomiometritis, colangitis, etc.) y su eliminación temprana, de ser posible por métodos quirúrgicos (Marshall 2004, Fernández-Pérez 2005, Annane 2005, Dellinger 2008), con el empleo de las técnicas menos invasivas (A).

La ruta del parto (Norwitz 2010, Cunningham 2001, Kankuri 2003) es el factor de riesgo más significativo para el desarrollo de una infección puerperal y la endometritis poscesárea constituye la causa más frecuente de sepsis grave (A).

Recomendaciones

Después de la resucitación inicial que establezca la hemodinamia de la paciente, se debe proceder rápido a la eliminación del foco séptico, por el medio más radical y de menor insulto a su economía (ej. drenaje percutáneo de un absceso, cirugía de mínimo acceso vs convencional, etc.) que conlleve el menor riesgo de complicaciones posible, según su estado (1C).

Se debe retirar y cultivar cualquier catéter vascular que traiga la POGES a su llegada a la UCI insertado en otro medio hospitalario, por considerarlo potencialmente infectado (1C).

Considerar la cesárea como importante factor de riesgo de la sepsis puerperal (1A) y a la endometritis como su causa más frecuente (1A).

Diagnóstico y muestras de cultivos

Evidencias

Obtener muestras de tejidos desvitalizados infectados; sangre, orina, secreciones respiratorias, etc. (A).

Proceder a la realización (Russell 2006, Dellinger 2008) de un extendido del medio a cultivar, y colorear con el método de tinción de Gram, y hacer cultivos microbiológicos cuantitativos o semicuantitativos (A).

En los cultivos realizados en 198 UCI de 24 países europeos (Vincent 2006), de 3147 pacientes, 1,177 (37,4%) tenían sepsis y 777 (24,7%) desde su ingreso; fueron positivos el 60% de los sépticos: Gram + (40%), Gram - (38%), hongos (17%) y 18% polimicrobianas (B).

El empleo de biomarcadores (procalcitonina, proteína C reactiva, interleucinas, etc.) como medio diagnóstico de sepsis (Davis 2005) tiene un papel aún no bien definido (B).

Los biomarcadores (Cohen 2004) no pueden diferenciar la sepsis de otras causas del SRIS, ellos deben formar parte de una evaluación sistémica diaria que incluyen al examen clínico y otras técnicas diagnósticas, y resulta de más valor la secuencia evolutiva diaria de sus valores que una cifra particular (A).

El empleo de un método de diagnóstico rápido (reacción en cadena de la polimerasa) en la pandemia de Influenza A H1N1 de importante incidencia en la población obstétrica (Sánchez Padrón 2011) demostró su utilidad (A).

Antes del inicio de la terapéutica antibiótica (Dellinger 2008) se debe obtener la muestra a cultivar, pues la esterilización de la sangre ocurre pocas horas después de la primera dosis de antibióticos (A).

Si el catéter se contamina (Cohen 2004), puede ocurrir una infección local del sitio de salida y sepsis bacteriémica o no. Es de importancia clínica distinguir entre la bacteriemia relacionada con el catéter (CRB) y la sepsis relacionada con el catéter no bacteriémica (A).

Los criterios de CRB se exponen en el Cuadro 2 y la sepsis relacionada con el catéter no bacteriémica (Cohen 2004) se define por la existencia de un cultivo positivo del catéter que se considera la fuente sin bacteriemia, es un diagnóstico de exclusión y requiere de que no exista otra aparente fuente y que esta cese o decline en las 48 horas de removido el catéter (A).

Recomendaciones

Tomar muestras del medio a cultivar y colorear con el método de tinción de Gram (1C), y tomarla también de sangre periférica por

venopunción percutánea (dos o más) antes de iniciar la antibioticoterapia previa a la intervención quirúrgica (1A), después, no obstante, volver a tomar muestras de sangre periférica y de los hallazgos en el transoperatorio (1A).

Si no existen criterios quirúrgicos se debe obtener muestras para hemocultivos, con intervalos entre 10 y 20 minutos hasta no menos de tres (de no producir retraso importante de la antibioticoterapia) coincidan o no con picos febriles y después iniciar tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro dentro de la primera hora (1A).

Si la paciente tiene insertado un catéter endovenoso central por más de 48 horas tomar muestra de sangre por el mismo y otra por venopunción percutánea al menos una muestra de cada uno y seguir los criterios de Cohen (Cuadro 2); pero ante la sospecha de que pueda el catéter estar contaminado, en cualquier caso se debe proceder a cambiar y cultivar el mismo (1A).

Inicio precoz del tratamiento antibiótico

Evidencias

La antibioticoterapia inicial en la sepsis grave es precoz y empírica, pues habitualmente no se dirige por los resultados microbiológicos (Garnacho-Montero 2003), sino por la situación clínica y epidemiológica del paciente y la localización del foco de infección. El fallo en la identificación del foco séptico original dificulta seleccionar los mejores antibióticos y hace imposible su control asociándose a mayor posibilidad de muerte (A).

La POGES posee características que impactan en la estrategia antimicrobiana, como son: variación de la farmacocinética antibiótica (aumento del nivel de droga libre plasmática por hipoalbuminemia, volumen de distribución aumentado, etc.); alta frecuencia de disfunción/fallo orgánico sobre todo de pulmón, hígado y riñón; elevada prevalencia de disfunción inmune (inmunidad mediada por células); predisposición a infecciones por gérmenes multiresistentes; frecuente asociación

a otras entidades y ser instrumentadas a veces de forma múltiple, lo cual aumenta la predisposición a infectarse (A).

Se advierte (Kumar 2006) que cada hora de retraso de aplicación de la antibioticoterapia durante las primeras 6 horas de hipotensión arterial persistente, se asocia a un incremento en la mortalidad de 7,6% (rango 3,6%-9,9%). Se señala un “odds ratio” para la mortalidad de 1,67 (95% de intervalo de confianza, 1,12-2,48) si el retraso es de una hora, pero de continuar puede llegar a un valor máximo de 92,54 (95% de intervalo de confianza, 44,92-190,53) para retrasos de más de 36 horas después del inicio de la hipotensión (A).

La demora en la imposición de una antibioticoterapia efectiva (Kumar 2006) es una variable terapéutica crítica asociada a la mortalidad por choque séptico (A). La sobrevida hospitalaria es del 79,9% por el inicio de la antibioticoterapia en la primera hora y por cada hora de retraso adicional en las primeras 6 horas cae un promedio de 7,6%; entre la primera y segunda hora cae al 70,5% y por el retraso de 5 a 6 h al 42% y de 9 a 12 h al 25,4% (M).

La antibioticoterapia empírica debe corresponderse en el mayor grado con los posibles gérmenes causales (Kumar 2009, Sessler 2004), pues se demuestra un incremento de la mortalidad si los antibióticos iniciales son inadecuados (A).

Recomendaciones

Se debe indicar antibioticoterapia profiláctica antes de la instrumentación de la paciente obstétrica grave (1A).

Se recomienda iniciar antibioticoterapia empírica en la POGES (Fernández-Pérez 2005, Dellinger 2008, Kumar 2009, Bochud 2004) en los 30 minutos a una hora de identificar la sepsis (1A) y antes de la intervención quirúrgica (1A).

Antibioticoterapia empírica

Evidencias

La antibioticoterapia inicial empírica en la POGES debe cubrir tanto a gérmenes Gram negativos como positivos por el carácter

polimicrobiano de la sepsis (Norwitz 2010); esto no significa que deban cubrirse todos los microorganismos posibles sino los probables según antecedentes y cuadro clínico de la paciente (A).

El uso combinado de antibióticos (Bochud 2004, Dellinger 2008) en la terapéutica empírica inicial amplía la cobertura, facilita un posible efecto aditivo o sinérgico con mayor actividad y mejor respuesta clínica. Administrados a dosis adecuada reduce la emergencia de resistencia bacteriana o superinfección (A).

Los probables patógenos deben ser cubiertos al menos por uno o más antimicrobianos (Bochud 2004; Dellinger 2008, Kumar 2009) con diferentes mecanismos bactericidas capaces de penetrar en el foco séptico (A). Los antibióticos a usar deben emplearse rápido ($\leq 1h$), ser de amplio espectro, ser activos frente a los probables gérmenes causales (considerar tinción de Gram), emplearse en dosis adecuadas, ser bactericidas, tener buena penetración tisular en el órgano diana, prolongado efecto posantibiótico, menores posibilidades de efectos secundarios, no precisar monitoreo de sus concentraciones plasmáticas (aunque medir sus niveles séricos es útil si disfunción/fallo orgánico) y al indicarlos considerar la patología de base asociada (A).

Los resultados (Cohen 2004, Norwitz 2010, Dellinger 2008) de los cultivos bacterianos pueden tomar de 24-48 horas (A), más del 30 al 50% son negativos (M) y la gravedad del caso no permite esperar por los mismos (A).

El éxito de la antibioticoterapia empírica inicial (Bochud 2004) depende de lo precoz de su uso y de la remoción temprana de la fuente séptica (A).

Los antibióticos (Dellinger 2008, Kumar 2009) se aportan por vía endovenosa (EV) a dosis inicial máxima para lograr con rapidez una óptima concentración plasmática y tisular, continuando si se presentara disfunción orgánica, con dosis adaptadas a la función renal y/o hepática (A). La exposición reciente a ellos se asocia a una evolución tórpida relacionada al aumento de la resistencia bacteriana, por lo que se debe evitar el empleo de antibióticos de uso previo (A).

Al indicar antibióticos a la embarazada (Fernández-Pérez 2005) se debe pensar en la seguridad del feto, más aún en el primer trimestre, por la importancia de la organogénesis (A).

Recomendaciones

La antibioticoterapia (Gilbert 2010) implica valorar la función renal lo que se hace por el aclaramiento de creatinina ($Cl_{creat.}$) que si es < 90 ml/min obliga a ajustar las dosis.

$Cl_{creat.} = (140 - \text{Edad}) \times \text{peso ideal (kg)} / \text{creatinina sérica (mg/dl)} \times 72$. Por ser mujer multiplicar por 0,85.

Peso ideal: ♀ = $45 + [0,91 (\text{altura en cm} - 152,4)]$.

Obesidad: si peso actual $\geq 20\%$ del peso ideal o $> 30\%$ del índice de masa corporal calcular el $Cl_{creat.}$ según fórmula:

$(146 - \text{Edad}) \times ([0,287 \times \text{peso (kg)}] + [9,74 \times \text{altura (m)}]) / 60 \times \text{creatinina (mg/dl)}$.

Según la literatura revisada y por el carácter polimicrobiano de la sepsis en la POGES se recomienda el siguiente protocolo de empleo de antibióticos.

Se debe valorar la clasificación (Cuadro 3) y nivel del riesgo (Cuadro 4) en los medicamentos citados y hacer evaluación diaria de la efectividad de los antibióticos.

Primer esquema “Antibioticoterapia inicial” (Gilbert 2010):

Cefalosporina 3^{era} o 4^{ta} generación + Aminoglucósido + metronidazol (1C). Las siguientes dosis deben ser ajustadas si fallo renal (Tabla 2).

Cefalosporina de 3^{era} o 4^{ta} generación (seleccionar una):

- Ceftriaxona: 1-2 g/EV/día (d). La infusión continua de 2 g/d es superior al bolo EV una vez al día (Gilbert 2010) por sobrepasar este la capacidad de unión a la proteína transportadora (M), aunque no todos (Roberts 2009) lo aceptan (B).

- Cefotaxima: 3-12 g/EV/d.

El empleo de la ceftriaxona es según la severidad de la sepsis por existir un aumento de la resistencia a la misma por abuso de su utilización (Cunha 2009); se sugiere si la gravedad de la paciente es importante considerar de inicio una Cefalosporina de 4^{ta} generación:

- Cefepime: 1-2 g /EV/8-12 h (Dosis máxima 6 g/d).

Aminoglucósidos. Si fallo renal ajustar dosis.

- Gentamicina.

Dosis Múltiples: dosis de carga 2 mg/kg/EV y seguir con 1,7 mg/kg/EV cada 8 horas. Diluir en 50-100 ml de solución salina y pasar en 30-40 minutos (Tabla 3).

*Dosis única: 5,1 (7 en críticos) mg/kg/EV/d (Tabla 4).

- Amikacina.

Se recomienda en las sepsis por gérmenes susceptibles o si resistencia a la gentamicina.

Dosis Múltiples: 7,5 mg/kg/EV cada 12 h. Diluir en 50-100 ml de solución salina y pasar en 30-40 minutos (Tabla 3).

*Dosis única: 15 mg/kg/EV/d (Tabla 4).

*El embarazo contraindica la dosis única de Aminoglucósidos.

Metronidazol: dosis de carga 15 mg/kg/EV y seguir con 7,5mg/kg/EV cada 6 h. No exceder 4 g en 24 horas (Tabla 2).

Si reacción secundaria a B-lactámico usar:

Ciprofloxacina: 400 mg/EV/8-12 h (1200 mg/d si Pseudomona aeruginosa) en 30-40 min. Si fallo renal ajustar dosis (Tabla 2).

Actuación con la gestante y el feto

Evidencias

La situación del feto está en dependencia de su viabilidad (Rigby 2010). Viabilidad, significa desde el punto de vista bioético, que el feto puede tener intereses que indiquen sea protegido, o favorecido por intervenciones obstétricas. El status dependiente del feto (no viabilidad fetal) según Chervenak (Rigby 2010), obliga a la madre a la adopción de riesgos razonables para la protección del mismo, pero no está obligada a la adopción de riesgos no razonables. En Estados Unidos de América consideran que a partir de una edad gestacional de 24-25 semanas el feto tiene status moral independiente (M).

Otros opinan que el feto nunca tiene status moral. Annas (Rigby 2010) argumenta que no hay justificación para considerar el tratamiento forzado de una embarazada porque el feto no tiene

status moral independiente y la autonomía materna debe prevalecer ante cualquier situación (M).

Estas Guías no pretenden abordar tan escabroso tema, pero lo cierto es que la materna crítica (más aún si el producto es viable) provoca una situación compleja y un dilema ético, pues tratamos a dos seres humanos. Por ello, es opinión de los autores que se adopten medidas con poco o ningún riesgo materno, que promuevan la protección e integridad de la vida fetal, pero de existir riesgo vital se debe dar prioridad a la madre, a pesar de un posible efecto deletéreo al producto. Ese es el criterio más aceptado (M).

La resucitación (Fernández-Pérez 2005, Rigby 2010) por tanto es dirigida a la madre, pues el bienestar fetal implica que la resucitación materna garantice una perfusión y oxigenación placentaria adecuada, con corrección de la acidosis, siendo necesaria una correcta valoración de los efectos de las drogas a usar y del momento del parto (A).

Recomendaciones

La conducta ante el embarazo en la POGES se decide por consenso, en condiciones normales de trabajo (1A), y en situación de urgencia, esta es definida por el obstetra actuante (1C).

Si el foco séptico es intrauterino y el feto no es viable, se debe valorar la evacuación del útero, por ser la evolución fatal para el producto, de persistir la gravidez (1A). El feto es más resistente a la endotoxemia que la madre (Norwitz 2010), quizás por lo inmaduro de la respuesta vasoactiva fetal, pero al final se impone la reducción del flujo útero-placentario y la pérdida del producto. Se aconseja actuar rápido después de una dosis inicial de antibióticos y la estabilización clínica de la paciente (1C). Pero si hay corioamnionitis con feto viable y la embarazada está estable, el uso de antibióticos y el parto oportuno (Fernández-Pérez 2005) es la conducta requerida, aceptándose la vía vaginal (Norwitz 2010), si el parto es inminente (1C).

El parto por cesárea (Norwitz 2010) se practica después de lograr la estabilidad materna, pues la reducción de la volemia (pérdida de sangre), ya comprometida, puede volver irreversible la descompensación hemodinámica; la cesárea se acepta que mejora la sobrevida fetal y disminuye los riesgos maternos, por la rápida remoción de la fuente séptica (1A).

La infección perineal (episiotomía o laceraciones) o de la herida quirúrgica (Cunningham 2001) tiene buena evolución, aunque la forma más grave (fascitis necrotizante) implica un tratamiento médico-quirúrgico agresivo (1A).

La histerectomía por sepsis (Cunningham 2001, Norwitz 2010) está indicada si hay infiltración inflamatoria y microabscesos miometriales, persistencia del deterioro clínico a pesar de la antibioticoterapia y evacuación uterina, infección de tejidos devitalizados, perforación uterina sobre todo si existiese lesión intestinal, corioamnionitis por gérmenes productores de gas y en casos de mionecrosis uterina por *Clostridium* o por *Streptococos B* hemolíticos del grupo A (1A).

La participación de los anexos uterinos en la sepsis grave puerperal es frecuente, por lo cual se sugiere al hacer la histerectomía valorar su remoción quirúrgica (1C). El tratamiento definitivo exige la búsqueda y eliminación de otros focos sépticos (colección pélvica, interasas, etc.) (1A).

Si la sepsis es extrauterina no siempre está indicada la interrupción de la gestación (Fernández-Pérez 2005, Norwitz 2010) (1C). El tratamiento es médico en casos clínicos, como sepsis renal, neumonía, etc.; y médico/quirúrgico en presencia de patologías como apendicitis, colecistitis, etc.; con valoración diaria del bienestar fetal y de la hemodinamia materna (1A). Pero si se presentase sepsis severa con hipotensión arterial y/o hipoperfusión tisular grave o choque séptico, que comprometa la situación del binomio madre/producto, se debe considerar la interrupción del embarazo (1A).

Fluidoterapia

Evidencias

El aporte de volumen (Beale 2004, Kumar 2009, Norwitz 2010, Marini 2010, Delaney 2011) es la piedra angular del tratamiento del choque séptico (A).

La POGES tiene aumentada la volemia por el embarazo, de existir PG/E asociada habrá contracción del espacio vascular, aunque el agua corporal total aumenta con incremento del espacio intersticial por mala distribución. El aporte de volumen debe tener en cuenta a órganos diana, como riñón y corazón, sin dejar de considerar el estado vascular periférico, pues el tono vascular no es igual en la paciente sólo séptica que cuando se sobreañade una PG/E (A).

La presión coloidosmótica plasmática (COP) en el embarazo (Moise 1986, Cunningham 2001, Fernández-Pérez 2005, Norwitz 2010) muestra reducción continua hasta un punto mínimo a las 34-36 semanas (menor aún en el puerperio) que se acentúa al asociarse una PG/E. El gradiente presión coloidosmótica plasmática / presión capilar pulmonar o presión en cuña (P_w), o sea, COP/P_w normal es ≥ 8 mmHg y si cae a ≤ 4 mmHg aumenta el riesgo de edema pulmonar (A).

En la fluidoterapia (Marini 2010, Kumar 2009, *The SAFE Study* 2004) son tres los elementos a considerar: tiempo, calidad y cantidad. Hasta el momento no hay superioridad entre coloides y cristaloides (M), aunque el volumen de distribución de los cristaloides es mayor (Kumar 2009, Marini 2010) lo cual puede resultar en más edemas (A).

La solución cristaloides (Kumar 2009, Hollenberg 2004), sugerida en estas GC es el cloro sodio 0,9% y de los coloides la albúmina al 4, 8 y 20% (M). La albúmina al 4 y 8% no existe en preparados comerciales, pero son de fácil elaboración en la farmacia del hospital.

El efecto expansor (ACCM-SCCM *Task Force* 1999) de la albúmina al 20% depende del líquido que movilice al espacio intravascular, y como existe trastorno de la permeabilidad vascular por

endotelitis, esta cantidad puede ser mucho menor y su efecto ser impredecible (A). Al asociar albúmina y cloro sodio 0,9% se logran menores concentraciones de albúmina y disminuye el uso de solución salina, la posibilidad de acidosis hiperclorémica y se mantiene el efecto expansor plasmático (A).

La solución salina hipertónica (Kumar 2009) no se recomienda en la resucitación del choque séptico (A).

Existen estudios (Delaney 2011, *American Thoracic Society* 2004) que asocian al uso de la albúmina una menor mortalidad en la sepsis grave (M). Los posibles mecanismos teóricos beneficiosos son la expansión de volumen intravascular, el transporte de moléculas biológicamente activas (drogas), el sostén de la COP, la acción sobre la permeabilidad de la membrana capilar, la inhibición de la agregación plaquetaria y la eliminación de radicales libres (A).

De los efectos adversos de los coloides (Marini 2010, Downar 2009), la albúmina puede producir hipervolemia con fallo ventricular izquierdo y reacción anafiláctica; mientras los almidones, dextranos y gelatinas se asocian además a daño renal y trastornos de la coagulación (A).

En fases iniciales la hipovolemia relativa (vasoplejía) obliga al tratamiento energético con líquidos (Kumar 2009, Marini 2010), para evitar o detener el sufrimiento de la microcirculación aumentando la volemia, gasto cardíaco (CO), transporte de oxígeno (DO_2) y extracción del oxígeno por los tejidos (EO_2) reduciendo la acidosis láctica; después la vasoplejía y la trasudación capilar (“leakage”) persistente puede hacer que el aporte agresivo de líquidos continúe y es frecuente obtener un balance hídrico positivo (A).

Un balance positivo acumulado por más de 4 días (Boyd 2011) se asocia a mayor mortalidad; salvo excepciones, la reposición del volumen inicial (Rivers 2001, Kumar 2009, Marini 2010) debe ser guiada por objetivos y energética (A).

Mientras más temprano es el aporte de líquidos (Kumar 2009) menor es el deterioro microcirculatorio y hemodinámico. La

rápida resucitación con volumen revela muchas veces una sepsis severa con hipovolemia, en casos de aparente choque séptico (A).

La valoración de la paciente hipervolémica y/o que debuta con un Dpa/Sdra es distinta. El manejo conservador de líquidos que logra un balance hídrico negativo (*NHLBI Network 2006, NHLBI Network [FACTT study] 2006*) impresiona mejorar el pronóstico, reducir la mortalidad y el número de días con ventilación mecánica (M).

Si se presentase hipoalbuminemia (Martin 2005) el uso combinado de albúmina y furosemida mejora la oxigenación por mecanismos no bien comprendidos (M).

El objetivo hemodinámico de la fluidoterapia (da Silva Ramos 2010) es restablecer la perfusión tisular, no alcanzar un valor fijo predeterminado, y su temprana optimización se relaciona con menor disfunción orgánica (A).

Al optimizar las presiones de llenado ventricular mejoran el CO y el DO_2 (da Silva Ramos 2010), aunque hay limitaciones para el uso de las presiones de llenado, como indicadores de la volemia entre otras: la disfunción diastólica, la adaptabilidad ventricular reducida, la hipertensión pulmonar previa, la elevada presión intrabdominal y la existencia de presiones ventilatorias elevadas. No obstante, la medición de la CVP es un parámetro muy empleado por ser de técnica fácil y rápida en cualquier medio (A).

En la mujer embarazada a término (Cunningham 2001, Norwitz 2010) ocurren cambios adaptativos hemodinámicos: aumentan la frecuencia cardíaca (HR), el volumen sistólico (SV) y el gasto cardíaco (CO); disminuyen la resistencia vascular sistémica (SVR), la resistencia vascular pulmonar (PVR), la presión coloidosmótica plasmática (COP) y el gradiente COP/Pw y no cambian la presión arterial media (MAP), la presión venosa central (CVP), la presión capilar pulmonar (Pw) y el índice de trabajo ventricular izquierdo [$LSWI$] lo que la diferencia de la no embarazada [Tabla 5] (A).

La sangre venosa mezclada se toma de la porción distal de un catéter situado en la arteria pulmonar y la saturación por

oxígeno de la hemoglobina, en la sangre venosa mezclada ($Hb_{vm}O_2$), representa la oxigenación de la sangre venosa de todo el organismo; mientras que la sangre venosa central procede de un catéter venoso situado generalmente en la vena cava superior, y la saturación por oxígeno de la hemoglobina ($Hb_{vc}O_2$) representa la oxihemoglobina de la sangre venosa procedente del cerebro y partes superiores del organismo (da Silva Ramos 2010). Los valores de $Hb_{vm}O_2$ y $Hb_{vc}O_2$ (da Silva Ramos 2010) se aceptan como equivalentes y, aunque hayan diferencias en sus valores absolutos, los cambios en ambos ocurren de forma paralela (A).

La $Hb_{vm}O_2$ y la $Hb_{vc}O_2$ dependen de las variables: gasto cardiaco (CO), hemoglobina (Hb), consumo de oxígeno (VO_2) y saturación por oxígeno de la hemoglobina en sangre arterial [Hb_aO_2] (ACCM-SCCM *Task Force* 1999, Hollenberg 2004), y reflejan (Hollenberg 2004 y 2007) el balance entre el DO_2 y VO_2 y pueden disminuir si cae el DO_2 (A).

El valor de la $Hb_{vm}O_2$ (Dellinger 2008) es entre un 5 y 7% más bajo que el de la $Hb_{vc}O_2$ (A). En situación de choque séptico (da Silva Ramos 2010), puede la $Hb_{vc}O_2$ ser mayor que la $Hb_{vm}O_2$ (8%) por la disminución del flujo renal y mesentérico, y el aumento subsecuente de la EO_2 (A).

El valor más aceptado de $Hb_{vm}O_2$ es $\geq 65\%$ y $Hb_{vc}O_2 \geq 70\%$ (Dellinger 2008) aunque en sépticos graves (ACCM-SCCM *Task Force* 1999, Hollenberg 2004 y 2007) puede ser mayor de 70 y 75% por mala distribución del flujo sanguíneo (A).

Un valor de $Hb_{vm}O_2$ o $Hb_{vc}O_2$ normal o alto no siempre indica una resucitación adecuada y debe ser valorado, según el cuadro clínico/hemodinámico de la paciente (A), pero si permanece bajo y los otros objetivos se han alcanzado, sugiere $\uparrow EO_2$ por resucitación inadecuada (Beale 2004, Hollenberg 2004) y hay que aumentar el DO_2 para evitar la forma citopática de la hipoxia (A).

La elevación del lactato sérico es índice de hipoperfusión tisular, incluso sin hipotensión arterial (hipoperfusión oculta). La concentración sérica del lactato (Jones 2010) aumenta de modo proporcional al déficit de la oxigenación tisular, y la

reducción del mismo indica restablecimiento del DO_2 y VO_2 con la resucitación (A). El no aclaramiento del lactato es un fuerte predictor independiente de mortalidad hospitalaria comparable a la $Hb_{vm}O_2$ o $Hb_{vc}O_2$ (M).

El aclaramiento del lactato ($C_{Lactato}$) se calcula según la siguiente fórmula:

$$C_{Lactato} = [(\text{lactato inicial} - \text{lactato tardío}) / \text{lactato inicial}] \times 100\%.$$

Lactato inicial es el determinado en sangre al inicio de la resucitación y lactato tardío el medido en no menos de 2 horas después del inicio de la resucitación. A mayor aclaramiento menor lactacidemia. El valor normal de lactato en sangre arterial oscila entre 2-2,5 mmol/l (según el laboratorio), pero el límite para iniciar la resucitación por objetivos hemodinámicos es de 4 mmol/l [36 mg/dl] (A).

Recomendaciones

Los objetivos a alcanzar de perfusión global (PG), regional (PR) y transporte de O_2 (DO_2) -con el tratamiento impuesto con todas las medidas propuestas-, en la sepsis grave (ACCM-SCCM Task Force 1999, Hollenberg 2004), aceptados por los autores son:

Clínicos

- Euvolemia [PG] (1A).
- Nivel vigil de conciencia [PG] (1A).
- Corrección de la distermia [PG] (1A).
- Llame capilar adecuado [PG] (1A).
- Diuresis $\geq 0,5$ ml/Kg/h (sin diuréticos) [PG] (1A).
- $MAP \geq 65$ mmHg [PG] (1C).

La MAP se prefiere a la presión arterial sistólica (SAP), por reflejar mejor la presión de perfusión orgánica, y debe estar entre 65 y 90 mmHg para garantizar una adecuada perfusión orgánica, pero varía según la enfermedad asociada (ejs. Enfermedad hipertensiva del embarazo) y valores de presión basal (1C).

No clínicos

- Presión parcial de oxígeno en sangre arterial (P_aO_2) > 60 mmHg [PG] (1A).
- $Hb_aO_2 \geq 90\%$ o $\geq 95\%$ si embarazo [PG] (1A).
- $Hb_{vm}O_2 \geq 65\%$ y/o $Hb_{vc}O_2 \geq 70\%$ [PG] (1A).
- Lactato sérico ≤ 36 mg/dl (4 mmol/l) o $C_{Lactato} \geq 10\%$ [PG] (1A).
- Pw entre 6–12 mmHg [PG] (1A).
- CVP de 8 a 12 mmHg/10-16 cmH₂O durante las primeras seis horas y luego mantener entre 4-8 mmHg/5-10 cmH₂O (1A). Si la adaptabilidad preexistente del ventrículo derecho está disminuida, hay ventilación mecánica, disfunción diastólica o aumento de la presión intraabdominal (si gestante considerar tamaño del útero), son necesarios valores superiores de CVP en 3-4 mmHg/4-5 cmH₂O, o sea de 12-16 mmHg/16-21cmH₂O [PG] (1B).
- CO adecuado a la situación de la paciente y fase del choque hasta lograr estabilidad clínica [PG] (1A).
- Frecuencia cardiaca fetal adecuada [PR] (1A).
- Equilibrio ácido-básico normal [PG] (1A).
- Hematócrito (Hto) y Hemoglobina (Hb). La hemoglobina crítica es aquel valor de Hb por debajo del cual se compromete el transporte de oxígeno, el cual es distinto en la embarazada, atendiendo al bienestar fetal y a la patología asociada. En la puérpera que no sangra, lo adecuado es mantener un Hto ≥ 30 Vol % en la fase aguda (primeras 6 h), y después una Hb entre 7 y 9 g/dl (\pm Hto 21-27 Vol %), en ausencia de enfermedad coronaria, hemorragia o acidosis láctica [DO_2] (1B). Pero de existir embarazo, en la fase aguda es adecuado mantener un Hto en 30 Vol% y después, algo superior, siempre valorando la cifra basal previa, la patología de base (anemia drepanocítica, fallo renal, etc.) y las complicaciones asociadas [DO_2] (1C). Ver los valores aceptados de Hto y Hb en el embarazo (Tabla 6).
- Evaluación de la perfusión regional: miocardio (alteraciones eléctricas, enzimas cardiacas, ecocardiografía); hígado

(ictericia, enzimas hepáticas, bilirrubina y albúmina séricas); riñón (oliguria, azoados en sangre); intestino (íleo, sangrado digestivo) y neurológico (conciencia) [1A].

Ahora bien (Kumar 2009), en ausencia de monitoreo invasivo o ecocardiográfico señala que los objetivos clínicos: color y temperatura de la piel, $HR \leq 100$ latidos/min, $SAP \geq 90$ mmHg, $MAP \geq 65$ mmHg y diuresis $\geq 0,5$ ml/kg/h permiten adecuar la resucitación inicial (PG).

Para alcanzar los anteriores objetivos, controlado o eliminado el foco séptico, o de modo simultáneo -según estado de la paciente con sepsis severa persistente o choque y/o ácido láctico ≥ 4 mmol/l (36 mg/dl) o $C_{Lactato} \leq 10\%$ -, aportar fluidos según el siguiente protocolo (Rivers 2001, Hollenberg 2004):

Iniciar la resucitación con la infusión de 500-1000 ml de Cloro Sodio 0,9% alternando con Albúmina Humana 4 u 8 % de 300- 500 ml cada 15-30 minutos (Dosis: 20-30 ml/kg en la primera hora). O sea, de 1500 a 2000 ml en la primera hora, y continuar con 500-1000 ml/h hasta una dosis total de 40 ml/kg o inferior, que alcance los objetivos propuestos. La Albúmina humana se calcula a razón de 0,5-1 g/kg/d (no más de 6 g/kg/d) (1C).

Se debe vigilar el aporte de volumen y constituyen límites de seguridad la aparición de signos clínicos de edema pulmonar y/o valores de CVP de 10-12 mmHg/13-16 cmH₂O, aunque, de ser necesario, podemos llegar hasta 14 mmHg/19 cmH₂O, bajo estrecha vigilancia (1C).

Aunque se considera una dosis total de infusión de volumen, este se aporta mientras se logre mejoría hemodinámica (1C). Si por el contrario, después de un aporte total de 40 ml/kg no se obtienen los objetivos programados y se mantiene baja la CVP, descartar otras causas (ejs. sangrado oculto activo), aunque también puede haber hipoperfusión y vasoplejía severa y necesitar un mayor aporte de volumen. Si hay elevación de las presiones de llenado ventricular con aumento del volumen telediastólico final ($\uparrow CVP$, $\uparrow Pw$), sin mejoría de la perfusión tisular, y la paciente continúa hipotensa, entonces valorar la existencia de depresión miocárdica y reducir el aporte de fluidos,

y dar el necesario volumen para lograr la euvolemia (1C) y usar aminas inopresoras o inotrópicas, asociadas o no a drogas vasopresoras, según después se expone (1A). Estas dosis de carga son independientes del posterior aporte hídrico (1C).

En situaciones específicas: embarazo en curso, insuficiencia cardiaca, hepática o renal, PG/E y Dpa/Sdra se debe adaptar e individualizar la fluidoterapia al estado de la paciente, pues quizás sea mejor un aporte conservador de líquidos, guiándonos por los signos clínicos y hemodinámicos (1C).

Si no hay respuesta al aporte de volumen, pensar entre otras, en las siguientes complicaciones: depresión miocárdica, insuficiencia suprarrenal, neumotórax, taponamiento cardiaco, presiones ventilatorias exageradas, etc. (1A).

Como índice del buen aporte de volumen vigilar la perfusión tisular por los elementos clínicos, la oxihemoglobina (en sangre venosa mezclada, central y periférica), el pH y la lactacidemia (1A) ; si no podemos dosificar ácido láctico, sirve el déficit de base (1C) y también el anión indeterminado (“GAP”) elevado lo sugiere en ausencia de otras causas (1C).

La conducta propuesta a seguir con el producto ya fue explicada, y aspectos como la ventilación y el uso de otros procedimientos terapéuticos se señalan más adelante.

Drogas vasoactivas

Evidencias

Por debajo de ciertos valores de MAP (Hollenberg 2004, Dellinger 2008) la autorregulación en determinados lechos vasculares puede perderse y la perfusión llega a ser dependiente, de modo lineal a la presión (A).

Las drogas vasoactivas logran su efecto al actuar sobre los distintos receptores, entre otras acciones (1A).

La dopamina (Dellinger 2008, Kumar 2009) actúa sobre los receptores D, B y α en forma dosis/dependiente, ella aumenta la presión arterial media y el gasto cardiaco por incremento del

volumen sistólico y la frecuencia cardiaca (inopresor); su efecto inotrópico es indirecto por la liberación de catecolaminas de sus depósitos miocárdicos y su efecto presor es más débil que el de la norepinefrina. La dopamina, aumenta la perfusión esplácnica y el flujo sanguíneo renal e incrementa la filtración glomerular y la excreción de sodio, pero no tiene efecto protector renal (Kumar 2009, Bellomo 2000); facilita la resolución del edema pulmonar y tiene efectos inmunológicos adversos (Dellinger 2008, Marini 2010, De Backer 2010) alterando la función del eje hipotálamo hipofisario, lo que resulta en una marcada reducción en los niveles de prolactina y hormona del crecimiento (A).

La norepinefrina [acción $B_1 > \alpha$] (Dellinger 2008, Kumar 2009), tiene un efecto presor mayor que la dopamina y aumenta la MAP por su acción vasoconstrictora primaria (vasopresor), y su acción inotrópica ocurre por estimulación directa de los B receptores adrenérgicos miocárdicos. La norepinefrina es más potente para revertir la hipotensión arterial que la dopamina (A), pero esta última es más útil si hay compromiso cardiaco, aunque es más taquicardizante y arritmogénica (A).

La dobutamina (acción beta [$B_1 > B_2$]) y la dopamina (Kumar 2009) son agentes inotrópicos positivos de elección en el apoyo a corto plazo de la insuficiencia cardiaca (A).

Entre la norepinefrina y la dopamina (Dellinger 2008, Kumar 2009) no hay claros indicios de superioridad, aunque algunos (De Backer 2010, Patel 2010) señalan una tendencia a menor mortalidad y arritmias con noradrenalina (M).

Ambas se usan como drogas de primera línea (M), previo aporte de volumen (A) y en ocasiones de modo simultáneo (aún cuando presiones adecuadas de llenado del corazón no han sido alcanzadas) si se presenta peligro para la vida, cuidando siempre de lograr al final, una adecuada repleción del espacio vascular (A).

Logrado esto, reducir y quizás suspender el uso simultáneo de aminos, pues la infusión de altas dosis de vasopresores a pacientes hipovolémicos (Beale 2004, Kumar 2009, Marini 2010) puede agravar la injuria orgánica isquémica (A).

Si después de cierta dosis (dopamina 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y norepinefrina 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) de la primera amina, no mejoran la tensión arterial ni los índices de perfusión, entonces añadir la otra (M). Si a pesar de ello, no mejoran las condiciones hemodinámicas y son necesarias dosis mayores, debemos considerar la existencia de un choque refractario (A).

Si después de cierta dosis/tiempo no mejora la $\text{Hb}_{\text{vm}}\text{O}_2$ o la $\text{Hb}_{\text{vc}}\text{O}_2$, el Hto es normal y existen elementos clínicos sugerentes de desfallecimiento miocárdico, es aconsejable realizar una ecocardiografía y si hay depresión de la contractilidad miocárdica es recomendable usar dobutamina, siempre asociada al vasopresor (A). De no disponer de ecocardiografía, los elementos clínicos (CVP alta, signos de edema pulmonar, hipoperfusión periférica, etc.) pueden soportar esta recomendación (A). Es preciso tener en cuenta que la paciente puede tener la CVP alta y ser mal interpretada como hipervolémica, siendo en realidad una consecuencia de la disfunción miocárdica (A).

Las pacientes con sepsis grave pueden estar hipovolémicas (hipovolemia relativa por vasoplejía) con aparente presión arterial normal, y tener significativa hipoperfusión tisular (hipoperfusión oculta), que se refleja por $\downarrow \text{Hb}_{\text{vm}}\text{O}_2$ o de la $\text{Hb}_{\text{vc}}\text{O}_2$ con \uparrow lactacidemia y/o $\downarrow C_{\text{lactato}}$; si se mal interpretan estos valores y se piensa en un desfallecimiento miocárdico como causa y se usa dobutamina, por su beta efecto habrá más vasodilatación periférica, en una paciente con un tono vasomotor ya comprometido por la sepsis, se incrementa, entonces, el conflicto continente/contenido con mayor hipovolemia (relativa), y no aumento o mayor reducción del gasto cardiaco por caída de la precarga (A). De no identificarse la hipovolemia relativa e insistir en mayores dosis de aminas, aumenta, por tanto el riesgo de efectos adversos (A).

Además, después de usar dobutamina la CVP (expresión de la volemia) cae con frecuencia y se requiere aportar volumen (A). Por ello, el aporte de dobutamina debe hacerse con adecuada MAP y después de aportar volumen y vasopresores, pues su uso

en pacientes con hipotensión persistente y taquicardia multifactorial (entre otras razones por la hipovolemia) puede provocar efectos deletéreos (A).

El levosimendan (Paw 2010) es otra droga que se debe considerar para combinar con vasopresores en la depresión cardíaca del choque séptico refractario. El exhibe efectos inotropos positivos al unirse a la troponina C en forma calcio dependiente y sensibilizar la respuesta de las miofibrillas al calcio (“Ca⁺ *sensitizing*”), facilitando la apertura de los canales de potasio ATP-dependiente, por lo que aumenta la contractilidad miocárdica, el gasto cardíaco y reduce la presiones de llene ventricular sin aumento del requerimiento de oxígeno, causando vasodilatación coronaria y sistémica de modo independiente a la acción de los receptores B adrenérgicos (A).

La combinación vasopresina y levosimendan más norepinefrina (Russell 2010) aumenta el gasto cardíaco, la perfusión orgánica y disminuye la resistencia vascular sistémica. Se aprecia un índice de trabajo del ventrículo izquierdo más alto, consistente con una mejor contractilidad, así como mejores índices de perfusión tisular (pH y Hb_{vm}O₂ o Hb_{vc}O₂) y aumento de la COP. Además el levosimendan reduce la presión arterial pulmonar (B).

El enoximone (Paw 2010) es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa III, que produce aumento del gasto cardíaco, reducción de la presión capilar pulmonar y de la resistencia vascular sistémica sin aumento significativo de la frecuencia cardíaca y del consumo de oxígeno miocárdico; tiene prolongada vida media y sus efectos hemodinámicos persisten de 8-10 horas después de su suspensión (A). Su empleo en el choque séptico severo con grave vasoplejía, debe ser asociado a vasopresores con estrecho monitoreo arterial invasivo, pues puede acentuar la hipotensión arterial (MB).

Otros inhibidores de la fosfodiesterasa (milrinona y amrinona) pueden ser alternativos a la dobutamina, pero en general son escasos los reportes (Beale 2004, Kumar 2009) con el uso de estas drogas en el choque séptico de la POGES (MB).

Los parámetros de una buena perfusión y oxigenación tisular (Guinn 2007) son la normalización de la $Hb_{vm}O_2$ o $Hb_{vc}O_2$, de la lactacidemia en sangre arterial y del equilibrio ácido-básico (A).

Lograr un nivel supranormal de DO_2 (Kumar 2009) no demuestra valor en el tratamiento del choque séptico (A).

La vasopresina (Angstwurm 2005) actúa sobre 5 tipos de receptores (3 de vasopresina [V_1 , V_2 , V_3], el P_2 purinérgico y el de oxitocina) y su nivel (Dellinger 2008, Kumar 2009, Marini 2010) está elevado en fase temprana de la sepsis para luego caer (A). Su deficiencia es común en fase tardía del choque séptico “déficit relativo de vasopresina” (A), por lo que su empleo puede ser efectivo en el choque persistente (B).

La vasopresina (Dellinger 2008) no debe usarse como único agente en lugar de las aminas presoras, sino asociada a ellas (A), y no a dosis mayores de 0,04 u/min (Dellinger 2008, Kumar 2009, Marini 2010, Angstwurm 2005), pues puede disminuir el gasto cardiaco cuando la función ventricular está comprometida por sepsis o disfunción previa con efecto catecolamina independiente (A).

Otros estudios (Russell 2008) señalan que las bajas dosis de vasopresina no reducen la mortalidad al compararla con la norepinefrina en pacientes con choque séptico (B); sin embargo, la asociación con esteroides (Russell 2009) se relaciona con una menor mortalidad y disfunción orgánica (M).

La epinefrina (acción α , B_1 y B_2) tiene potente acción vasopresora e inotrópica y no se emplea como primera opción (Dellinger 2008, Kumar 2009), pues puede generar importante taquicardia, isquemia tisular y disturbios metabólicos que se expresan por hipoperfusión esplácnica con hiperlactacidemia (A). Otros autores (Dellinger 2008) la sugieren como primer agente alternativo en el choque séptico, cuando hay pobre respuesta de la presión arterial a la norepinefrina o a la dopamina (B) y otros la consideran la última opción (MB).

La fenilefrina (acción α) con poco o ningún efecto inotrópico (Dellinger 2008, Kumar 2009), tiende a causar bradicardia (por activación del reflejo vagal) y es útil si se presentase taquicardia

severa o taquiarritmia. Su uso reduce el volumen sistólico y por ende el gasto cardiaco y tiende a producir complicaciones isquémicas (A), pero asociada a bajas dosis de dopamina o dobutamina incrementa la MAP y el índice cardiaco sin cambios en la frecuencia cardiaca (M).

La selección de la amina o su asociación (Kumar 2009) se basa en la valoración del paciente, el efecto cardiovascular que se espera del agente vasoactivo, según la distribución del receptor y su acción a veces dosis/dependiente, así como en la experiencia del médico (A).

Recomendaciones

Criterios para la indicación de aminas en la sepsis grave:

- Si hay depresión cardiaca asociada (1A).
- Por el empleo de ventilación mecánica con altas presiones ventilatorias y desarrollo de elevadas presiones intratorácicas (1A).
- En el choque séptico (1A).

Algoritmo propuesto en el uso de aminas (Figura 1). Amina inicial: Norepinefrina o Dopamina (1B). No esperar al ingreso en la UCI para administrar las aminas (1C). La dosis es de acuerdo con la respuesta y a la menor dosis posible (1A).

Rangos habituales aceptados:

Norepinefrina: 0,01-3,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (dosis/valorar: 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Efecto mixto (α y B): 0,01-0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y α efecto: > 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Dopamina: 1-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (dosis/valorar: 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Efecto dopaminérgico: 1-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; B efecto: 2,5-6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y α efecto: > 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Modo de empleo de las aminas:

Usar de inicio dopamina o norepinefrina (1B).

Hay insuficientes datos para definir objetivos seguros para tratar el choque séptico después de la resucitación inicial, pero los sugeridos son confiables y aceptados por la mayoría de los autores (1B).

Si después de cierta dosis de la amina inicial (dosis/valorar) no se alcanzan los objetivos propuestos, entonces se añade y/o sustituye por la otra (1C).

Más, si después de cierta dosis/tiempo la $Hb_{vm}O_2$ es $< 65\%$ o la $Hb_{vc}O_2 < 70\%$ y/o \uparrow lactacidemia o $\downarrow C_{Lactato}$ con normal o elevada CVP y Hto adecuado con elementos clínicos, de sospecha de depresión miocárdica, realizar ecocardiografía y si hubiese trastorno de la contractilidad miocárdica se recomienda usar:

Dobutamina: 1-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (1B). Acción B efectora siempre.

De no existir la posibilidad de realizar ecocardiografía, ni mediciones de gases o lactato en sangre, y el aporte de volumen es clínicamente adecuado con valores normales o altos de CVP y Hto adecuado. Si en tal situación la paciente persiste con hipotensión arterial e hipoperfusión periférica, - que se valoran como elementos clínicos de depresión miocárdica -, se debe asociar no obstante, un agente inotrópico al vasopresor o vasopresores utilizados (dobutamina + norepinefrina y/o dopamina) hasta obtener los objetivos propuestos. A estas alturas es adecuado el monitoreo hemodinámico invasivo de la paciente (1C).

El gasto cardiaco a lograr es propio de cada paciente. El gasto adecuado se evalúa por los elementos clínicos, hemodinámicos e imagenológicos (1A).

Lo frecuente es que el gasto cardiaco, en la fase hiperdinámica del choque séptico, sea alto o normal. De ser bajo, descartar otra causa (hipovolemia, miocarditis, aumento de la presión intratorácica media, etc.) y tratarla (1A). En fase tardía, su valor debe ser normal o bajo (1A).

Un gasto cardiaco alto, como objetivo hemodinámico para alcanzar niveles supranormales de oxígeno, no es adecuado (1A).

La dopamina a baja dosis no tiene efecto protector renal (1A).

Si con 3 aminas no existe mejoría hemodinámica sustituir una amina presora (dopamina o norepinefrina) por: Vasopresina (2B): 0.01-0.04 u/min; o Epinefrina (2B) acción según dosis: B efecto $< 0,03 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, efecto mixto 0,03-0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y α efecto $> 0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; o Fenilefrina (2B): 0.5-8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (si

taquicardia severa o taquiarritmia). Con todas usar la menor dosis posible por sus efectos secundarios.

De persistir el choque y considerarse que la depresión cardíaca es importante, puede sustituirse la dobutamina por levosimendan o enoximone, asociado a vasopresores, a dosis, según se verifique el efecto propuesto.

Levosimendan (2C): dosis inicial de 6-12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 10 min (puede producir hipotensión, taquicardia y riesgo de arritmias) seguida por una infusión continua de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 24 horas más.

Enoximone (2C): dosis inicial de 0.5-1.0 $\text{mg}/\text{kg}/\text{EV}$ (puede omitirse por causar hipotensión arterial), y seguir con infusión continua de 5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ajustando el ritmo de infusión, según sea la respuesta hemodinámica, la dosis total no debe ser mayor de 24 $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$.

En casos críticos es posible la asociación de 3 o más agentes vasoactivos, valorando el mecanismo de acción que permita el mejor efecto aditivo o sinérgico, obviar el efecto antagonístico y evitar el “caos” farmacológico (1A).

La epinefrina, vasopresina y fenilefrina no deben usarse como aminas iniciales en el choque séptico (1C); la fenilefrina se debe asociar a una droga inotrópica (1A) y la vasopresina se usa asociada a otra amina presora y no de forma aislada (1A).

Una vez alcanzados los objetivos propuestos se procede a la retirada del vasopresor de modo progresivo, y según tolerancia clínica (1C).

Hipoxemia

Evidencias

El embarazo incrementa el espectro de causas del Dpa/Sdra y complica el manejo de este síndrome (A).

Como respuesta adaptativa del sistema respiratorio al embarazo la capacidad pulmonar total disminuye un 4-5% y la capacidad funcional residual (CFR) un 20% por reducción tanto del volumen de reserva espiratoria como del volumen residual

(A). La *compliance* o adaptabilidad (C_I) pulmonar permanece sin cambios durante el embarazo, la *compliance* torácica y total están disminuidas (A). La fracción de corto-circuito intrapulmonar se eleva (A). El consumo de O_2 (VO_2) se eleva un 20% por aumento de las necesidades metabólicas materno-fetales (A). La \downarrow CFR y el \uparrow VO_2 disminuyen su reserva en la gestante y aumentan el riesgo de hipoxia materno-fetal por hipoventilación u apnea (Fujitani 2005, Yeomans 2005, Norwitz 2010, Cunningham 2001) (A).

Una \downarrow EO_2 (Brealey 2002), por trastornos en su utilización celular en el choque séptico, es consecuencia de la disfunción mitocondrial (hipoxia citopática), causa de disfunción multiorgánica progresiva y para prevenirla es esencial un adecuado DO_2 a los tejidos periféricos, aunque una vez establecida puede ocurrir aún con \uparrow DO_2 (choque refractario) (A).

El aumento del agua pulmonar extravascular (edema) afecta la hematosi (Martin 2005, NHLBI Network 2006, NHLBI Network [FACTT study] 2006, Sakka 2002), y la reducción de la presión capilar pulmonar, por restricción de líquidos, mientras no comprometa el gasto cardiaco facilita la reducción de la presión en cuña, el aumento del transporte de oxígeno y la disminución de la presión positiva al final de la espiración (*Peep*); en tanto el incremento de la presión coloidosmótica plasmática, por el aporte de coloides, promueve el regreso del líquido de edema del espacio alveolar, aunque no existen estudios definitivos (M).

La ventilación protectora (Dellinger 2008, Amato 1998, Brower 2000, Villar 2006, Girard 2007) eleva menos la presión intratorácica media y resulta en mejor pronóstico y menos complicaciones ventilatorias en el Sdra severo de la población adulta (A).

No se ha demostrado superioridad de un modo ventilatorio (presión control, volumen control, alta frecuencia, etc.) en relación con otro, si tiene como base los mismos principios de la ventilación protectora (Dellinger 2008) y, al aplicarlos, se evalúan los elementos causales y fisiopatológicos de la enfermedad que motiva la ventilación (A).

La selección del volumen corriente [Vc] (Dellinger 2008) en el paciente con Sdra (aplicable a la paciente obstétrica), requiere la valoración de la presión meseta alcanzada, de la *Peep* seleccionada, del grado de elasticidad del compartimiento tóracoabdominal y del nivel de esfuerzo inspiratorio, todos modificados por el aumento de la presión intrabdominal en el embarazo (A).

Al comparar la mortalidad cuando se recurre a altos o bajos valores de *Peep*, los resultados de distintos estudios (Brower 2004, Mercat 2008, Meade 2008) no muestran diferencia significativa (B). El uso de altos valores de *Peep* (Briel 2010) en el Dpa no es aconsejable (A).

La posibilidad de titular la *Peep* limitando la sobredistensión alveolar (Gattinoni 2008) es sugerente, pues aunque la oxigenación y el reclutamiento están asociados con frecuencia, la oxigenación está influida por otros factores (ej. hemodinamia) y es un mal sustituto para valorar el reclutamiento (M). Limitar la sobredistensión alveolar (Brower 2000) es un importante objetivo al prefijar los parámetros ventilatorios y resulta de un acercamiento más individual al paciente (B).

Algunos autores (Brower 2004, Mercat 2008) titulan la *Peep* valorando la presión meseta de modo indiferente a su efecto sobre la oxigenación, en contraste con la evaluación de los pares F_iO_2/P_aO_2 de otros estudios. La *Peep* óptima (Gattinoni 2008) permanece sin conocerse, pero estudios realizados en animales plantean que los valores entre 10-15 cmH₂O (7-11 mmHg) podrían prevenir la injuria pulmonar por ventilación mecánica (M).

La estrategia ventilatoria (Meade 2008) que combina un bajo volumen corriente con prevención del atelectrauma resulta la ideal en la ventilación protectora (M).

La ventilación generadora de altos niveles de presión intratorácica produce injuria pulmonar, cardiaca, renal, cerebral y en el embarazo (Cunningham 2001) reduce el flujo sanguíneo útero- placentario (A). En el embarazo normal el crecimiento uterino aumenta la presión intraabdominal y, al elevar los

diafragmas, disminuye la C_L torácica y total (mayor rigidez torácica), al aparecer edema y reducir la C_L pulmonar, la ventilación eleva aún más la presión intratorácica media y los valores moderados de *Peep* pueden comprometer la hemodinamia (A).

En la embarazada (Cunningham 2001) el parto no mejora la oxigenación materna y esto sustenta mantener la gestación con feto viable, pero si no hay viabilidad fetal, la hipervolemia y otros cambios adaptativos al embarazo comprometen la oxigenación y facilitan otras complicaciones, por lo que debe valorarse su interrupción (B).

Estudios realizados en la población adulta (no obstétrica) no se ponen de acuerdo al definir la hipoxemia severa con necesidad de maniobras de rescate o refractaria. El *LOV study* (Meade 2008), la considera como una P_aO_2 menor de 60 mmHg ventilando el paciente con una F_iO_2 de 1,0, al menos por una hora (M); mientras que, en el *EXPRESS study* (Mercat 2008), se delimita como una P_aO_2 menor de 55 mmHg o una Hb_aO_2 menor de 88% en un paciente que ventila con una F_iO_2 de 0,8 o mayor por una hora (M). Lo cierto es que no hay estudios al respecto en la población obstétrica, donde ocurren cambios adaptativos por el embarazo; por ello, los autores deciden aceptar como hipoxemia refractaria el criterio del *LOV study* (Meade 2008) en esta Guía Clínica.

Se debe ser cauto con el uso de la *Peep* en la embarazada (Graves 2002) y se sugieren valores (Cunningham 2001, Norwitz 2010) en un rango entre 5-15 mmHg/7-20 cmH₂O (A). Los autores prefieren en la embarazada intentar no sobrepasar los 9 mmHg /12 cmH₂O (B), aunque el mejor nivel de *Peep* es de valoración individual (A). El empleo de *Peep* en la embarazada obliga al cateterismo de la arteria pulmonar, para efectuar un mejor monitoreo hemodinámico (A).

La ventilación prona (Gattinoni 2001; Taccone 2009), la hipercapnia permisiva (Girard 2007, Costello 2009) y las maniobras de reclutamiento (Girard 2007, Amato 1998) pueden ser de valor en el tratamiento de la hipoxemia refractaria en la

población adulta no obstétrica (M), pero están contraindicadas en la mujer embarazada (A).

Los ensayos diarios de respiración espontánea (Girard 2007, Dellinger 2008, Lovesio 2001) reducen la duración de la ventilación mecánica (A). El empleo de sedantes en bolos EV o infusión continua es por niveles de prefijación de dosis por escalas, con interrupción o reducción de los mismos a diario, y se debe permitir despertar a la paciente y controlar la ventilación por sí misma por períodos de tiempo progresivos (A). El riesgo de debilidad muscular prolongada se reduce por el empleo discontinuo o el no uso de los bloqueadores neuromusculares (A).

Recomendaciones

La ventilación mecánica debe iniciarse temprano. Garantizar la oxigenación tisular es un pilar terapéutico y, para ello, se debe lograr estabilizar la $Hb_{vm}O_2$ o $Hb_{vc}O_2$, el CO, la Hb y el equilibrio ácido básico (1A).

Se recomienda una estrategia conservadora de aporte de líquidos si existe Dpa/Sdra asociado a la sepsis sin hipoperfusión tisular (1C). Si existiese choque séptico, es necesario un mayor ingreso de volumen y un monitoreo estrecho y las decisiones terapéuticas, quizás, dependan de mediciones hemodinámicas invasivas. Colocar un catéter en arteria pulmonar en la embarazada es una recomendación 2B y en la puerpera 1C.

Los objetivos a conseguir (Girard 2007, Cunningham 2001, Norwitz 2010, Marini 2010) con la ventilación mecánica son:

- Una $Hb_aO_2 \geq 90\%$ o $\geq 95\%$ [mujer embarazada] (1A).
- Una $Hb_pO_2 \geq 88 - 90\%$ o $\geq 95\%$ [mujer embarazada] (1A).
- Una $P_aO_2 > 60$ mmHg (1A).
- Una presión parcial de CO_2 en sangre arterial (P_aCO_2) entre 35-45 mmHg. Si existe embarazo, evitar que sea menor a 30 mmHg, pues cifras inferiores disminuyen la perfusión placentaria (1A).

En la POGES con hipoxemia ligera, con posibilidad de responder a bajos niveles de presión (no broncoespasmo, no deficiencia

cardiaca, etc.) y se espera una recuperación rápida, la ventilación no invasiva (VNI) con máscara de inicio –si no está contraindicada- puede ser útil si se manifiesta la hemodinamia estable y la paciente muestra buen nivel de conciencia, previa colocación de sonda nasogástrica, pues la embarazada se considera de “estómago ocupado”. Después se debe continuar con estrecha vigilancia por posible intubación endotraqueal. Si existe embarazo, es una recomendación 2B y en la puérpera 1C.

Se recomienda aplicar ventilación protectora [Protocolo ARDS Network 2000] (1B):

Elevar la cabecera de la cama de 30° a 45°, de no estar contraindicado (1C).

Calcular el Vc a 6 ml/kg de peso corporal predictivo (1A) y disminuir si es necesario hasta 4 ml/kg (2C) hasta lograr una presión meseta inferior o igual a 30 cmH₂O (1C). Considerar la posibilidad de hipoventilación de existir embarazo, por aumento de la presión intraabdominal y la elevación de los diafragmas.

Mantener una presión meseta igual o inferior a 30 cmH₂O (1C). La *compliance* torácica y total disminuyen en el embarazo y con un Vc inferior se puede alcanzar un valor superior de presión meseta y al tratar de optimizarla hipoventilar a la paciente.

Mantener la frecuencia respiratoria según pH arterial y fijarla según respuesta, a no más de 35 respiraciones/min para controlar la P_aCO₂ y lograr un pH arterial de 7.30 a 7.45 (1A). Si hay embarazo, evitar una P_aCO₂ inferior a 30 mmHg (1A).

Mantener el flujo inspiratorio según la relación inspiración (I) / espiración (E) y ajustarlo para lograr una I/E de 1:1 a 1:3 (1A).

No emplear niveles altos de *Peep* en el Dpa (1C) y evitar usar más de 9 mmHg/12 cmH₂O en la embarazada (1C). Sólo en situaciones extremas se puede superar este valor (2C). Con cualquier valor de *Peep* en la embarazada, se debe recurrir al monitoreo cardiaco fetal continuo y al monitoreo hemodinámico materno, con el auxilio del cateterismo arterial pulmonar (1A).

Se recomienda una apropiada combinación de F_iO₂ y *Peep* para alcanzar la mejor oxigenación, sea protocolizada por pares de valores (1B), o prefijando la *Peep* al valor más alto compatible con

una presión meseta de 28 a 30 cmH₂O y un Vc ≤ 6 ml/kg de peso predictivo (1B) y entonces, seleccionar la *Peep* según la oxigenación obtenida y la respuesta hemodinámica (1B).

Pares de Valores FiO₂ / *Peep*.

FiO ₂	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
<i>Peep</i>	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20-24

Si es un embarazo con feto viable y el Dpa/Sdra no se manifiesta en modo severo, no se debe interrumpir la gestación (1C); pero si hubiera hipoxemia refractaria (con o sin viabilidad fetal), se puede considerar la posible interacción de la gestación e hipoxemia, de modo perjudicial sobre la madre y valorar su interrupción (2C).

En tanto, si existiese hipoxemia refractaria, se impone valorar la hipercapnia permisiva, las maniobras de reclutamiento y la ventilación prona, no en la embarazada (1A), y sí en la puérpera complicada, según se manifieste su tolerancia y posibilidades y así evitar las concentraciones perjudiciales de oxígeno (2B).

En la puérpera no usar hipercapnia permisiva, de existir acidosis metabólica o hipertensión endocraneana, y considerar su empleo si valor de pH > 7,20 (1A). Si hipercapnia (frecuente con ventilación protectora) y pH en sangre arterial < 7,20; primero modificar los parámetros ventilatorios: frecuencia respiratoria, relación I/E, etc. (1A) y, si no resuelve, aportar bicarbonato de sodio parenteral, como segunda opción (1C), pero evitar la alcalosis metabólica, pues esta disminuye la extracción del oxígeno por los tejidos periféricos, con aumento de la hipoxia tisular (1A).

Administrar los sedantes en bolos endovenosos intermitentes y/o en infusión continua a la menor dosis/efecto y el menor tiempo posible, guiados por protocolos de sedación (1A); se debe permitir despertar a la paciente, a diario, con frecuencia progresiva y controlar su ventilación según tolerancia (1A).

Evitar el empleo de bloqueadores neuromusculares y, de ser necesario, usarlo el menor tiempo, de forma intermitente (1A).

Proceder al destete (“weaning”) de la ventilación, según los protocolos establecidos al efecto, con ensayos de respiración espontánea en la puérpera (1A). En cuanto a la gestante, proceder igual, pero considerar los cambios fisiológicos propios del embarazo (1A).

Dosis de los sedantes y bloqueadores neuromusculares sugeridos (Lovesio 2001):

Midazolam. Dosis intermitente de 0,02-0,1 mg/kg/EV o en infusión continua con dosis inicial de 0,02-0,2 mg/kg y seguir a razón de 0,02-0,1 mg/kg/h.

Propofol. Como sedante para pacientes ventilados se emplea en infusión continua a dosis inicial de 0,005-0,01 mg/kg y seguir con 0,25-3,0 mg/kg/h (hasta 4,0 mg/kg/h).

Bromuro de Pancuronio. Dosis inicial de 0,06-0,15 mg/kg/EV y seguir a 0,01-0,05 mg/kg/EV cada hora según respuesta.

Trastornos de la sangre

Evidencias

La anemia (Zimmerman 2004, Russell 2006) en pacientes sépticos críticos es común. Las causas son múltiples: pérdidas (flebotomías, hemorragias, etc.); aumento en la destrucción (CID); depresión medular; déficit nutricional; inhibición de la producción inducida por hipoxia de la eritropoyetina por citoquinas y mala utilización del hierro (A).

En la puérpera que se encuentra en choque séptico (Hébert 2007), en las primeras 6 h (fase aguda) se acepta un alto umbral de la hemoglobina, para transfundir (80 a 100 g/dl). Sobre todo si hay evidencia de $\downarrow DO_2$ después del aporte de volumen (A).

En el paciente con estado séptico grave (Rivers 2001, Hébert 2007, Dellinger 2008), lo que también es aplicable a la puérpera en fase posaguda, se aceptan valores de Hb de 7-9 g/dl y un umbral de transfusión de 7 g/dl se considera adecuado, pues la reducción de la viscosidad de la sangre disminuye la poscarga e incrementa asimismo el retorno venoso y el gasto cardiaco. En tanto una sangre espesa afecta la microcirculación y facilita el

estasis y la agregación plaquetaria (A). En la embarazada se recomienda mantener en ambas fases una Hb de 10g/dl o algo superior, al considerar el bienestar fetal (A).

Según Lorente (Hajjar 2007) en pacientes con sepsis severa y un VO_2 dependiente de un anormal DO_2 la dobutamina aumentó ambos (DO_2 y VO_2), mientras que la transfusión de glóbulos aumentaba el DO_2 pero no cambió el VO_2 de forma significativa y no se sabe si podría mejorar la microcirculación tisular (B). La transfusión de glóbulos aumenta el DO_2 (si anemia previa y gasto cardíaco adecuado), pero no su consumo (A).

No ha demostrado valor (Zimmerman 2004, Dellinger 2008) el uso de eritropoyetina en la anemia por sepsis (A).

Las alteraciones de la coagulación en la sepsis (Mateo Arranz 2003) se relacionan con el factor causal (virulencia del germen); el factor huésped (estado inmunológico, enfermedades crónicas, etc.) y la existencia de disfunción hepática (por trastornos de la síntesis de los factores I y V más los vitamina K dependientes [II, VII, IX y X]) añadidos a: trastornos cuanti-cualitativos plaquetarios, inhibición de la fibrinólisis, disminución de los niveles de antitrombina III y de la proteína C activada, mayor acción trombínica y activación de los factores V y VIII (A).

Los cambios adaptativos de la hemostasis en el embarazo (Fernández Pérez 2005, Hossain 2010, Dizon-Townson 2010) son:

Los factores I, V, VII, VIII, IX, X, XII elevan sus niveles circulantes y existe una verdadera coagulación intravascular diseminada crónica (CID), de bajo grado, que resulta en el depósito de fibrina en la capa interna elástica y en las células musculares lisas de las arterias espirales del lecho placentario. Los marcadores séricos de hipercoagulabilidad en el embarazo normal se elevan: D-dímero, complejos trombina-antitrombina (TAT), fragmentos de protombina 1 + 2 (F1+2).

La actividad fibrinolítica está disminuida, pues se elevan los niveles de los inhibidores del activador plasminógeno I (PAI-1), producido por el hígado y el endotelio y II (PAI-2) por la placenta, en el embarazo.

Los niveles de antitrombina 3 (AT-3), proteína C activada (PCA) y del inhibidor de la proteasa dependiente de la proteína Z (ZPI) casi no se afectan.

Hay un descenso de la actividad anticoagulante en especial de la proteína S (libre y circulante) y el 40 % de las mujeres pueden desarrollar una resistencia adquirida a la proteína C (por aumento de la actividad del factor VIII, reducción en la actividad de la proteína S u otro mecanismo no identificado).

La plasmina está directa e indirectamente inhibida por el α 2 inhibidor de la plasmina y por el inhibidor de la fibrinólisis por trombina activable (TAFI) que se elevan en el 3er trimestre.

Estos cambios de la hemostasis en el embarazo contribuyen a la CID y al Sdmo/Fmo (A).

En la gestación normal hay cambios en la hemostasis que favorecen la trombosis (Dizon – Townson 2010) y, en teoría, protegen de la hemorragia durante el parto. Este estado de cosas es un terreno abonado para el desarrollo de CID y si el contenido uterino, rico en factor tisular, se pone en contacto con la sangre materna, si existiese sepsis asociada, la posibilidad de coagulopatía es mayor, por la acción directa de los gérmenes sobre el endotelio vascular, así como por las toxinas liberadas (A).

No se debe usar plasma fresco congelado (Zimmerman 2004, Dellinger 2008) para corregir alteraciones de la coagulación, en ausencia de hemorragias, cirugía o proceder invasivo, y no usarlo como parte del tratamiento volumétrico (A).

El riesgo de Dpa/Sdra (TRALI) descrito por Popovsky, en 1983 (Looney 2004), es mayor al usar plasma fresco congelado o concentrado de plaquetas, que concentrados de glóbulos. La transfusión de sangre depletada de leucocitos disminuye este riesgo y la transfusión de plaquetas no aumenta la posibilidad de muerte (M).

La terapéutica con componentes sanguíneos pretende reponer plaquetas o factores de la coagulación (A). El uso de Factor VII activado recombinante se reporta (Germain 2006) en el tratamiento de la CID de la paciente obstétrica (B); mientras que

el uso de Antitrombina III no ha demostrado en la población no obstétrica con sepsis grave y coagulopatía efecto sobre la mortalidad (A).

Recomendaciones

En la puérpera séptica grave, aceptar un umbral de Hb de 80 a 100g/dl (Hto \pm 24-30 Vol%), para transfundir en la fase aguda y, después de estabilizada, mantener una Hb entre 7 y 9 g/dl (Hto \pm 21-27 Vol%) en ausencia de isquemia miocárdica, hipoxemia severa, hemorragia aguda, cardiopatía cianótica o acidosis láctica (1A).

Si hubiese embarazo (Tabla 6), en fase aguda mantener Hto en 30 Vol% y después una Hb entre 10 y 11 g/dl (\pm Hto 30-33 Vol%) según cifras basales (1A), que pueden ser menores por patología de base (anemia drepanocítica, fallo renal, etc.) (1C).

Usar plasma fresco congelado si se sospecha coagulopatía y por coagulograma se presume el déficit de factores de la coagulación: Tiempo de protombina, Relación normalizada internacional [INR] o Tiempo parcial de tromboplastina alterados y presencia de hemorragias, necesidad de una intervención quirúrgica o de realizar un proceder invasivo (1A), y no usarlo como parte del tratamiento volumétrico (2C).

Prevenir y/o tratar los factores de riesgo y el tratamiento temprano y radical de la causa, constituyen la piedra angular de la terapéutica de los trastornos de la coagulación (1A).

El uso de los componentes sanguíneos no está exento de riesgo por lo cual se impone su valoración adecuada (1A).

Breve caracterización de los componentes sanguíneos más usados (Sociedad española de transfusión sanguínea 2003; American National Red Cross 2007) en la sepsis grave.

a. Concentrado de glóbulos rojos

Presentación: paquetes de glóbulos rojos, leucocitos reducido, obtenidos por aféresis, deglicerolizados, irradiados y lavados.

Indicación: necesidad de una mayor capacidad de transporte de oxígeno o anemia crónica de base.

Volumen: 200-300 ml.

Dosis: según situación de la paciente. Una unidad aumenta la Hb 1 g/dl y el Hto en 3%.

Precaución: transfundir en 60-120 min (nunca más de 6 h), si no hay disfunción cardíaca o renal, e iniciar la transfusión en los primeros 30 min, después de retirada la unidad del refrigerador.

b. Plasma fresco congelado

Indicaciones: déficit clínico o por laboratorio de factores de la coagulación, transfusiones masivas, en la plasmaféresis y para revertir el efecto de dicumarínicos.

Volumen: 200-300 ml (si proviene de una donación de sangre total).

Dosis: 10 a 20 ml/kg (aumenta 20-30% el nivel de los factores de la coagulación).

Precaución: transfundir en 20-30 min (nunca más de 2 horas) si no hay disfunción cardíaca o renal, para evitar pérdidas de factores lábiles de la coagulación.

c. Crioprecipitado o Globulina antihemofílica humana

Indicaciones: sangramiento asociado a déficit de fibrinógeno o factor VIII, Hemofilia A y enfermedad de von Willebrand.

Volumen: cada unidad tiene de 15 a 20 ml y contiene como mínimo Factor VIII: 80 UI, Fibrinógeno: 150 mg y además Factor von Willebrand, Factor XIII y Fibrinonectina.

Dosis: 1 u/7-10 kg y seguir según control clínico. La dosis de 1u/10 kg eleva el fibrinógeno plasmático aproximadamente 50 mg/dl.

Precaución: Transfundir en 10-20 min (no más de 2 horas) si no hay disfunción cardíaca o renal. Recordar que el nivel hemostático del fibrinógeno es de 100 mg/dl.

d. Concentrado de plaquetas

Presentación: pool de plaquetas prealmacenadas, irradiadas, obtenidas por aféresis irradiadas, leucocitos reducida, obtenidas

por aféresis leucocitos reducida y obtenidas por aféresis leucocitos reducida irradiadas.

Indicaciones: la indicación del concentrado de plaquetas en la POGES depende de la clínica y del recuento plaquetario; con valores $\geq 50 \times 10^9/l$ es frecuente que la paciente no sangre y se transfunde sólo por la realización de algún proceder invasivo o cirugía. Con cifras entre 10 y $30 \times 10^9/l$ la infusión de plaquetas es por el riesgo de un sangrado significativo (anticoagulación, etc.), y la hemorragia espontánea puede ocurrir con recuento $< 20 \times 10^9/l$. Si el conteo plaquetario es inferior a $10 \times 10^9/l$ (otros señalan $< 5 \times 10^9/l$), aunque no sangren se requiere transfusión de plaquetas (1A).

Volumen: 1 u contiene 50 ml de plasma y una cantidad $\geq 5,5 \times 10^9$ plaquetas (obtenidas de sangre total).

Dosis: 1 u/10 Kg de peso (aumenta el recuento plaquetario en $30-50 \times 10^9/l$).

Respuesta:

Hacer conteo plaquetario entre 10 y 60 min, después de finalizada la transfusión, para valorar respuesta.

Valorar respuesta por el cálculo del incremento corregido del recuento (ICR) = (Rec. post-transf. - Rec. pre-transf. $\times 10^9/l$) \times Superficie corporal (m^2)/Plaquetas transfundidas ($\times 10^9$).

(Leyenda: Rec. = recuento; pre y post-transf. = pre y post - transfusional).

Si a la hora después $ICR < 7,5 \times 10^9$ o a las 18 horas $ICR < 4,5 \times 10^9$ se considerará a la paciente refractaria a la transfusión de plaquetas.

Reacciones adversas transfusionales agudas:

- Reacción hemolítica.
- Reacción febril no hemolítica.
- TRALI.
- Reacción alérgica.
- Reacción anafiláctica.
- Sepsis bacteriana.
- Hipervolemia.

Si coagulopatía lo ideal es dosificar los factores de la coagulación y reponer según déficit (1A).

En la POGES complicada con trastornos de la coagulación los elementos terapéuticos fundamentales son el control o eliminación del foco, la antibioticoterapia de amplio espectro y la reposición de componentes sanguíneos; el resto del tratamiento depende de las complicaciones asociadas y su severidad (1A).

Trombosis venosa profunda

Evidencias

En la embarazada (Dizon-Townson 2010) coexisten estasis venoso, hipercoagulabilidad y daño vascular (Tríada de Virchow), tríada con importante riesgo de enfermedad tromboembólica (A).

La trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar son 5 veces más frecuentes durante e inmediatamente después del embarazo (Yeomans 2005) y la sepsis (Russell 2006) aumenta el riesgo de trombosis venosa (A).

En la tromboflebitis séptica (Dizon-Townson 2010) el tratamiento asociado con heparina y antibióticos de amplio espectro es adecuado (A).

La heparina no fraccionada [UFH] (Fernández-Pérez 2005, Dellinger 2008) es el anticoagulante de elección durante el embarazo, por no atravesar la barrera placentaria y no producir efectos fetales indeseables (A); las heparinas de bajo peso molecular (LMWH) tienen iguales virtudes (Dizon-Townson 2010), pero aún no está aprobado su uso en el embarazo, en algunos países (M). Se prefiere la UFH (Dellinger 2008, Dizon-Townson 2010) si disfunción renal moderada-severa y la LMWH en pacientes de alto riesgo [edad \geq 40 años, raza negra, cesárea, embolismos pulmonares previos, inmovilización prolongada, trastornos de la coagulación, trauma] (A). Existen múltiples tipos de LMWH, pero en estas GC nos referimos a la nadroparina cálcica.

Los anticoagulantes orales (Dizon-Townson 2010) están contraindicados en el embarazo, por producir complicaciones fetales y aborto, aunque pueden administrarse en el puerperio, sin riesgo para la lactancia (A).

Recomendaciones

Se recomienda la movilización física precoz de la POGES (1A), así como la fisioterapia pasiva y el empleo de dispositivos mecánicos compresivos (medias) en miembros inferiores, si no hay contraindicaciones (1A).

Si la embarazada séptica tiene antecedente de trombosis venosa profunda y existe riesgo de recurrencia o aún de embolismo pulmonar, se recomienda emplear la *UFH* a dosis de 5 000 u subcutáneo (SC) cada 8-12 horas, como profilaxis y mantener la heparinización durante todo el embarazo (1A).

La tromboflebitis pélvica se asocia a la sepsis puerperal y puede ocurrir sola o en combinación con flebitis venosa ovárica, íleo-femorales o aún del Sistema de la Cava y es fuente común de embolismo pulmonar; por ello se justifica el tratamiento con *UFH* o *LWMH* (EV) a dosis anticoagulante, por 7 a 10 días, asociada a la antibioterapia y continuar la profilaxis de la recurrencia tromboembólica, con tratamiento anticoagulante oral (1A).

En las púerperas sépticas que van a ser sometidas a cirugía utilizar *UFH* 5 000 u SC dos horas antes y seguir a la dosis profiláctica señalada o nadroparina cálcica 0,3 ml (2 800 UI de anti-Xa) SC y, después, una vez al día, por 7-10 días, durante todo el período de riesgo, hasta que la paciente sea ambulatoria (1A).

En púerperas de alto riesgo (infección respiratoria y/o insuficiencia respiratoria y/o insuficiencia cardíaca) recurrir a la *UFH*, a la dosis profiláctica citada o a la nadroparina cálcica profiláctica: si el peso corporal es menor o igual a 70 kg indicar dosis de 0,4 ml (3 800 UI de anti-Xa) SC, y si fuese mayor o igual a 70 kg a 0,6 ml (5 700 UI de anti-Xa) SC, una vez al día (1A).

El uso de ambas no requieren monitoreo por laboratorio, pues la *UFH* a esa dosis no prolonga el tiempo parcial de tromboplastina y el efecto de la *LWMH* es mínimo (1A).

Si aparece sangramiento ligero por el uso de *UFH* su acción puede ser suprimida en horas al suspender su administración, pero si el sangrado es importante aportar sulfato de protamina a dosis de 1mg/100 u de heparina por vía EV lenta (50mg/10min); la heparina tiene una vida media corta y 50 mg de protamina revierte el efecto de 10 000 u de heparina, se debe hacer seguimiento por laboratorio con tiempo parcial de tromboplastina. De ser necesario repetir la dosis sin rebasar un total de 100 mg de protamina (1A).

Las *LMWH* no tienen antídoto específico pero se acepta que el sulfato de protamina (en casos serios) neutraliza de forma parcial su efecto anticoagulante (1A). El sulfato de protamina en dosis de 0,6 ml neutraliza \pm 950 UI de nadroparina cálcica, aunque aún quedará cierta actividad anti-Xa.

Los anticoagulantes se encuentran contraindicados, si existe: úlcera péptica activa, lesión vascular disecante, hipersensibilidad, amenaza de aborto, hipertensión arterial grave (presión diastólica > 130 mmHg), insuficiencia hepática y renal severa, hemorragia cerebro-vascular reciente, hemorragia activa o aumento del riesgo de hemorragia, trastornos hemostásicos, endocarditis infecciosa y lesiones oculares graves (retinitis diabética y retinopatía hipertensiva) (1A).

Esteroides

Evidencias

Los esteroides a baja dosis juegan un papel activo en el sistema inmunológico de defensa agudo (Annane 2001 y 2005) al inducir modulación inmune por incrementar la síntesis de reactantes de fase aguda, reducir la producción de leucotrienos, inhibir la síntesis de varios factores proinflamatorios, inhibir la síntesis de la ciclooxigenasa-2(COX-2 inducible), inhibir la sintetasa de óxido nítrico (NOS inducible) y participar en la reducción de los mecanismos inflamatorios, sobre todo en los mediados por el factor nuclear kappa B (A).

Por la estrecha relación entre sepsis grave y Dpa/Sdra (Steinberg 2006; Meduri 2007 y 2008; Annane 2006 y 2009) se especifica el papel de los esteroides en el Sdra:

- Los esteroides no previenen el Dpa/Sdra (A).
- Administrados precozmente (≤ 48 h), reducen la síntesis de mediadores inflamatorios y la mortalidad (M).
- En el Sdra persistente reducen la síntesis de mediadores y mejoran la función pulmonar (M), pero no la mortalidad (B).
- Administrados de forma tardía (después del día 14) pueden aumentar la mortalidad (MB).

Las ventajas (Annane 2001, 2002, 2004 y 2005; Keh 2003) del uso de los esteroides, a baja dosis, en la sepsis grave son:

- Modulan la respuesta inmune y atenúa la respuesta inflamatoria (A).
- Mejoran la respuesta vasopresora en el choque séptico (A).
- Reducen la duración y mortalidad del choque séptico (M).
- No aumentan el índice de sangramiento digestivo o hiperglucemia (M).
- Aún se discute si incrementan la posibilidad de infección (B).

Los glucocorticoides (Keh 2003) modulan la respuesta al stress en la sepsis, en forma dosis dependiente: de forma permisiva al aumentar la respuesta cardiovascular a los vasopresores y de forma supresiva al inhibir la síntesis de citoquinas (M). Su acción inmunomoduladora justifica el tratamiento a baja dosis en pacientes sin insuficiencia suprarrenal relativa (B).

Su indicación (Annane 2002 y 2004; Keh 2003; Moreno 2011) también se basa en que los pacientes con choque séptico no respondedores al test de cortisol (aumento del cortisol total en plasma ≤ 9 $\mu\text{g/dl}$ [248 nmol/l]) es más probable que mueran (M), y la respuesta presora a la norepinefrina mejora con la hidrocortisona a baja dosis (A).

No obstante se plantea (Dellinger 2008, Annane 2005, Moreno 2011) que no es necesario el test de cortisol para identificar la insuficiencia adrenal, pues sólo el 22% de las UCI (Reino Unido)

lo realizan (Sessler 2004) y reportan el uso de esteroides el 60% de ellas (M).

Se acepta que la alta incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa ($\geq 50\%$) en las poblaciones con sepsis grave (M), la no respuesta al volumen y vasopresores (A) y los elementos clínicos (MB) son argumentos suficientes para la indicación de esteroides a baja dosis (Annane 2001).

Las objeciones (Annane 2005, Hamrahian 2004, Briegel 2009) al test de cortisol son:

- a. El método de inmunoensayo (el más usado) mide el cortisol total: libre y unido a proteínas y la medición pertinente es la del cortisol libre (A).
- b. La relación entre cortisol libre y total varía con la concentración de proteína sérica (A).
- c. Este método puede sobre o subestimar el nivel real de cortisol plasmático al compararlo con otros (espectrometría de masa) (M).
- d. Es una técnica compleja no siempre disponible (MB).
- e. La mayoría de los pacientes en los ensayos clínicos se benefician con los esteroides a baja dosis, sin reparar en el resultado del test y no resulta desde el punto de vista estadístico significativo su interrelación (M).

El empleo de fludrocortisona (Dellinger 2008) puede obviarse, porque la hidrocortisona tiene reconocida actividad mineralocorticoide intrínseca y el aporte de 200 mg/d hace que su empleo sea optativo (A).

No hay una opinión definida (Annane 2002, Keh 2003, Dellinger 2008, Briegel 2009, Oppert 2005) sobre si la suspensión de los esteroides a baja dosis debe ser gradual o abrupta. En cuanto al tiempo de administración, unos opinan que debe de ser entre 5-7 días y otros, mientras sea necesaria la dependencia de los vasopresores (M).

Recomendaciones

Indicaciones de los esteroides a bajas dosis en la POGES:

- Choque séptico vasopresor dependiente (1A).
- Choque séptico refractario (1A).
- No emplearlos para prevenir el Sdra (1A).
- En las primeras 48 horas del Sdra (1B).
- Su uso en el Sdra, entre los días 3 y 14 de evolución, no está definido y debe ser individualizado y por consenso médico (2C).
- No usarlos en el Sdra después del día 14 de evolución, por la disfunción pulmonar (1B), aunque existen otras situaciones que avalan su empleo, como por ejemplo: persistencia de la inestabilidad hemodinámica (1C), insuficiencia suprarrenal relativa (1A) o el tratamiento de la enfermedad de base (1C).
- No es necesario el test de cortisol para decidir su uso, pues la respuesta clínica (2C) y hemodinámica (1A) son guías aceptables.
- Si la paciente es esteroide dependiente por su enfermedad de base, no se contraindica su empleo (1C).

El esteroide recomendado es la hidrocortisona, por la menor afectación del eje hipotálamo hipofisario y tener actividad mineralocorticoide intrínseca (1A). Usar succinato sódico de hidrocortisona a dosis de 200-300 mg/EV/d subdividida cada 6-8 horas (1A) y emplearla mientras la respuesta presora no sea la adecuada (1A), una vez obtenida la mejoría hemodinámica suspender en 5 ó 7 días sin reducción paulatina de la dosis (2B).

Equilibrio ácido-base

Evidencias

La hipoperfusión tisular (Marini 2010) desencadena el metabolismo anaeróbico, causa de acidosis/acidemia metabólica por sobreproducción de ácido láctico (A), que constituye un

problema autolimitado que resuelve al solucionarse el déficit de la volemia, el bajo gasto cardiaco y la hipotensión arterial (A).

La acidemia tiene efectos deletéreos miocárdicos, pulmonares, gastrointestinales, renales, metabólicos, hormonales e interfiere con la acción de los agentes inotrópicos. Disminuye la afinidad del oxígeno por la Hb desviando su curva de disociación a la derecha, como en el embarazo la concentración del 2,3 difosfoglicerato en el hematíe se eleva un 30% (Cunningham 2001) facilita la entrega del oxígeno a los tejidos maternos y fetales (A).

El efecto del bicarbonato de sodio (Dellinger 2008) sobre la hemodinamia, los requerimientos de vasopresores y el pronóstico clínico a cualquier nivel de pH es desconocido (B).

No se encontraron estudios que examinen el efecto del bicarbonato de sodio en el pronóstico de casos con choque séptico (A).

Recomendación

Se recomienda no usar bicarbonato de sodio con el propósito de mejorar la hemodinamia o reducir los requerimientos de vasopresores en la POGES con valores de pH $\geq 7,15$ (1A).

4. Entre las 7 - 24 horas

UCI

Sánchez Padrón, Sánchez Valdivia, Somoza

Las medidas adoptadas se mantienen, incrementan o incluso se pueden suspender, según la evolución clínica de la paciente.

Proteína C activada

La Proteína C activada o Drotrecogin alfa (activada) (Xigris® Eli Lilly) fue recién retirada del mercado (US FDA 2011), como resultado del ensayo clínico Prowess-Shock (Finfer 2008), pues no alcanzó el objetivo primario de reducción de la mortalidad por todas las causas a los 28 días (Alaniz 2010).

Inmunoterapia pasiva

Evidencias

La acción de las inmunoglobulinas policlonales endovenosas (IVIg) va más allá de una reacción directa antígeno-anticuerpo (Annane 2005) y modulan la cascada inflamatoria, a través de la expresión y función de los receptores Fc, la activación del complemento, la liberación de las citoquinas, la producción de los anticuerpos anti-idiotipos y la activación, diferenciación y

funciones efectoras de las células T y B por lo que algunos autores proponen su empleo en la sepsis (A).

Las IVIg son beneficiosas (Provan 2008) en la sepsis por estreptococo del grupo A invasiva, en el síndrome de choque tóxico por estafilococo, en la neumonía necrotizante estafilocócica y en la colitis por *Clostridium difficile*, al neutralizar a toxinas superantígenos y oponizar bacterias no eliminadas por antibióticos (M).

Existen estudios a favor (Laupland 2007, Kreymann 2007) y en contra del uso de las IVIg en la sepsis grave (Werdan 2007) con resultados variables (MB).

Algunos autores (Turgeon 2007) plantean mejores resultados con el empleo de dosis superiores a 1 g/kg de peso corporal (MB) y con el empleo de inmunoglobulinas IgM-enriquecidas (Kreymann 2007), pero problemas en el diseño de los estudios no permiten generalizar las conclusiones (MB).

Recomendaciones

La indicación de las IVIg en la POGES es por consenso y es una terapéutica adjunta aceptable en la enfermedad por estreptococo del grupo A invasiva, en el síndrome de choque tóxico por estafilococo, en la neumonía necrotizante estafilocócica y en la colitis por *Clostridium difficile* (2B).

La dosis usual es según el efecto a obtener:

- Efecto inmunosupresor: 400 mg/kg/d por 5 días ó 1 g/kg/d por 2 días (2C).

- Efecto inmunoregulador: 100-200 mg/kg/d por 5 días (2C).

Se señala mejor resultado con dosis superiores a 1 g/kg de forma temprana (2C).

Glucemia

Evidencias

El embarazo normal (Cunningham 2001) se caracteriza por ligera hipoglucemia de ayuno, hiperglucemia postprandial e hiperinsulinemia como respuesta a la ingestión de glucosa, o sea

hay prolongada hiperglucemia e hiperinsulinemia, con gran supresión del glucagón para asegurar un continuo suplemento de glucosa al feto. Esta respuesta es consistente con un estado de resistencia periférica a la insulina, cuyo mecanismo no está del todo esclarecido, aunque es conocida la influencia hormonal (A).

La embarazada (Cunningham 2001) cambia rápido desde un estado postprandial caracterizado por niveles elevados y sostenidos de glucosa, al “patrón de ayuno”, definido por niveles disminuidos de glucosa y de aminoácidos como la alanina, altas concentraciones de ácidos grasos libres, triglicéridos y colesterol; si el ayuno es prolongado estas alteraciones se exageran y la cetonemia aparece rápidamente (A).

En la sepsis grave (Van den Berghe 2004, Rusavy 2004) hay hiperglucemia por una combinación de factores (A):

1^{ero}. El aclaramiento aumentado de la insulina.

2^{do}. El stress que induce elevación plasmática de hormonas contrareguladoras (catecolaminas, glucagón, cortisol y hormona del crecimiento) que promueven la glucogenolisis e incrementan la gluconeogénesis hepática.

3^{ero}. El efecto adverso del uso de esteroides, drogas simpaticomiméticas e infusiones glucosadas (nutrientes o soluciones para diálisis).

4^{to}. La insulinoresistencia por un defecto del transportador específico *GLUT 4* y el efecto de las citoquinas proinflamatorias (*IL-1*, *IL-6* y *TNF- α*), que es proporcional a la severidad de la respuesta al stress.

En resumen, la POGES se caracteriza por la tendencia a la hiperglucemia con resistencia periférica elevada a la insulina y poca tolerancia al ayuno (A).

La hiperglucemia severa (>250 mg/dl [13,9 mmol/l]) tiene efectos deletéreos sobre el sistema vascular, hemodinámico e inmune (Inzucchi 2006) y actúa (Russell 2006) como procoagulante, induce apoptosis, disfunción neutrófila y riesgo aumentado de muerte (A).

El uso de un protocolo de insulinoterapia intensiva (I.I.T) para mantener la glucemia entre 80-110 mg/dl (4,4 a 6,1 mmol/l)

produce una reducción relativa de la mortalidad (42%; $p < 0.04$) entre pacientes críticos de una UCI quirúrgica [Van den Berghe 2001] (B).

En otro ensayo (Van den Berghe 2006), en un grupo mixto (1548 pacientes quirúrgicos y 1200 clínicos) concluyen que la *IIT* reduce la morbilidad y la mortalidad si la estadía era superior a los 3 días, pero no en los de una estadía inferior (M).

La acción de la insulinoterapia (Van den Berghe 2001 y 2004, Langouche 2005, Hermans 2007) favorece la disminución del riesgo de Sdmo/Fmo en pacientes tratados por 3-5 o más días; reduce la dependencia de la ventilación mecánica, la terapia de reemplazo renal y la polineuropatía, es antiinflamatoria, antiapoptótica, dificulta la infección nosocomial, protege al endotelio, la ultraestructura y función mitocondrial y previene la disfunción hepática (M).

La cifra diana de glucemia varía: en la *IIT* se recomienda un valor < 110 mg/dl [$6,1$ mmol/l] y para la insulinoterapia convencional (*ICT*) < 200 mg/dl [$11,1$ mmol/l] (Van den Berghe 2001); < 150 mg/dl [$8,3$ mmol/l] (Dellinger 2008) y < 180 mg % [10 mmol/l] (The *NICE SUGAR Study* 2009) (M).

La reducción de la cifra de glucemia (Dellinger 2008, Van den Berghe 2003), más que la cantidad de insulina infundida, se relaciona con el efecto protector de la insulinoterapia (altas dosis de insulina se asocian a un peor pronóstico y bajos niveles de glucemia a uno mejor), y un menor valor promedio de glucemia, así como una menor variación de su valor, son importantes (A).

Sin embargo, la normoglucemia y el aporte de insulina están ligados (Van den Berghe 2003 y 2004) y es probable que ambos factores jueguen un rol similar en la mejoría de la evolución (M).

Recomendaciones

Primero lograr la estabilización hemodinámica y corregir la hiperglucemia con el aporte de insulina simple, a dosis según glucemia, de modo simultáneo (1A).

La gestación contraindica el empleo de insulino terapia (*IIT* o *ICT*) como terapéutica adjunta de la sepsis grave (1A).

La insulino terapia como terapéutica adjunta de la sepsis grave en la puerpéra es decisión de consenso médico, valorando el riesgo de hipoglucemia por lo que su uso depende de la relación riesgo/beneficio (2C).

En la puerpéra con sepsis grave e hiperglucemia se debe, primero, lograr estabilidad hemodinámica y reducir la glucemia con el aporte de insulina simple parenteral (Cuadro 5) según esquema (1A) y después valorar instituir como terapia adjunta un protocolo de *I.I.T* (2C) o un protocolo de *I.C.T* (2B).

Forma de empleo:

Se sugiere la insulino terapia si se presume una estadía mayor de 3 días (2B).

Medir la glucemia cada 1 hora de inicio y cuando se estabilicen sus valores cada 2-4 horas (1A), con toma de muestras a través de catéteres centro-venosos si no hay infusiones glucosadas descartando la primera muestra, de no menos de 5 ml de sangre (1B); puede tomarse muestra capilar y usar glucómetro pero valorar sus resultados con precaución (1B). La muestra capilar no es útil si el paciente se encuentra en choque, anemia, hipoperfusión tisular severa o hipoxemia importante (1A).

Aporte nutricional (Van den Berghe 2001): Al ingreso aportar sólo 200 g de glucosa parenteral al día. Alcanzada la estabilidad metabólica y hemodinámica, entonces proceder a la alimentación enteral, parenteral o mixta (prefiriéndose la primera) y proporcionar de 20 a 30 Kcal no proteicas/kg/d con una composición que incluya de 0,13 a 0,26 g de nitrógeno/Kg/d y de 20-40% de calorías no proteicas en forma de lípidos (1B).

Insulino terapia convencional (Van den Berghe 2001): Usar protocolo de terapéutica insulínica (Kanji 2004) [Cuadro 5] e iniciar infusión con glucemia $\geq 11,9$ mmol/l (215 mg/dl) y mantener cifras de glucemia entre 4,4 mmol/l (80 mg/dl) y 10-11,1 mmol/l [180-200mg/dl] (2B), aunque otros autores señalan cifras $\leq 8,3$ mmol/l (150 mg/dl) y 10 mmol/l [180 mg/dl] (2B).

Insulinoterapia intensiva (Van den Berghe 2001): Usar protocolo de terapéutica insulínica (Kanji 2004) [Cuadro 5] e iniciar la infusión cuando la glucemia sea $\geq 6,1$ mmol/l (110 mEq/dl) y ajustar dosis para mantener valor de glucemia entre 4,4 mmol/l (80 mg/dl) y 6,1 mmol/l (110 mg/dl).

Especificaciones al protocolo modificado (Cuadro 5) de terapéutica insulínica (Kanji 2004):

- Si la infusión de glucosa se suspende de forma temporal, se debe suspender la infusión de insulina, excepto en diabéticos tipo 1.
- Si la glucemia disminuye en $> 50\%$ disminuir la infusión de insulina en un 50% y reevaluar la glucemia en una hora.
- Si la glucemia no disminuye a menos de 180 mg/dl en ocho horas luego del inicio del protocolo, indicar una dosis en bolo de insulina.
- La dosis máxima de insulina simple es de 50 unidad (u)/h.

Las contraindicaciones de la insulinoterapia, como terapia adjunta en la POGES son el embarazo (1A); la diabetes mellitus descompensada (1A); el fallo renal agudo o crónico (1C) y la insuficiencia hepática aguda o crónica (1C).

Protección gástrica

Evidencias

Las condiciones (Norwitz 2010) de la POGES (hipoperfusión tisular, ventilación mecánica, coagulopatía, etc.) son propicias a las complicaciones hemorrágicas del tractus digestivo superior por gastritis erosivas o úlceras de stress (A).

La profilaxis conlleva la supresión o neutralización de la secreción ácida (Marini 2010), aunque la mejor profilaxis es mantener una buena perfusión esplácnica y el aporte de alimentación enteral (A).

La supresión ácida es un factor de riesgo a la neumonía nosocomial (Norwitz 2010), pero a pesar de esto se aceptan las ventajas de la protección gástrica (M)

Recomendaciones

Iniciar la alimentación enteral lo antes posible (1A).

Los antiácidos tienen el inconveniente de su frecuente administración, de una mayor incidencia de reflujo e interactuar con otras medicaciones y mientras no sea posible la vía enteral se recomienda administrar bloqueadores H_2 (Cimetidina o Ranitidina) o inhibidores de la bomba de protones (Omeprazol) por vía parenteral (1A).

Sucralfato. Dosis 1 g/4 h/oral.

Cimetidina. Dosis de 1-4 mg/kg/EV/h (promedio 300 mg) en 1-2 minutos, que puede repetirse c/6-8 h, de ser necesario aumentarla pero no exceder de 2 400 mg/d; o en infusión continua de 40-50 mg/EV/h. Si se verifica daño renal lo recomendable es ajustar dosis.

Ranitidina. Dosis EV lenta (2 min): 50, 100, 150 mg c/6, 8 u 12 h o como infusión a razón de 25 mg/h/EV en 2 horas, que puede repetirse cada 6-8 h. No más de 300 mg/d. Si hay daño renal ajustar la dosis.

Omeprazol. Dosis inicial de 40-80 mg/EV seguido por infusión de 8 mg/h por 72 horas. Si hay insuficiencia hepática una dosis de 10-20 mg/d es suficiente por aumento de la biodisponibilidad y de la vida media.

5. A partir de las 25 horas

UCI

Sánchez Padrón, Sánchez Valdivia, Somoza

Revaluación del tratamiento antibiótico

Evidencias

La antibioticoterapia (Bochud 2004) se evalúa a diario, desde que se impone, en busca de eficacia, evitar resistencia y toxicidad y se mantiene por 7 a 10 días al menos, según resultados clínicos y de cultivos (A). Si la respuesta clínica es lenta, no se ha controlado el foco de sepsis o hay déficit inmunológico por patología de base asociada, la duración puede ser mayor (A).

La duración es empírica (Dennesen 2001) por falta de datos fiables de curación en los pacientes críticos y depende más del tipo de infección y evolución de la paciente y menos de los controles microbiológicos (M). La duración debe ser la suficiente para que desaparezcan los signos y síntomas clínicos más importantes de infección y retirarse 48-72 h después de su control (A). Una duración adecuada (Dellinger 2008) reduce la probabilidad de superinfección con gérmenes resistentes (A).

La aplicación de algoritmos de antibióticos (Nobre 2008), basados en mediciones seriadas de biomarcadores ej. Procalcitonina, no ha demostrado ser mejor guía (B).

La monoterapia o terapia combinada es un punto en discusión y no hay suficiente evidencia (Bochud 2004) que avale la rotación antibiótica para reducir la resistencia antibiótica (M).

Recomendaciones

Evaluación diaria del tratamiento antibiótico (1A).

Si se aísla un germen en los cultivos y la respuesta clínica al tratamiento empírico inicial es buena, se recomienda no cambiar antibióticos, aunque el estudio de sensibilidad a los mismos no se corresponda (1C).

Si se aísla un germen en los cultivos y la respuesta clínica al tratamiento empírico inicial no es buena, se recomienda cambiar antibióticos, según el estudio de sensibilidad microbiológica (1A). En este caso no es obligado el uso combinado de antibióticos y la monoterapia (según estudio de sensibilidad) puede ser suficiente avalada por la evolución clínica y características del caso (1C).

Ahora bien, si el estudio de sensibilidad a los antibióticos indica que el tratamiento es adecuado, pero la evolución clínica es desfavorable -siempre que se haya actuado sobre el foco inicial de sepsis-, se imponen las siguientes valoraciones: se debe analizar si otro tipo de sepsis se ha añadido o se ha presentado una complicación de la existente; lo indicado es revisar la pauta antibiótica y comprobar que son correctas las dosis e intervalos. Además, se sugiere comprobar que no existan interacciones medicamentosas que disminuyan la eficacia de la antibioticoterapia impuesta; se debe valorar si los antibióticos alcanzan niveles tisulares adecuados en el foco séptico y descartar causas no infecciosas de fiebre persistente (1A).

Si se considera la existencia de una sepsis intrahospitalaria al valorar la antibioticoterapia y al probable germen causal, se debe consultar el mapa microbiológico de la unidad (1A).

Si la paciente recibe antibióticos y se detecta una nueva infección y/o la evolución clínica es mala con riesgo vital, se

impone tomar rápido nuevas muestras de cultivo, sin esperar a que disminuya la acción de los antibióticos circulantes, el cambio de los antibióticos en uso y reiniciar el tratamiento empírico según los elementos clínicos/epidemiológicos en un escalón terapéutico superior sin esperar resultados de cultivos (1C). En situación de peligro vital no se justifica retirar los antibióticos y mantener a la paciente sin ellos, para la obtención de nuevas muestras (1A). Si se comprueban evidencias de sepsis por gérmenes agresivos como *S. aureus* meticillin resistente (MRSA), *P. aeruginosa* o gérmenes resistentes a drogas, se sugiere obviar el esquema antibiótico propuesto e ir de inicio a la mejor opción antibiótica (1C)

Si la paciente recibe antibióticos y se detecta una nueva infección y/o la evolución clínica es mala, pero no hay riesgo vital, entonces se impone valorar suspenderlos por 12-24 horas para después de este período tomar muestras para realizar cultivos (2C) y de inmediato, reiniciar tratamiento empírico en un escalón terapéutico superior, según los elementos clínicos y epidemiológicos observados sin esperar los resultados (1C). Con posterioridad estos se tendrán en cuenta o no, según la evolución de la paciente (1C).

Si es necesario cambiar antibióticos por mala evolución clínica y no hay resultado de cultivos disponible, es adecuado tomar conducta por consenso médico (1A). Se propone un esquema terapéutico a considerar que no es un proyecto rígido, sino propone sugerencias de empleo de antibióticos, cuyo nivel jerárquico está en función de la severidad clínica y cuadro epidemiológico de la paciente. O sea, los antibióticos a usar dependen de la gravedad del caso y pueden, de inicio, emplearse los más enérgicos propuestos, si la situación es crítica (1C).

Esquemas antibióticos propuestos (Gilbert 2010).

Valorar la clasificación (Cuadro 3) y nivel del riesgo (Cuadro 4) de los medicamentos citados. Si se presenta un fallo renal, se debe ajustar la dosis (Tabla 7).

Segundo esquema (1C).

Ceftazidima: 2-6 g/EV/d + ciprofloxacina.

Ceftazidima + amikacina (alternativo).

Tercer esquema (1C).

Cefepime: 2-6 g/EV/d (dosis máxima 6 g/d) si antes no se usó + otro antibiótico asociado si fuese necesario.

Meropenem: 1,5-3 g/EV/d + otro antibiótico de ser necesario.

Cuarto esquema (1C).

Piperacilina/Tazobactam (Pip/Tz): 3 375-4,5 g/EV/6-8 h + otro antibiótico si fuese necesario. Si se sospecha *P. aeruginosa* no usar monoterapia, se sugiere Pip/Tz: 4,5 g/EV/6h o 3 375 g/EV/4h + Tobramicina o Ciprofloxacina.

Ticarcilina/ Ácido clavulánico: 3 100 mg/EV/4-6 h + otro antibiótico asociado si fuese necesario.

Neumonía

La POGES casi siempre sufre de complicaciones posquirúrgicas, pero es frecuente que la neumonía sea la afección primaria o por complicación y entonces cambia la estrategia antibiótica.

Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Evidencias

Los organismos causales (Goodnight 2005, Mandell 2007) en la POGES con NAC son similares a los hallados en la no embarazada (A), y por igual no se identifican en el 40 al 61% de las obstétricas (M). Los patógenos bacterianos más comunes son el *Streptococcus pneumoniae*, el *Haemophilus influenzae* y el *Mycoplasma pneumoniae* (A). Se recomienda realizar tinción de Gram a las muestras tomadas de esputo y/o secreciones endotraqueales, así como hacer cultivos y tests de antígenos urinarios para detectar *Legionella pneumophila* y *S. pneumoniae* (A).

Se acepta (Gould 2009) que colonias de *S. aureus* o *S. aureus* meticillin resistente adquirido en la comunidad (CA-MRSA) productoras de *Panton-Valentine leucocidina* (PVL) pueden causar neumonía necrotizante severa en la comunidad (A).

La NAC casi nunca es causada por más de un organismo típico o dos atípicos (Cunha 2009), excepto la neumonía aspirativa, que es la única provocada por múltiples patógenos (A) y puede adoptar formas severas que requieran ingreso en la UCI (A).

Se debe evitar la monoterapia con Macrólidos (Cunha 2009, Alvarez - Lerma 2004) pues casi el 25% de las especies de *S. pneumoniae* son resistentes (A). El sobre uso de B-lactámicos y Macrólidos (Harrington 2007, Alvarez-Lerma 2004) es la causa del aumento de la concentración inhibitoria mínima (CIM) y por ello se recomiendan altas dosis de B-lactámicos (A); aún así cepas de *S. pneumoniae* con alta resistencia a la penicilina (CIM > 6 µg / ml) son todavía susceptibles a la ceftriaxona (A).

Las pacientes con NAC de etiología viral que acuden a la UCI (Durrington 2008, Mandell 2007) pueden estar sobreinfectados por neumococos y estafilococos (los más frecuentes), causa de alta mortalidad. Por ello se recomienda ampliar la cobertura antibiótica e incluir al estafilococo aureus (A).

Uno de los antibióticos recomendados (Durrington 2008, Mandell 2007) para la NAC es la ampicilina/sulbactam (AM/SB). El sulbactam tiene actividad intrínseca sobre la mayoría de las cepas de *Acinetobacter spp.*, *Bacteroides fragilis* y *S. aureus* con resistencia intermedia a Glicopéptidos, además de su potente acción inhibitoria de las betalactamasas (tipo II, III, V y VI de Richmond y Sykes) (A).

La mayoría de los regímenes terapéuticos para pacientes admitidos en la UCI (Mandell 2007, Durrington 2008) recomiendan incluir un B-lactámico y de modo específico proponen tratamiento con cefotaxima, ceftriaxona o AM/SB y en su defecto una fluoroquinolona (FQ) respiratoria (M).

El uso de Glicopéptidos (vancomicina) o linezolid (Bochud 2004) se justifica si hay hipersensibilidad a B-lactámicos o se sospecha de bacterias Gram positivas resistentes (CA-MRSA, neumococo penicilina resistente o enterococo ampicillin resistente) (A).

Si neumonía necrotizante por *S. aureus* o CA-MRSA productores de PVL (Gould 2009) no considerar el uso del linezolid o clindamicina hasta demostrar su utilidad “*in vitro*” (A).

Recomendaciones

Valorar la clasificación (Cuadro 3) y el nivel de riesgo (Cuadro 4) de los medicamentos citados. Si existiese fallo renal ajustar las dosis mencionadas (Tablas 2 y 7).

Para la paciente con NAC grave sin tratamiento antibiótico, pero sin criterio de ventilación mecánica, se recomienda iniciar antibioticoterapia con un B-lactámico (ceftriaxona, cefotaxima o AM-SB) + un Macrólido (azitromicina) por un período de 7 a 10 días, según su evolución clínica (1B). Si antecedentes de alergia o reacción adversa a alguno de los medicamentos citados, considerar el uso de una FQ respiratoria (levofloxacina) u aztreonam valorando siempre el riesgo/beneficio (1A).

Para la paciente con NAC grave y criterio de ventilación mecánica y/o signos de alarma, como presencia de neumatoceles o infiltrados focales múltiples, la etiología (por ser adquirida en la comunidad), tiene mayores posibilidades de ser un *S. epidermidis* o un *S. aureus* meticillin sensible (MSSA). Por lo tanto, la terapéutica empírica antes señalada es adecuada al inicio. Sin embargo, una vez obtenidos los resultados de los tests de sensibilidad, se impone un tratamiento específico según el resultado del antibiograma, de no disponer del mismo, es posible el empleo de una penicilina semisintética betalactamasa resistente (que puede ser la AM/SB) o tal vez de una Cefalosporina de primera generación. Ambos también ofrecen cobertura para el *Streptococcus pneumoniae* resistente a drogas (DRSP), pero ni la vancomicina ni el linezolid son adecuados para el *S. aureus* meticillin sensible.

En la NAC que concommita o posinfluenza y es posible un CA-MRSA o un *S. pneumoniae* se sugiere AM/SB + vancomicina, o vancomicina + levofloxacina o moxifloxacina y como alternativo linezolid + levofloxacina o moxifloxacina (1A).

Si existe el riesgo de que el agente causal sea un DRSP se recomiendan altas dosis de ampicilina o ceftriaxona + azitromicina + una FQ respiratoria; si alergia a B-lactámico usar vancomicina + FQ respiratoria y si el germen fuera resistente a la penicilina (CIM > 4 mg/ml) entonces usar vancomicina.

Neumonía intrahospitalaria (NIH) y asociada a la ventilación mecánica (NAV)

Evidencias

La NIH (Masterton 2008, Luna 2005) comienza 48 h después del ingreso hospitalario. La neumonía asociada a la ventilación es la neumonía intrahospitalaria que aparece después de iniciada la ventilación mecánica, aunque lo importante es la presencia de una vía respiratoria artificial (A). Se reconocen dos subgrupos de NIH: la temprana, cuando aparece en los primeros cuatro días del ingreso o de la ventilación mecánica y es causada por bacterias de la comunidad que colonizan la orofaringe (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, MSSA, virus, etc.); y la tardía, que es cuando aparece a partir del quinto día de hospitalización y es causada por patógenos hospitalarios que colonizan la orofaringe durante el ingreso (*MRSA*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacterias multirresistentes*, etc.) (A).

Los patógenos más comunes (Luna 2005) de neumonía de adultos que ingresan en la UCI son la *P. aeruginosa* y el *MRSA* (A).

Se reporta (Gaibani 2011, Kumarasamy 2010) la detección de Enterobacterias (cepas de *K. pneumoniae* y *E. coli*) en la India, Pakistán, Europa, Japón, Canadá, USA y en Latinoamérica de bacilos no fermentadores (*P. aeruginosa*, *A. baumannii* y en menor proporción de Enterobacterias) portadoras de uno de los genes de la carbapenemasa (metalobetalactamasas [MBL] y serinbetalactamasas) que determinan la adquisición de resistencia a los Carbapenemes y otros B-lactámicos a excepción del aztreonam en las metalobetalactamasas (A). Preocupa el

riesgo de diseminación (por plásmides) entre las cepas de la misma especie y de otras especies de bacterias (A).

Al usar FQs se prefiere la levofloxacina por su buena actividad antipseudomona (A). No existe una conclusión firme para seleccionar al linezolid o a un Glicopéptido, como tratamiento de pacientes con neumonía intrahospitalaria o asociada a la ventilación por MRSA [Masterton 2008] (M).

A pesar del incremento de la resistencia los Carbapenemes son activos todavía contra la mayoría de las cepas de *A. baumannii* y se aceptan como agentes de choque en las infecciones serias (Peleg 2008); el meropenem y el imipenem (Luna 2005, Rice 2006) aún son adecuados en el tratamiento del *A. baumannii* y la *P. aeruginosa* (A) y el sulbactam [SB] (Peleg 2008) muestra resultados promisorios (M). El 90% de las cepas resistentes a Carbapenemes (Luna 2005) son muy sensibles a dosis bajas de polimixina B y E (colistin) $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ (A). Los Carbapenemes, el SB (solo o asociado) y las Polimixinas (ATSD 2005) son los más efectivos frente al *A. baumannii* (A).

En infecciones serias por *A. baumannii* (Peleg 2008) se recomienda el SB a dosis de 6 y 9 g/d, y se señalan (Gilbert 2010) dosis hasta de 12 g/d en presentaciones de AM-SB. Este último se reporta más eficaz que el colistín (M).

El Sulbactam (Peleg 2008) está comercialmente disponible en formulaciones combinado con el ampicillin o el cefoperazone y también de modo único en Francia, Alemania y España. Los beneficios clínicos entre el uso del SB sólo o combinado (AM-SB) no están claros (B). El SB (Peleg 2008) tiene una relevante actividad antimicrobiana intrínseca contra ciertos organismos (*Acinetobacter* y *Bacteroides*) no presentes en el tazobactam ni el ácido clavulánico, más que su habilidad de inhibir las Betalactamasas (A).

En sepsis graves (Luna 2005) por *P.aeruginosa* u otras bacterias multirresistentes como *Klebsiella*, *Enterobacterias*, *Citrobacter*, *Serratia* o *Acinetobacter* es aconsejable el tratamiento antibiótico combinado, porque la prevalencia de MRSA en numerosas UCI justifica añadir vancomicina o linezolid (A).

El uso de antibioticoterapia combinada contra gérmenes Gram negativo multi o pandrogas resistentes parece ser el camino a seguir por las ventajas antes señaladas (M). En la génesis de esta resistencia múltiple están implicados mecanismos enzimáticos como la producción de MBL entre otros (M). Los resultados que contemplen una combinación del sulbactam o de las Polimixinas son los más promisorios, aunque también hay otras combinaciones en estudio, usando modelos animales y técnicas “*in vitro*”, que incluyen variadas combinaciones de Quinolonas, B-lactámicos y/o amikacina (B). La combinación de aztreonam y otros B-lactámicos muestra una interesante actividad contra colonias de *A. Baumannii* productoras de MBL (Peleg 2008) (B).

En fin, la terapéutica antibiótica frente a gérmenes multidrogas resistentes constituye aún un fascinante campo de investigación, y falta mucho por definir, por lo cual el médico, al lado del enfermo crítico, es quien toma las decisiones que señale la evolución clínica de la paciente y su experiencia profesional.

El uso de antibióticos por vía inhalatoria adjunto a la terapia parenteral es beneficioso en pacientes con NAV. Su empleo no compromete la hematosis y se logran altas concentraciones en tejido pulmonar y secreciones bronquiales. Por ejemplo, la amikacina (Luyt 2009) por esta vía tiene mínima absorción sistémica y mínima afectación renal con altas concentraciones tisulares en el pulmón mientras que por vía parenteral tiene muy poca penetración en el tejido pulmonar (B). En animales con neumonía a *P. aeruginosa* la amikacina por nebulización (Goldstein 2002) alcanza una buena concentración pico tisular en el pulmón (B).

El colistin por vía inhalatoria (Peleg 2008) ha aumentado su empleo en el tratamiento de la neumonía nosocomial y en la neumonía asociada a la ventilación por gérmenes Gram negativos multiresistentes (*P. aeruginosa* y *A. baumannii*), en busca de menor toxicidad y mejorar su deposición tisular con mejor respuesta clínica y microbiológica (M). En casos severos o refractarios de neumonía la US FDA (Peleg 2008) acepta la

combinación del colistin en nebulización con un agente sistémico (A).

La adición de antibióticos por vía inhalatoria logra (Masterton 2008, ATSD 2005, Ioannidou 2007) una significativa erradicación microbiológica en secreciones respiratorias (A), aunque no debe emplearse de modo profiláctico (ATSD 2005) por el riesgo de crear gérmenes multiresistentes (A), siendo muy útil ante patógenos que requieren para su eliminación de antibióticos que alcancen altos valores de CIM que no logran alcanzar en el pulmón por vía sistémica (A).

Si no existe una presentación comercial para uso del antibiótico por vía inhalatoria (Clemente Bautista 2007) se utiliza la presentación por vía endovenosa, reconstituida o diluida con agua para inyección o solución salina fisiológica, según la estabilidad físico-química del antibiótico, la osmolaridad y el pH de la solución (M).

La osmolaridad y pH de la solución a nebulizar (Clemente Bautista 2007) debe ser semejante a los valores fisiológicos (300-400 mOsm/kg y pH de $7 \pm 0,5$); la literatura señala que la solución ideal debe tener una osmolaridad entre 150-550 mOsm/kg y el volumen a nebulizar ser de 4 a 5 ml, pues una cantidad menor supone un aumento de la viscosidad de la solución y dificulta la nebulización y un volumen mayor no mejora el rendimiento y aumenta el tiempo de nebulización (A).

Recomendaciones

Valorar la clasificación (Cuadro 3) y el nivel de riesgo (Cuadro 4) de los medicamentos citados. Si se produjese un fallo renal se debe ajustar la dosis (Tablas 2, 3, 4 y 7).

Para pacientes con estadía hospitalaria menor de 7 días (NIH temprana), que requieren cuidados intensivos o menos de 4 días de ingreso en la UCI, sin factores de riesgo a gérmenes multiresistentes, la literatura recomienda monoterapia con una Cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) o una FQ respiratoria o AM-SB o Pip/Tz, y si hay sospecha de *S.aureus* (severidad del cuadro, neumatoceles, infiltrados focales

múltiples, etc.) asociar la vancomicina a dosis según filtrado glomerular (1B).

Para pacientes con estadía hospitalaria mayor de 7 días (NIH y NAV tardía) que requieran cuidados intensivos o más de 4 días de ingreso en la UCI, u otro factor de riesgo a gérmenes multiresistentes se recomienda el uso de tres antibióticos: dos de diferente clase con alto grado de actividad antipseudomona y potencial de resistencia bajo y un tercero para el MRSA. No hay un esquema óptimo para la *P. aeruginosa* pero el régimen empírico propuesto muestra buenos resultados:

1- Un Carbapenem (imipenem, meropenem o doripenem) + uno de estos: FQ respiratoria (levofloxacina o moxifloxacina) o aztreonam o Aminoglucósido (amikacina o tobramicina); o

2- Piperacilina/tazobactam o imipenem o cefepime + ciprofloxacina o tobramicina; y un tercer antibiótico para el MRSA (vancomicina o linezolid) o el DRSP (vancomicina) (1B).

Se recomienda añadir por vía inhalatoria:

- Amikacina a dosis total (mg/kg) en dosis subdivididas c/12 h (diluida en solución salina fisiológica hasta completar un volumen total de 4-5 ml) asociada a la amikacina parenteral o como único uso con otros antibióticos (1C).

- Colistina. Se presenta en el mercado para uso parenteral en forma de bulbos de 100 mg (1mg = 12 500 u) y también como colistimetato de sodio para uso inhalatorio. La colistina de presentación parenteral también puede usarse por vía inhalatoria la dosis es de 80 mg (1 millón u) diluido en 4-5 ml de solución salina fisiológica/8-12 h.

La duración de la antibioticoterapia (ATSD 2005) si hay respuesta adecuada será entre 8 y 10 días; excepto si se aísla *P.aeruginosa*, *A. baumannii* o *Stenotrophomonas maltophilia* cuando será de 14 a 21 días (1B).

Antibióticos sugeridos y dosis (Gilbert 2010). * Si fallo renal ajustar dosis (Tabla 7):

Penicilinas.

- AM-SB. Dosis 1.5-3 g/EV/6h. La dosis total diaria del sulbactam se señala hasta 12g si *A. baumannii*.

Macrólidos.

- Azitromicina. Dosis de 500 mg /EV/d.

Glicopéptidos.

- Vancomicina. Dosis 30 mg/kg/EV/d en dos subdosis.

Quinolonas respiratoria.

- Levofloxacina. Dosis 250-750 mg/EV/d en infusión de una hora según severidad.

- Moxifloxacina. Dosis 400 mg /EV/d.

Aminoglucósidos.

- Tobramicina. Dosis única o múltiple (Tablas 3 y 4).

Carbapenemes.

- Imipenem. Dosis de 0,5 g/EV/6h.

- Doripenem. Dosis de 500 mg/EV/8h (infusión a durar 1 a 4 h).

Monobactámicos.

- Aztreonam. Dosis 1-2 g/EV/6-8 h.

Ketolides.

- Linezolide. Dosis 600 mg/EV/12 h.

* Los siguientes antibióticos: azitromicina, moxifloxacina y linezolide no requieren de ajuste renal de sus dosis.

Oligoanuria

Evidencias

La disfunción o fallo renal agudo (FRA) en la UCI (Lewington 2011) se asocia con frecuencia a la sepsis y al Sdmo/Fmo con mortalidad $\geq 50\%$ que se eleva al 80% si se requieren de técnicas de remplazo renal [RRT] (A).

El FRA, como característica en la POGES, tiene una rapidez tal que no permite la respuesta adaptativa (Sánchez 2011); de inicio puede ser el resultado del conflicto continente/contenido por vasoplejía (hipovolemia relativa) de no existir un sangrado activo, más tarde la persistencia del trastorno hemodinámico puede producir necrosis tubular aguda que también puede originarse de ocurrir CID o por nefrotóxicos (A).

La optimización del status hemodinámico (Lewington 2011) con el aporte del volumen adecuado, vasopresores y/o inotrópicos, el tratamiento de la sepsis y la suspensión de los nefrotóxicos son los pilares del tratamiento de la FRA por sepsis grave (A).

El aporte precoz del volumen en déficit (Sánchez 2011) recupera una adecuada perfusión renal; una volemia efectiva disminuye la vasoconstricción intrarrenal y asegura un efecto “*flushing*” intratubular con aumento del gasto urinario (A), pero el balance hídrico positivo es un predictor de mal pronóstico (Payen 2008) en pacientes críticos con FRA (A).

Al restaurar la volemia (Cigarrán 2007) se pretende mantener la normovolemia y la estabilidad hemodinámica, optimizar la relación aporte/entrega de oxígeno, restaurar la homeostasis de los diferentes compartimentos hídricos, conseguir una COP adecuada y mejorar la perfusión de la microcirculación (A).

No se acepta que la dopamina a baja dosis tenga efecto protector renal (Lewington 2011, García-Erauzkin 2007) aunque aumenta la presión de perfusión renal y la filtración glomerular e inhibe la reabsorción tubular de sodio [\uparrow natriuresis] (A). Hay autores (Lauschke 2006) que señalan que la dopamina puede empeorar la perfusión renal (MB) y no se ha demostrado que su uso influya en la mortalidad o requerimiento de técnicas depuradoras (A).

La norepinefrina en el choque séptico hiperdinámico (Albanèse 2005) aumenta la fracción de filtración al tener mayor efecto sobre la resistencia de la arteriola eferente e incrementar el flujo sanguíneo renal, y es efectiva en mejorar el flujo sanguíneo y la resistencia vascular renal (A).

No hay una terapia farmacológica efectiva (Lewington 2011) para el FRA por hipoperfusión y/o sepsis (M); pero alcanzada la normovolemia o si hipervolemia el aporte de diuréticos de asa (Ho 2006, Gammill 2005) puede disminuir la obstrucción intratubular, reducir el requerimiento de energía en las células de la rama gruesa del asa de Henle al inhibir la bomba Na-K-Cl en la membrana celular luminal y reducir el daño medular en condiciones de hipoxia (A) y al lograr diuresis es más liberal el

manejo de líquidos y es posible emplear nutrición parenteral (M) aunque hay estudios (Ho 2006) que no hallan beneficio (M).

La diuresis forzada con diuréticos (Uchino 2004) no se asocia a mayor riesgo de muerte o irreversibilidad de la función renal en críticos (M), pero la refractariedad al tratamiento diurético equivale a peor pronóstico y es sinónimo de diálisis (A). Sin embargo otros autores (Lewington 2011) señalan su asociación a un aumentado riesgo de no recuperación de la función renal y muerte quizás relacionada al retraso en comenzar un RRT adecuado (M). La conversión del FRA a no oligúrico si hay retención importante de azoados no debe posponer el criterio de diálisis precoz (A).

Si la paciente se complica con FRA (Lewington 2011) la selección de la RRT: intermitente (IHD) o continuo (CRRT) depende de la situación clínica y disponibilidad (A). El acceso arterio-venoso se usa menos por su dependencia de la presión arterial sistémica, ser prolongado y alcanzar un menor aclaramiento por ello se prefiere el veno-venoso (A). Las técnicas de hemofiltración/hemodiafiltración veno-venosa continua (CVVH/CVVHD) parecen superiores (Lewington 2011), pero en ausencia de inestabilidad hemodinámica son equivalentes a la IHD aunque las CRRT tienen evidentes ventajas [Cuadro 6] (A).

Las CRRT (en teoría) remueven citoquinas (Joannidis 2009) y atenúan la progresión a la disfunción orgánica modulando la respuesta inmune en la sepsis (A), pero no hay conclusiones definitivas (Dellinger 2008) para el uso de RRT para eliminar mediadores y toxinas como terapia adjunta en pacientes con sepsis grave sin fallo renal (M).

Hay tendencia a usar las CRRT con altas dosis de flujo (*The VA/NIH* 2008) por considerar que tienen mejor pronóstico, aunque la dosis óptima no es conocida y es controversial (Palevsky 2007, *The VA/NIH* 2008, Vesconi 2009, *The RENAL* 2009). Los resultados de distintos estudios son contradictorios (*The VA/NIH* 2008, *The RENAL* 2009, Ronco 2000, Saudan 2006), pero la tendencia en pacientes con FRA y Sdmo/Fmo es a usar dosis de

ultrafiltración $\geq 35\text{ml/kg/h}$, aunque para otros (Lewington 2011) serían $\geq 25\text{ml/kg/h}$ (B).

El avance tecnológico (Lewington 2011) permite varias opciones en las *CRRT* y surgen nuevas “técnicas híbridas”, como la diálisis de duración extendida (*EDD*) y la diálisis de baja eficiencia sostenida (*SLED*), que mejoran el manejo de estos pacientes, aunque cuestiones como la dosis óptima de ultrafiltración aún no se determina (M).

La metodología y técnica a usar es individual, dependiente de las características del paciente y del médico, según los elementos clínicos, hidroelectrolíticos y metabólicos del caso (A).

Recomendaciones

Valorar la clasificación (Cuadro 3) y el nivel de riesgo (Cuadro 4) de los medicamentos citados.

En la embarazada séptica grave con FRA y retención de azoados, se debe valorar según la magnitud del fallo, el tiempo gestacional, la viabilidad del producto, el estado clínico y la patología de base la interrupción o no de la gestación (1C).

La prevención y tratamiento precoz de los factores causales reversibles son una piedra angular del tratamiento del FRA (1A).

Al aportar volumen se prefieren los cristaloides, pero si hay mala distribución de líquidos, con espacio intersticial expandido, considerar el empleo de coloides y de ellos la albúmina humana (más aún si hipoalbuminemia) por las complicaciones de los almidones, dextranos y gelatinas aunque su empleo debe ser individualizado valorando el peligro potencial de edema pulmonar y la dosis dependiente de la hemodinamia y patología asociada (1C).

Si la oligoanuria persiste y la paciente está euvolémica con hemodinamia estable o aún hipervolémica sin uso de drogas nefrotóxicas, se sugiere usar furosemida EV a dosis intermitente o en infusión continua (1C).

Si se establece el FRA asociado a la sepsis grave, valorar el uso temprano de las *RRT* (1A). Las indicaciones para los métodos de

depuración extrarenal aceptadas en estas GC se exponen en la Tabla 8.

Furosemida. Modo de empleo.

Dosis intermitente: 10-20 mg EV c/4, 6 u 8 h según respuesta clínica. Recordar que es ototóxica y nefrotóxica.

Dosis continua: bolo inicial de 0,1 mg/kg/EV seguido de infusión continua, primero a 0,1 mg/kg/h que se duplica c/2h de ser necesario hasta una dosis máxima de 0,4 mg/kg/h sin pasar de 40 mg/h. Si refractariedad al aporte de 20 mg/h (gasto urinario < 0,5 ml/kg/h por más de 6 horas) con ganancia hídrica positiva, se recomienda usar, de forma precoz, las CRRT si hay inestabilidad hemodinámica con ritmo de ultrafiltración ≥ 35 ml/kg/h (1B) o IHD si la paciente está estable (1A), hasta evidencia de recuperación renal (aumento del gasto urinario sin diuréticos y no incremento de la creatinina $\geq 0,5$ mg/dl /d).

Factor de crecimiento de colonias de granulocitos / monocitos (GM-CSF)

Evidencias

El nivel de GM-CSF (Wunderink 2001) aumenta de forma significativa en la sepsis bacteriana lo que sugiere un papel elemental en la defensa del huésped, aunque los neutrófilos juegan un rol notable en la patogenia del Dpa/Sdra y el Sdmo/Fmo (A)

Estudios “*in vitro*” sugieren que el GM-CSF incrementa la actividad contra las bacterias patógenas por aumento de la motilidad y actividad fagocitaria de los neutrófilos y estudios en animales no neutropénicos con sepsis (Stephens 2008) muestran mejoría del conteo de neutrófilos, atenuación de la trasudación capilar, niveles reducidos de citoquinas y mejor sobrevida (M).

Estudios en pacientes con sepsis severa y choque séptico no neutropénicos (Wunderink 2001) señalan iguales resultados, sin causar diferencias en las complicaciones (Dpa/Sdra, FRA, CID) y sin aumentar la mortalidad (B).

El tratamiento con *GM-CSF* (Wunderink 2001, Root 2003) de pacientes con sepsis severa neutropénicos o no resulta seguro, pero no fue eficaz (Root 2003) en reducir el número de complicaciones y mortalidad (M).

Se señala (Stephens 2008) que pacientes con comorbilidades como diabetes, enfermedad renal crónica y alcoholismo tienen una función neutrófila reducida que influye en la respuesta a la sepsis (A) y aportar *GM-CSF* en la sepsis grave sería útil (B).

Recomendaciones

Valorar la clasificación (Cuadro 3) y el nivel de riesgo (Cuadro 4) de los medicamentos citados.

En la púerpera neutropénica por sepsis grave usar *GM-CSF* a dosis de 5 mg/kg/d SC por 10-15 días o antes de aparecer respuesta leucocitaria (neutrófilos > 10 000/mm³). Una vez alcanzada la respuesta leucocitaria mantener la dosis mínima efectiva por 3 días más para evitar efecto rebote (1C).

En la embarazada neutropénica por sepsis grave su indicación debe ser motivo de discusión colegiada. Se sugiere si existiese riesgo vital (recomendación 2C) una vez eliminado el foco séptico.

En la POGES no neutropénica no tiene indicación, pues no se ha demostrado efecto beneficioso en pacientes sépticos no neutropénicos de una población general, aunque tengan comorbilidades asociadas (diabetes, enfermedad renal crónica, etc.) aún con su uso temprano (2C).

C. Appendix

6. Tablas, cuadros y figuras

Tabla 1. Comparación de casos tratados de forma habitual (1993-2002) con los tratados según las Guías Clínicas (2007-2008) en las pacientes obstétrica gravemente enferma por sepsis

Tipo	1993 - 2002 (n = 95)						2007 - 2008 (n = 37)					
	V	%	F	%	T	%	V	%	F	%	T	%
Sepsis	19	100	-	-	19	20,0	18	100	-	-	18	48,6
Sepsis severa	65	95,5	3	4,4	68	71,5	12	100	-	-	12	32,4
Choque séptico	5	62,5	3	37,5	8	8,4	6	85,7	1	14,2	7	18,9

Fuente: Prueba piloto de las Guías (2007-2008)

Cuadro 1**Análisis estadístico. Terapéutica habitual (1993-2002) v/s uso de las Guías Clínicas (2007-2008) en el tratamiento de la POGES****a. Valorando sólo el choque séptico**

Intervención	Resultado		Total
	Fallecidas	Vivas	
Terapéutica habitual	3	5	8
GC	1	6	7
Total	4	11	15

Chi² =0.1841 p= 0.667 ARR=0.232 NNT= 4.3 IC95% (1.5;5.2)

OR= 3.6 IC95% (0.28; 46.3) no significativo

b. Valorando el choque + sepsis severa

Intervención	Resultado		Total
	Fallecidas	Vivas	
Terapéutica habitual	6	70	76
GC	1	18	19
Total	7	88	95

Chi² =0.0 V.M.A 09 p= 0.921 ARR=0.0263 NNT= 38

OR= 1.54 IC95% (0.17; 13.64)

c. Valorando sólo la sepsis severa

Intervención	Resultado		Total
	Fallecidas	Vivas	
Terapéutica habitual	3	65	68
GC	0	12	12
Total	3	77	80

Chi² =0.002 p= 0.95 ARR=0.04 NNT= 21.7 IC95% (10.7; 213.1)

OR= no se puede calcular con una celda en cero

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de bacteriemia relacionada con el catéter (CRB) *

Criterios definidos:

- a. Cultivos (cuantitativos o semicuantitativos) positivos del catéter
- b. Cultivos positivos de sangre periférica tomados antes de la remoción del catéter
- c. El mismo microorganismo es identificado en a y b

Criterios probables:

Bacteriemia y uno de los siguientes elementos:

- a. Pus en el sitio de inserción del catéter
- b. Cultivo del lumen del catéter positivo
- c. Un crecimiento de microorganismos ≥ 5 veces en cultivos de sangre central que en periférica o un tiempo de diferencia de la positividad ≥ 2 horas

En cada caso debe crecer el mismo microorganismo en las muestras del catéter y de sangre periférica y no ser identificada otra fuente de la bacteriemia

* Tomado de Cohen 2004

Cuadro 3. Clasificación de riesgo para medicamentos en el embarazo *

Categoría A. Estudios controlados en humanos no han demostrado riesgo fetal.

Hay pocos medicamentos incluidos en esta categoría (ej. Vitaminas)

Categoría B. Estudios en animales no indican riesgo fetal pero no hay estudios en humanos; o han sido demostrados efectos adversos en animales pero no en estudios humanos bien controlados. Algunas clases de medicamentos de uso común están en esta categoría (ej. Penicilinas)

Categoría C. No hay estudios adecuados ni en animales ni humanos, o hay efectos fetales adversos en estudios animales pero no hay datos disponibles de estudios humanos. Muchos medicamentos que comúnmente se toman en el embarazo están en esta categoría

Categoría D. Hay evidencia de riesgo fetal pero los beneficios se consideran sobrepasan los riesgos (ej. Carbamacepina, Fenitoína)

Categoría X. Hay riesgos fetales demostrados que sobrepasan de forma clara cualquier beneficio

* Tomado de Briggs 2001

Cuadro 4. Medicamentos citados y nivel de riesgo *

Medicamentos	Nivel de riesgo	
	Embarazo	Lactancia
Ampicilina/Sulbactam	B	Evitar
Ceftriaxona	B	Compatible
Cefotaxima	B	Compatible
Vancomicina	C	No datos
Amikacina	C	Compatible
Tobramicina	D	Compatible
Gentamicina	C	Compatible
Azitromicina	B	Compatible
Claritromicina	C	Evitar
Piperacilina/Tazobactam	B	Evitar
Meropenem	B	Evitar
Imipenem	C	No datos
Doripenem	B	No datos
Cefepime	B	Compatible
Ceftazidima	B	Compatible
Aztreonam	B	Compatible
Fluoroquinolonas	C	Evitar
Ticarcilina/ clavulanato	B	Compatible
Colistina parenteral	C	No datos
Metronidazol	B No 1er Trimestre	Evitar
Linezolid	C	No datos
Cloro sodio 0,9%	A	Compatible
Albúmina humana 20%	C	No datos
Aminas citadas	C	No datos
Midazolam	D	Evitar
Propofol	B	Evitar
Bromuro de Pancuronio	C	No datos
Heparina no fraccionada	C	Compatible
Nadroparina cálcica	B. Solo si b > R†	Compatible
Sulfato de protamina	C	No datos
Hidrocortisona succinato	B	Compatible
IVIg	C	Compatible
Insulina simple	B	Compatible
Sucralfato	B	Compatible

Medicamentos	Nivel de riesgo	
	Embarazo	Lactancia
Cimetidina	B	Evitar
Ranitidina	B	Compatible
Omeprazol	C	No datos
Furosemida	C	Compatible
GM-CSF	C	No datos

†: b= beneficio; R= riesgo

* Tomado de Gilbert 2010 y Briggs 2001

Tabla 2. Dosis múltiples de antibióticos sugeridos. Ajuste si fallo renal *

Antibióticos y vía sugerida	Dosis función renal normal	Aclaramiento de creatinina. (ml/min)			Suplemento si IHD o CAPD
		> 50	10 - 50	< 10	
Cefotaxima (EV)	2g/8h	2g/8-12 h	2g/12-24 h ID si CRRT	2 g/d	IHD: 1 g extra AD CAPD: 0,5-1 g/24h
Ceftriaxona (EV)	1-2 g/d	100%	100%	100%	No dializa
Cefepime (EV)	2 g/8 h	2g/8h	2g/12-24h ID si CRRT	1g /d	IHD: 1g extra AD CAPD: 1-2g /48h
Metronidazol (EV)	7,5 mg/kg/6h	100%	100% ID si CRRT	50%	IHD: ID Clcr < 10 AD CAPD: ID Clcr < 10
Ciprofloxacina (EV)	400mg /12h	100%	400mg/d 50-75% si CRRT	50%	IHD: 200 mg/ EV/12h CAPD: 200 mg /EV/8h

* Tomado de Gilbert 2010 y Paw 2010

Tabla 3. Dosis múltiples de aminoglucósidos sugeridos. Ajuste si fallo renal *

Aminoglucósido y vía sugerida	Dosis función renal normal	Aclaramiento de creatinina. (ml/min)			Suplemento si IHD o CAPD
		> 50	10 - 50	< 10	
Amikacina (EV)	7,5 mg/kg /12h	7,5mg/kg/12h	7,5mg/kg/d ID si CRRT	7,5 mg/kg /48h	IHD: ½ dosis función renal normal extra AD CAPD: Pérdidas de 15 - 20 mg/litro de dializado/día. Aportar 160 mg/EV/d extra
Gentamicina (EV) Tobramicina (EV)	1,7mg/kg /8h	100% /8 h	100 % / 12-24h ID si CRRT	100% /48h	IHD: ½ dosis función renal normal extra AD CAPD: Pérdidas de 3-4 mg/litro de dializado por día

* Tomado de Gilbert 2010

Tabla 4. Dosis única de aminoglucósidos sugeridos *.
Ajuste si fallo renal †

Aminoglucósido y vía sugerida	Aclaramiento de creatinina (ml/min)						
	> 80	60- 80	40 - 60	30 - 40	20 - 30	10 - 20	< 10 - 0
	Dosis mg/kg/d				mg/kg/48 h		mg/kg/72h y AD
Gentamicina (EV)	5,1	4	3,5	2,5	4	3	2
Tobramicina (EV)							
Amikacina (EV)	15	12	7,5	4	7,5	4	3

* El embarazo es una contraindicación para el uso de dosis única de aminoglucósidos⁰

† Tomado de Gilbert 2010

Tabla 5. Cambios adaptativos hemodinámicos en el embarazo *

Parámetros	No embarazada	Embarazada	Cambio relativo
CO (L/min)	4,3	6,2	+ 43 %
HR (Lat/min)	71	83	+ 17 %
SVR (dinas/seg/cm ⁵)	1530	1210	+ 21 %
PVR (dinas/seg/cm ⁵)	119	78	+ 34 %
COP (mmHg)	20,8	18,0	+ 14 %
COP / Pw (mmHg)	14,5	10,5	+ 18 %
MAP (mmHg)	86,4	90,3	No cambios
CVP (mmHg)	3,7	3,6	No cambios
Pw (mmHg)	6,3	7,5	No cambios
LSWI (g/m/m ²)	41	48	No cambios

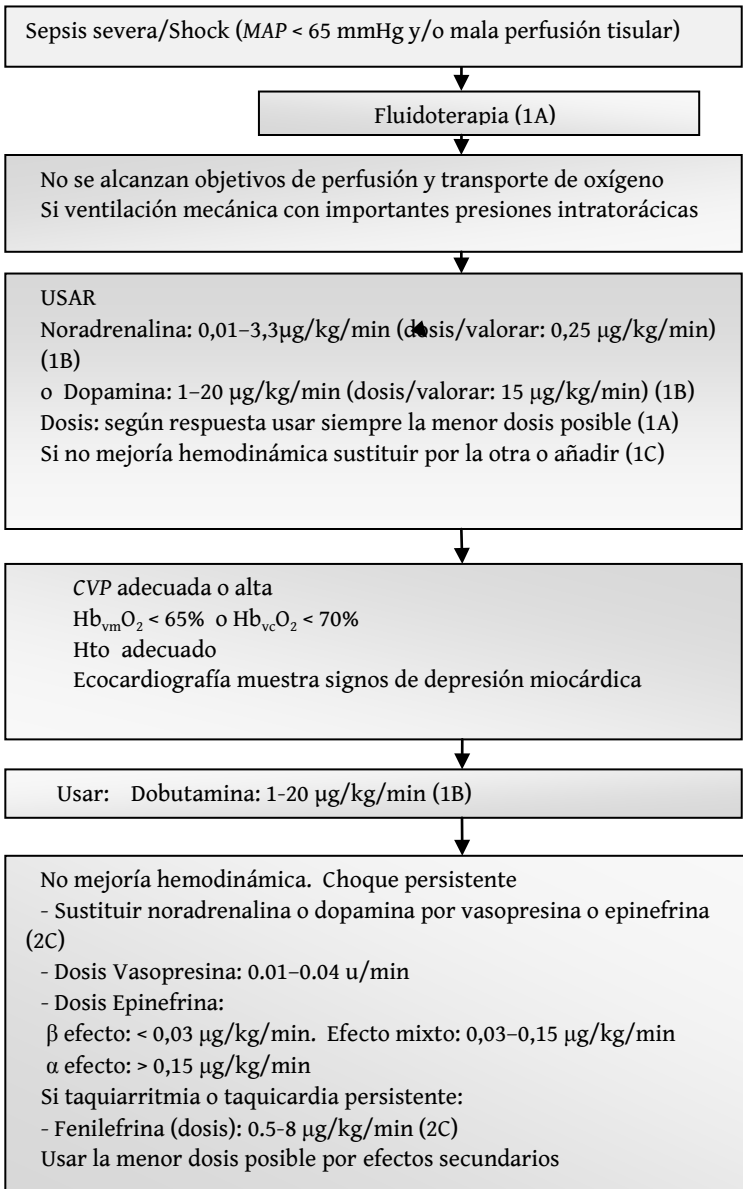
* Tomado de Norwitz 2010

Tabla 6. Valores normales de hematócrito y hemoglobina en la mujer embarazada o no

Parámetro	Mujer embarazada			Mujer no embarazada
	1er Trimestre (12 s)	2do Trimestre (24 s)	3er Trimestre (36 s)	
Hematócrito (Vol %)	31,2-41,2	30,1-38,5	31,7-40,9	34,3-42,6
Hemoglobina (g/l)	108-140	100-132	104-140	115-147

*Tomado de Gronowski 2004

Figura 1. Algoritmo del uso de aminas



Cuadro 5. Protocolo de terapéutica insulínica *

Primero:

- Administrar una infusión de glucosa de 200 g/día
 - Preparar infusión con insulina simple 50 u/50 ml de solución salina 0,9% [1u/ml]
 - Determinar glucemia e iniciar infusión de insulina según esquema:
- IIT (si > 110 mg/dl [6,1mmol/l] e ICT si > 215 mg/dl [≥ 11,9 mmol/l])

Glucosa en sangre: mg/dl (mmol/l)	<110 (6,1)	111-140 (6,1 - 8)	141-210 (8,1- 12)	>210 (> 12)
Infusión de insulina (u/h)	-	1	2	3

Ajuste de dosis:

Medir glucemia cada 1-2 h y ajustar la insulina según esquema (IIT/ICT) a usar

Glucemia mg/dl (mmol/l)	Ajuste de la infusión de insulina
0 - 45 (0 -2,5)	Suspender la infusión. Administrar 25 ml de dextrosa 50% y reevaluar glucemia en 30 min. Cuando glucemia > 110 mg/dl (6,1) reiniciar la infusión al 50% de la infusión previa
46 - 70 (2,6 -3,9)	Suspender la infusión. Evaluar la glucemia en 30 minutos. Si glucemia ≤ lectura anterior a la suspensión de la insulina, infundir 25 ml de dextrosa al 50% y reevaluar en 30 minutos Cuando la glucemia > 110(6,1) reiniciar infusión al 50% de la infusión previa
71-80 (4 -4,4)	Si se infunden > 5 u/hora, disminuir la infusión en 2 u/hora Si se infunden ≤ 5 u/hora, disminuir la infusión en 0,5 u/hora
81-110 (4,5-6)	Continuar igual
111-145 (6,1 - 8)	Si glucemia < anterior: no cambiar Si glucemia ≥ anterior: aumentar la infusión en 0,5 u/hora
146-180 (8,1 -10)	Si glucosa < anterior: no cambiar Si glucosa ≥ que la anterior: aumentar la infusión en 1 u/hora
181-250 (10,1-14)	Si glucemia < anterior: no cambiar Si glucemia ≥ anterior: aumentar la infusión en 1,5 U/h
251-400 (14,1-22)	Aumentar infusión en 2 u/h. Si glucemia > 251 mg/dl (14,1) por tres exámenes consecutivos, aumentar la infusión de insulina en un 50% Evaluar la glucemia c/ 30 min
> 400 (> 22)	Evaluación médica

* Modificado de Kanji 2004

Tabla 7. Dosis múltiples de antibióticos sugeridos. Ajuste si fallo renal *

Antibióticos (vía EV)	Dosis función renal normal	Aclaramiento de creatinina. (ml/min)			Suplemento si IHD o CAPD
		> 50	10 - 50	< 10	
Ceftazidima	2 g/8 h	2g / 8- 12h	2g/12- 24 h. ID si CRRT	2g/24-48 h	IHD: 1g extra AD CAPD: 0,5g/d
Ampicilina/ Sulbactam	2g Amp +1g SB / 6h	/6 h	/8-12 h	/24 h	IHD: dosis AD CAPD: 2g Amp + 1g SB/24 h
Meropenem	1 g/8h	1 g / 8h	1g/12 h ID si CRRT	0,5 g/d	IHD: dosis AD CAPD: ID $Cl_{cr} < 10$
Imipenem	500 mg /6h	250 -500 mg/ 6-8 h	250 mg/ 6-12h si CRRT 0,5- 1g /12h	125 - 250 mg /12h	IHD: dosis AD CAPD: ID $Cl_{cr} < 10$
Doripenem	500 mg /8 h	500 mg /8 h	$\geq 30 - \leq 50$: 250mg/8h $> 10 - < 30$: 250 mg /12h	No datos	No datos
Piperacilina/ Tazobactam	3, 375 -4,5 g/6 -8h	100%	2, 25 g/6h. Si < 20/8h ID si CCRT	2,25 g / 8h	IHD: ID $Cl_{cr} < 10 +$ 0,75 g AD CAPD: 4,5g/12h CRRT: 4,5 g/48h
Vancomicina	1g/12 h	1g / 12 h	1g/24-96 h	1g/4-7d	IHD /CAPD: ID a $Cl_{cr} < 10$ CCRT: 0,5g/24- 48h
Levofloxacina	750 mg/d	750 mg /d	Cl_{cr} 20-49 : 750 mg/ 48h	$Cl_{cr} < 20$: 750mg seguir 500mg/48h	IHD / CAPD/ CCRT: ID a $Cl_{cr} <$ 20
Aztreonam	2g/8h	100%	50-75% ID CCRT	25%	IHD: 0,5g extra AD CAPD: ID CrCl <10
Ticarcilina/ Ácido clavulánico	3,1 g /4h	3,1 g /4h	3,1 g/8-12h ID CCRT	2,0 g / 12h	IHD: 3,1g extra AD CAPD: 3,1 g/12h

* Tomado de Gilbert 2010

Cuadro 6. Ventajas de las técnicas de depuración renal continuas (CRRT) *

- Logran mayor estabilidad hemodinámica lo que favorece su uso en pacientes inestables (Sequential Organ Failure Acute [SOFA] 3 y 4)
- Evitan bruscos cambios de la volemia y electrolitos
- Eliminación gradual y continua de agua y metabolitos tóxicos que permite flexibilidad del manejo hidroelectrolítico
- Corrigen la acidemia sin importante alcalinización
- Mejoran la hematosis por ↓ COP, reducen el agua extravascular pulmonar y las presiones de llenado ventricular
- Facilitan buen control metabólico evitan concentraciones elevadas de urea con eliminación brusca
- Emplean bajo volumen sanguíneo extracorpóreo
- Logran aclaramiento de citoquinas
- Inducen menor activación del complemento (membranas más biocompatibles)
- Producen eliminación preferencial del líquido del espacio intersticial.
- Tienen baja tasa de complicaciones
- Permiten control de la uremia y del volumen intravascular sin restricción de la dieta proteica ni de líquidos
- No requieren personal especializado en técnicas de diálisis
- Prevén el rebote posdialítico en pacientes con hiperfosfatemia (síndrome de lisis tumoral, rabdomiolisis) e intoxicación por litio
- No elevan la presión intracraneal si edema cerebral secundario a fallo hepático agudo a diferencia de la IHD

* Tomado de Sánchez 2011

Tabla 8. Indicaciones del tratamiento depurador extrarenal (RRT) *

CONDICIÓN	INDICACIÓN
BUN > 76 mg/dl (27 mmol/L)	Relativa
BUN > 100 mg/dl (35.7 mmol/L)	Absoluta
Hiperpotasemia + 6 mEq/L	Relativa
Hiperpotasemia + 6 mEq/L (con ECG anormal)	Absoluta
Disnatremia	Relativa
Hipermagnesemia + 8 mEq/L (4 mmol/L)	Relativa
Hipermagnesemia + 8 mEq/L (4 mmol/L) con anuria e hiporreflexia	Absoluta
Acidosis:	
pH > 7.15	Relativa
pH < 7.15	Absoluta
Acidosis láctica por uso de metformín	Relativa
ANURIA / OLIGURIA	
RIFLE clase R	Relativa
RIFLE clase I	Relativa
RIFLE clase F	Relativa
SOBRECARGA DE VOLUMEN	
Diurético sensible	Relativa
Diurético resistente	Absoluta

* Tomado de Bellomo 2000

7. References

- ACCM - SCCM Task Force. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. *Crit Care Med* 1999;27:639-60. (Abstract)
- AGREE Next Steps Consortium 2009. El Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. Hamilton (Canadá): Universidad McMaster; 2009. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
- Alaniz C. An Update on Activated Protein C (Xigris) In the Management of Sepsis. *P&T* 2010;35:504-8. (Abstract)
- Albanèse J, Leone M, Delmas A, Martin C. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized study. *Crit Care Med* 2005;33:1897-902. (Abstract)
- Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, et al; for the European Sepsis Group. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:77-84.
- Alvarez-Lerma F, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:369-74. (Abstract)
- Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 1998;338:347-54. (Abstract)
- American National Red Cross. Practice Guidelines for Blood Transfusion: A compilation from recent peer-reviewed literature. 2nd Edition. U.S.A.; 2007.
- American Thoracic Society Documents (ATS/D). Evidence-based Colloid Use in the Critically Ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1247-59. (Abstract)
- American Thoracic Society Documents (ATS/D). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416. (Abstract)
- Angstwurm M. Vasopressin: A tool as rescue therapy? Take care of dosages and adverse effects! *Crit Care Med* 2005;33:2713-14. (Abstract)
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10. (Abstract)
- Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004; 329:480-88.
- Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009; 301:2362-75.
- Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *The Lancet* 2005;365:63-78. (Abstract)
- Annane D, Sebille V, Bellissant E: Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006;34:22-30. (Abstract)

- 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. (Abstract)
- Annane D. Corticosteroids for septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29:S117-20. (Abstract)
- Annane D. Glucocorticoids in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:449-53. (Abstract)
- Annane D. Low-dose adrenocorticotrophic hormone test is not ready for routine adrenal function testing in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; 33:2689-90. (Abstract)
- Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidence based review. *Crit Care Med* 2004; 32:S455-65. (Abstract)
- Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomized trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000;356:2139-43.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
- Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S495-512. (Abstract)
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al; for the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
- Boyd J, Forbes J, Nakada T, Walley K, Russell J. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39:259-65. (Abstract)
- Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *The Lancet* 2002; 360:219-23. (Abstract)
- Bridges EJ, Womble S, Wallace M, Mc Cartney J. Hemodynamic monitoring in high-risk obstetrics patients I. Expected hemodynamic changes in pregnancy. *Critical Care Nurse* 2003;23:53-62.
- Briegel J, Sprung ChL, Annane D, et al; for the CORTICUS Study Group Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009;35:2151-56. (Abstract)
- Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs. lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303:865-73. (Abstract)
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation* (Windows CD-Rom). 6th ed. California (USA): Lippincott Williams & Wilkins Publisher; 2001.
- Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome (ALVEOLI study). *N Engl J Med* 2004;351:327-36. (Abstract)

- Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al; for The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 2000;342:1301-8.
- Cañedo Andalia R, Jorge Arencibia R, Perezlezo Solórzano L, Araújo Ruiz JA. La Colaboración Cochrane en Cuba. Producción de guías para la práctica clínica: una visión desde la perspectiva de la base de datos Medline. *Acimed* 2004;12. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/aci/vol12_4_04/aci03404.htm - Consultado: 26/11/2009.
- Cigarrán Guldriés S. Hidratación y fluidoterapia: coloides y cristaloides. *Nefrología* 2007;27:43-8.
- Clemente Bautista S, Fernández Polo A, Gil Luján G, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Hidalgo Albert E. Administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria. *Farm Hosp* 2007;31:112-19.
- Cohen J, Brun-Buisson Ch, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S466-94 (Abstract)
- Costello J, Higgins B, Contreras M, et al. Hypercapnic acidosis attenuates shock and lung injury in early and prolonged systemic sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37:1-9. (Abstract)
- Cunha BA. Pneumonia Community-acquired: Treatment & Medication. eMedicine Infectious Disease [Medscape's Continually Update Clinical Reference] [Update Jul 24, 2009; visitado: September 28, 2009]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/234240>
- Cunningham GF, Gant FN, Kenneth J, et al. Section VII Common complications in pregnancy. Chapter 26: Puerperal infection. En: Cunningham GF, editor. *Williams Obstetric's (Windows CD-Rom)*. 21st.ed. Stamford (USA): Mc Graw - Hill Professional; 2001.
- Cunningham GF, Gant FN, Kenneth J, et al. Section XII. Medical and surgical complications in pregnancy. Chapter 43. Critical Care and Trauma. En: Cunningham GF, editor. *Williams Obstetric's (Windows CD-Rom)*. 21st.ed. Stamford (USA): Mc Graw - Hill Professional; 2001.
- da Silva Ramos FJ, Azevedo Pontes LC. Hemodynamic and perfusion end points for volemic resuscitation in sepsis. *Shock* 2010;34:S34-9.
- Davis HB. Improved diagnostic approaches to infection/sepsis detection. *Expert Rev Mol Diagn* 2005;5:193-202. (Abstract)
- De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al; for the SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Eng J Med* 2010; 362:779-89. (Abstract)
- Delaney A; Dan A; McCaffrey J; Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011;39:386-91. (Abstract)
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al; for the International Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60.
- Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1371 - 75. (Abstract)

- Dizon - Townson D. Capítulo 21. Thromboembolic Disease. En: Belfort MA, Saade G, Foley MR, Phelan JP, Dildy GA, editors. *Critical Care Obstetrics* (Windows CD-Rom). Fifth Edition. West Sussex (UK): Blackwell Publishing Limited; 2010.
- Downar J; Lapinsky SE. Pro/con debate: Should synthetic colloids be used in patients with septic shock? *Crit Care* 2009;13:203. (Abstract)
- Durrington HJ, Summers Ch. Cambios en el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad. Una revisión de los 2 últimos años. *BMJ* 2008;336:1429-33. Disponible n: <http://www.trabajosdistinguidos.com>
- Fernández Pérez ER, Salman S, Pendem S, Farmer JC. Sepsis during pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:S286-93. (Abstract)
- Finfer S, Ranieri VM, Thompson BT, et al. Design, conduct, analysis, and reporting of a multinational placebo-controlled trial of activated protein C for septic shock. *Intensive Care Med* 2008;34:1935-47. (Abstract)
- Finnegan LP, Sheffield J, Sanghvi H, Anker M. Infectious Diseases and Maternal Morbidity and Mortality [conference summary]. *ICEID & ICWID* (CDC) 2004;10. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3201/eid1011.040624_05
- Fujitani S, Baldisseri MR. Hemodynamic assessment in a pregnant and peripartum patient. *Crit Care Med* 2005;33:S354-61. (Abstract)
- Gaibani P, Ambretti S, Berlinger A, et al. Outbreak of NDM-1-producing Enterobacteriaceae in northern Italy, July to August 2011. *Euro Surveill* 2011; 16: Article 1. (Abstract)
- Gammill HS, Jeyabalan A. Acute renal failure in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33:S372-84. (Abstract)
- García-Erauzkin G. Papel de la dopamina en la prevención secundaria del fallo renal agudo. *Nefrología* 2007;27:89-92.
- Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, et al: Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2742-51. (Abstract)
- Gattinoni L, Caironi P. Refining Ventilatory Treatment for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome (editorial). *JAMA* 2008;299:691-3. (Abstract)
- Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al; for the Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Eng J Med* 2001;345:568-73. (Abstract)
- Germain S, Wyncoll D, Nelson-Piercy C. Management of the critically ill obstetric patient. *Current Obstetrics & Gynecology* 2006;16:125-33.
- Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos MG, Chambert HF, Saag MS. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2010. 40ed. Sperryville (USA): Antimicrobial Therapy, Inc.; 2010.
- Girard TD, Bernard GR. Mechanical ventilation in ARDS: A state-of-the-art review. *Chest* 2007;131:921-29. (Abstract)
- Goldstein I, Wallet F, Robert J, Becquemin MH, Marquette ChH, Rouby JJ, and the Experimental ICU Study Group. Lung tissue concentrations of nebulized amikacin during mechanical ventilation in piglets with healthy lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:171-75.
- Goodnight W, Soper D. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:S390-97. (Abstract)

- Gould FK, Brindle R, Chadwick PR, Fraise AP, Hill S, Nathwani D, on behalf of the MRSA Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:849-61.
- GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
- Graves CR. Acute pulmonary complications during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:269-376. (Abstract)
- Gronowski AM, Lockitch G. *Handbook of Clinical Laboratory Testing During Pregnancy*. 1^{era} ed. Totowa (NJ): Humana Press Inc; 2004.
- Guinn D, Abel ED, Tomlinson WM. Early goal directed therapy for sepsis during pregnancy, obstetrics and gynecologic emergency. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2007;34. (Abstract)
- Hajjar LA, Auler Junior JOC, Santos L, Galas F. Blood transfusion in critically ill patients: state of the art. *Clinics* 2007;62:507-24. (Abstract)
- Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM: Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350:1629-38. (Abstract)
- Harrington Z, Barnes DJ. One drug or two? Step-down therapy after i.v. antibiotics for community-acquired pneumonia. *Intern Med J* 2007;37:767-71. (Abstract)
- Hébert PC, Tinmouth A, Corwin HL. Controversies in RBC Transfusion in the Critically Ill. *Chest* 2007;131:158-90. (Abstract)
- Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, et al. Impact of Intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:480-89. (Abstract)
- Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006;333:420-25. (Abstract)
- Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32:1928-48. (Abstract)
- Hollenberg SM. Vasopressor support in septic shock. *Chest* 2007;132:1678-87. (Abstract)
- Hossain N, Paidas MJ. Capítulo 31. Disseminated Intravascular Coagulopathy. En: Belfort MA, Saade G, Foley MR, Phelan JP, Dildy GA, editors. *Critical Care Obstetrics (Windows-CD-Rom)*. Fifth Edition. West Sussex (UK): Blackwell Publishing Limited; 2010.
- Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006;355:1903-11. (Abstract)
- Ioannidou E, Siempos II, Falagas ME. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1216-26. (Abstract)
- Joannidis M. Continuous renal replacement therapy in sepsis and multisystem organ failure. *Semin Dial* 2009;22:160-4. (Abstract)
- Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S; for the Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Lactate Clearance vs. Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2010;303:739-46. (Abstract)

- Kanji S, Singh A, Tierney M: Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intensive Care Med* 2004;30:804-10. (Abstract)
- Kankuri E, Tapio K, Carlson P, Hilesmaa V. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:730-35. (Abstract)
- Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "Low Dose" hydrocortisone in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:512-20. (Abstract)
- Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:2677-85.
- Kumar A, Kumar A. Section VI Shock States. Chapter 57 Sepsis and Septic Shock. En: Gabrielli A, Layon AJ, Yu M, editors. *Civetta, Taylor & Kirby's: Critical Care (Windows CD-Rom)*. 4th Edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- Kumar A, Roberts D, Wood K, 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. (Abstract)
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:597-602.
- Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005; 115:2277-86. (Abstract)
- Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007;35:2686-92. (Abstract)
- Lauschke A, Teichgraber UKM, Frei U, et al. Low-dose dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;69:1669-74. (Abstract)
- Lewington A, Kanagasundaram S. *Acute Kidney Injury. Clinical Practice Guidelines*. 5th Edition. UK: The Renal Association. Final Version; 2011. Disponible en: <http://www.renal.org/clinical/guidelinessection/AcuteKidneyInjury.aspx>
- Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury. A review. *Chest* 2004;126:249-58. (Abstract)
- Lovesio C, Mécoli H. Capítulo 82. Analgesia, sedación y relajación en el paciente crítico. En: Carlos Lovesio, editor. *Medicina Intensiva (Windows CD-Rom)*. 5ta ed. Buenos Aires (Argentina): Editorial El Ateneo; 2001.
- Luna CM, Monteverde A, Rodríguez C; para el grupo Argentino-Latino Americano de estudio de la Neumonía Nosocomial. Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas *Arch Bronconeumol* 2005;41:439-56. (Abstract)
- Luyt ChE, Clavel M, Guntupalli K, et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Crit Care* 2009;13:R200. (Abstract)

- Lynn YM. Tratamiento de la endometriitis post-cesárea. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas de Norteamérica* 1988;2:477-88.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus*. *C I D* 2007; 44:S27-72. (Abstract)
- Marini JJ, Wheeler AP. Section II Medical and surgical crisis Chapter 37 Gastrointestinal Bleeding. En: Marini JJ, Wheeler AP. *Critical Care Medicine: The Essentials (Windows CD-Rom)*. 4th Edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- Marini JJ, Wheeler AP. Section II Medical and surgical crisis. Chapter 27 Severe sepsis. En: Marini JJ, Wheeler AP. *Critical Care Medicine: The Essentials (Windows-CD-Rom)*. 4th Edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S513-26. (Abstract)
- Martin G, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33:1681-7. (Abstract)
- Masterton RG, Galloway A, French G, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:5-34.
- Mateo Arranz J, Foncuberta Boj J. Coagulopatías adquiridas. En: García-Conde J, San Miguel JF, Sierra J, Urbano-Ispizua A, Vicente V, Vives Corrons JL. *Hematología*. 1era ed. Madrid (España): Ediciones ARAN; 2003:407-22.
- Maupin RT. Obstetrics Infectious Disease Emergencies. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2002;45:393-404.
- Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al; for the Lung Open Ventilation (LOV) Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:637-45.
- Meduri G, Golden E, Freire A, et al Methylprednisolone Infusion in Early Severe ARDS. Results of a Randomized Controlled Trial. *Chest* 2007;131:954-63. (Abstract)
- Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med* 2008;34:61-9 (Abstract)
- Mercat A, Richard J-Ch M, Vielle B, et al; for the Expiratory Pressure (EXPRESS) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646-55. (Abstract)
- Mitchell ML, Mitchell PF, Marshall CJ, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ ATLS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-56.
- Moise KJ, Cotton DB. Uso de la presión osmótica coloidea durante el embarazo. *Clínicas de Perinatología* 1986;4:797-813.

- Moreno R, Sprung CL, Annane D, et al. Time course of organ failure in patients with septic shock treated with hydrocortisone: results of the Corticus study. *Intensive Care Med* 2011;37:1765-72. (Abstract)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The guidelines manual. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk> (Abstract)
- NHLBI ARDS Network. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury (FACTT study). *N Engl J Med* 2006;354:2564-75. (Abstract)
- NHLBI ARDS Network. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2213-24. (Abstract)
- Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of Procalcitonin to Shorten Antibiotic Treatment Duration in Septic Patients. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505. (Abstract)
- Norwitz ER, Lee HJ. Capítulo 41. Septic Shock. En: Belfort MA, Saade G, Foley MR, Phelan JP, Dildy GA, editors. *Critical Care Obstetrics* (Windows CD-Rom). 5th Edition. West Sussex (UK): Blackwell Publishing Limited; 2010.
- Oppert M, Schindler R, Husung C, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2457-64.
- Palevsky PM. Clinical review: Timing and dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:232.
- Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010;33:375-80. (Abstract)
- Paw HGW, Shulman R. Handbook of drugs in intensive care an A - Z guide. Fourth edition. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 2010.
- Payen D, JM de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12:R74. (Abstract)
- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:538-82. (Abstract)
- Provan D, Wood P, Winer JB, et al; for the IVIg Guideline Development Group of the IVIg Expert Working Group. Clinical guidelines for immunoglobulin use. 2nd ed. London (UK): Department of Health; 2008.
- Rice LB. Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *CID* 2006;43:S100-5. (Abstract)
- Rigby FB. Capítulo 47. Ethics in the Obstetric Critical Care Setting. En: Belfort MA, Saade G, Foley MR, Phelan JP, Dildy GA, editors. *Critical Care Obstetrics* (Windows CD-Rom). Fifth Edition. West Sussex (UK): Blackwell Publishing Limited; 2010.
- Rivers EM, Guyen RN, Havstad SH, et al; for the Early goal-directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77. (Abstract)
- Rivers EP, McIntyre L, Morro DC, Rivers KK. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *CMAJ* 2005;173:1054-65. (Abstract)

- Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of [beta]-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009;37:2071-8. (Abstract)
- Romero M, Ramos S, Ábalos E. Modelos de análisis de la morbi - mortalidad materna. Hoja informativa 3 OSSyR 2010. Disponible en: http://www.ossyr.org.ar/hojas_informativas.html
- Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26-30.
- Root RK, Lodato RF, Patrick W. Multicenter double-blind placebo - controlled study of the use of Filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:367-73. (Abstract)
- Rusavy Z, Sramek V, Lacigova S, Novak I, Tesinsky P, Macdonald IA. Influence of insulin on glucose metabolism and energy expenditure in septic patients. *Crit Care* 2004;8:R213-20.
- Russell J, Walley K, Gordon A, et al; for the Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST) Investigators. Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med* 2009;37:811-18. (Abstract)
- Russell J. Vasopressin, levosimendan, and cardiovascular function in septic shock. (editorial). *Crit Care Med* 2010;38:2071-3.
- Russell JA, Walley KR, Singer J, et al; for the VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Eng J Med* 2008;358:877-87. (Abstract)
- Russell JA. Management of Sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-713. (Abstract)
- Sackett D, Haynes B, Guyatt G, Tugwell P. *Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica*. 2da. ed. México: Editorial Panamericana; 1998.
- Sackett D, Straus S, Richardson S. *Evidence Based Medicine. How to practice and to teach Evidence-Based Medicine*. 2da. Ed. Toronto: Churchill Livingstone; 2000.
- Sakka SG, Klein M, Reinhart K, et al. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest* 2002;122:2080-6. (Abstract)
- Sánchez Padrón A, Sánchez Valdivia A, Somoza García M, et al. Colección *Trabajos Distinguidos, Serie Clínica Médica (SIIC)* 2011;16:71-6. Disponible en: <http://www.trabajosdistinguidos.com>
- Sánchez Valdivia A, Sánchez Padrón A, Somoza García M, López Guerra C. Insuficiencia renal aguda en pacientes obstétricas en estado crítico. *Salud(i)Ciencia* 2011;18:525-29.
- Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous haemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70:1312-17. (Abstract)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developer's handbook. Edinburgh (Scotland); 2008. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section9.html>
- Sessler NC, Perry JC, Varney KL. Management of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:354-63. (Abstract)
- Sheffield JS. Sepsis and septic shock in pregnancy. *Crit Care Clin* 2004;20:651-60.

- Sociedad española de transfusión sanguínea. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 2ª edición. Madrid (España); 2003.
- Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al; for the National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671-84. (Abstract)
- Steinbrook R. Guidance for Guidelines. *N Engl J Med* 2007;356:331-33.
- Stephens DP, Thomas JH, Dip G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:448-54. (Abstract)
- Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al; for the Prone-Supine Study Group II. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1977-84. (Abstract)
- The AGREE collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. Manual de Formación 2003 Versión electrónica. [Consultado 5 de Junio 2006]. Disponible en: <http://www.agreecollaboration.org>
- The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97. (Abstract)
- The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2009; 361:1627-38. (Abstract)
- The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56. (Abstract)
- The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2008;359:7-20. (Abstract)
- Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, et al. Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007;146:193-203. (Abstract)
- U.S. FDA Food and Drugs Administration. Xigris [drotrecogin alfa (activated)]: Market Withdrawal - Failure to Show Survival Benefit. Drug Safety Communication - FDA. 10/25/2011. Available in: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm277143.htm>
- Uchino S, Doig GS, Bellomo R. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004;32:1669-77. (Abstract)
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61. (Abstract)
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67. (Abstract)
- Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31:359-66. (Abstract)
- Van den Berghe G. How does glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114:1187-95. (Abstract)

- Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, et al.; for the DOse REsponse Multicentre International collaborative Initiative (DO-RE-MI Study Group). Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2009;13:R57.
- Villar J, Kacmarek RM, Pérez Mendez L, Aguirre J. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006;34:1311-8.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung ChL, et al; on behalf of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53. (Abstract)
- Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al; for Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 2007;35:2693-701. (Abstract)
- World Health Organization (WHO). The International Statistical Classification of Diseases and Related Death Problems (ICD-10). Tenth revision. Geneva (Switzerland): WHO; 2004. Disponible en: <http://www.who.int/classifications>
- World Health Organization. Beyond the numbers: reviewing maternal deaths and complications to make pregnancy safer. Geneva (Switzerland): WHO; 2004.
- World Health Organization. Maternal mortality in 2000: Estimates Developed by WHO, UNICEF and UNFPA. Geneva (Switzerland): WHO; 2003.
- World Health Organization. Maternal mortality. Media centre. Fact sheet N° 348. Geneva: WHO; 2010. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348>
- Wunderink RG, Leeper KV, Schein R, et al. Filgrastim in patients with pneumonia and severe sepsis or septic shock. *Chest* 2001;119:523-9. (Abstract)
- Xu JQ, Kochanek KD, Murphy SL, Tejada-Vera B. Deaths: Final data for 2007. *NVSS (CDC)* 2010;58.
- Yeomans RE, Gilstrap CL. Physiologic changes in pregnancy and their impact on critical care. *Crit Care Med* 2005;33:S256-58. (Abstract)
- Zimmerman JL. Use of blood products in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S542-7. (Abstract)

Índice analítico

- Absceso 44
- Acceso vascular 42
- Acidemia 124
- Ácido clavulánico 97, 123
- Acidosis 125
- Acidosis láctica 21
- Acinetobacter spp. 98, 100
- Aclaramiento de creatinina 49
- Activación del complemento 124
- Albúmina 54
 - humana 116
- Alimentación enteral 93
- Amikacina 50, 97, 104, 116, 118, 119
- Aminas 65
- Aminoglucósidos 50, 105
- Amniocentesis 30
- Ampicilina 100, 116, 123
- Amrinona 63
- Anemia 30, 74
- Antibióticos 45, 46, 47, 51, 80
- Antibioticoterapia 94
- Anticoagulantes orales 81
- Antitrombina 3 76
- Azitromicina 99, 105, 116
- Aztreonam 99, 104, 105, 116, 123

- Bacteriemia 21
- Bacteroides fragilis 98
- Biomarcadores 45
- Bromuro de Pancuronio 116

- Carbapenemes 101

- Cateterismo arterial pulmonar 42
- Cefalosporina 49
- Cefepime 50, 97, 104, 116
- Cefotaxima 49, 98, 99, 116, 117
- Ceftazidima 96, 97, 116, 123
- Ceftriaxona 49, 98, 99, 116, 117
- Cesárea 24, 44, 52
- Choque séptico 22, 43, 65, 85
- Cimetidina 93, 117
- Ciprofloxacina 50, 97, 104, 117
- Citrobacter 101
- Claritromicina 116
- Clindamicina 99
- Cloro sodio 116
- Coagulación
 - alteraciones 75
- Coagulación intravascular diseminada crónica 75
- Colistin
 - por vía inhalatoria 102
- Colistina 104, 116
- Concentrado de glóbulos rojos 77
- Concentrado de plaquetas 78
- Corioamnionitis 30, 51
- Crioprecipitado 78
- CRRT 107
- Cultivos 95

- Diabetes mellitus 30
- Dismenorrea 24
- Disnatremia 125
- Distensión gástrica 41
- Dobutamina 61, 66, 75
- Dopamina 60, 65
- Doripenem 104, 105, 116, 123

- Dpa
 daño pulmonar agudo 41
 Dpa/Sdra 43
 Drotrecogin alfa 87
 DRSP 99
- E. coli 100
 Edema 68
 Edema cerebral 124
 Embolismo pulmonar 42, 81
 Endometritis 44
 Enoximone 63, 67
 Enterobacterias 101
 multirresistentes 100
 Epinefrina 64, 67
 Episiotomía 24
 Equilibrio ácido-base 85
 Estabilidad hemodinámica 124
 Esteroides 82
- Fallo cardíaco 43
 Fallo hepático agudo 124
 Fallo renal 42
 Fallo renal agudo 43, 105
 Fenilefrina 64, 67
 Fludrocortisona 84
 Fluidoterapia 53
 Fluoroquinolonas 116
 Foco séptico 51
 Furosemida 55, 109, 117
- Gentamicina 50, 116, 118, 119
 Glicopéptidos 105
 Globulina antihemofílica
 humana 78
 Glucemia 88
 GM-CSF 109, 117
- Haemophilus influenzae 97
- Hematócrito 58, 120
 Hemodiafiltración 107
 Hemofiltración 107
 Hemoglobina 58, 120
 Heparina 80
 Heparina no fraccionada 116
 Herpes virus 24
 Hidrocortisona 84, 116
 Hiperfosfatemia 124
 Hiperglucemia severa 89
 Hiperinsulinemia 88
 Hipermagnesemia 125
 Hiperpotasemia 125
 Hipertermia 21
 Hipoalbuminemia 55
 Hipoperfusión 59
 tisular 85
 Hipotermia 21
 Hipoxemia 67
 refractaria 73
 Hipoxia citopática 68
 Histerectomía 52
- Imipenem 104, 105, 116, 123
 Infarto agudo 42
 Infección 20
 Inhibidora de las
 betalactamasas 98
 Inhibidores de la
 fosfodiesterasa 63
 Inmunoglobulinas policlonales
 endovenosas 87
 Inmunoterapia pasiva 87
 Insulina 116
 Insulinorresistencia 89
 Insulinoterapia 89
 Interleucinas 45
 Intoxicación por litio 124
 Intubación endotraqueal 42
 IVIg 87, 116

- Ketolides 105
 Klebsiella spp. 100
- Lactacidemia 62
 Leakage 54
 Legionella pneumophila 97
 Levofloxacin 99, 104, 105, 123
 Levosimendan 63, 67
 Linezolid 98, 101, 105, 116
- Macrólidos 105
 Menorragia 24
 Meropenem 97, 104, 116, 123
 Metabolitos tóxicos 124
 Metronidazol 50, 116, 117
 Midazolam 116
 Milrinona 63
 Monitoreo cardíaco fetal 43
 Monobactámicos 105
 Moxifloxacin 104, 105
 MRSA 96, 100, 104
 MSSA 100
 Mycoplasma pneumoniae 97
- NAC 97
 Nadroparina cálcica 81, 116
 Neumonía 41, 97
 Neumonía adquirida en la comunidad 97
 Neumonía intrahospitalaria 100
 NIH 100
 Nivel socioeconómico 30
 Norepinefrina 61, 65
- Obesidad 30, 49
 Oligoanuria 105
 Oliguria 22
- Omeprazol 93, 117
 Oxigenoterapia 41
- Parto vaginal distócico 30
 Peep 42, 68
 Penicilinas 104
 Perfusión regional
 - higado 58
 - intestino 59
 - miocardio 58
 - riñón 59
- Piperacilina 97, 104, 116, 123
 Plasma fresco congelado 78
 Plasmina 76
 Preclampsia grave 42
 Presión coloidosmótica plasmática 53
 Procalcitonina 45
 Propofol 116
 Protección gástrica 92
 Proteína C activada 87
 Proteína C reactiva 45
 Pseudomonas aeruginosa 96, 100
- Rabdomiolisis 124
 Ranitidina 93, 117
 Reacción en cadena de la polimerasa 45
 Relaciones sexuales tardías 30
 Resucitación 51, 59
- Sdmo 22
 Sdra 42
 Sedantes 71
 Sepsis 20, 21
 - severa 43
- Serratia 101
 Sicklemia 30

- Sida 24
 Síndrome de lisis tumoral 124
 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica 21
 Síndrome séptico 21
 Solución cristaloides 53
 Sonda nasogástrica 41
 SRIS 21
 Staphylococcus aureus 96, 97
 Streptococcus pneumoniae 97
 Sucralfato 93, 116
 Sulbactam 101, 123
 Sulfato de protamina 116
- TAFI 76
 Taquicardia 21
 Taquipnea 21
 Tazobactam 97, 104, 116, 123
 Test de cortisol 83
 Ticarcilina 97, 116, 123
 Tinción de Gram 44
- Tobramicina 97, 104, 105, 116, 118, 119
 TRALI 76
 Trastornos de la coagulación 43
 Trastornos de la sangre 74
 Tratamiento esteroideo 30
 Tromboflebitis pélvica 81
 Trombosis 76
 Trombosis venosa profunda 80
 Tuberculosis 24
- Uremia 124
- Vaginitis 30
 Vancomicina 98, 101, 105, 116, 123
 Vasopresina 64, 67
 Ventilación mecánica 71
 Ventilación protectora 68
 Volumen corriente 69



goo.gl/DAxxC



the Flying Publisher Guide to
**La Sepsis Grave en la
Paciente Obstétrica / 2012**

edited by

Sánchez Padrón, Sánchez Valdivia, Somoza, Pérez

#12



Recomendaciones terapéuticas actualizadas y conformadas de modo novedoso para la atención de la sepsis grave en la paciente obstétrica.

La Sepsis Grave en la Paciente Obstétrica es una fuente actualizada de información para médicos, residentes y estudiantes de medicina de años superiores.

www.flyingpublisher.com

ISBN 978-3-942687-12-6



9 783942 687126