



Acta de la sesión de la ANMM del 14 de septiembre de 2016

Simposio Sepsis.

Coordinador-Dr. Alejandro Ernesto Macías Hernández

Gracias, me siento muy honrado y agradecido con la ANMM.

El Macías agradeció a la ANMM la oportunidad de organizar el simposio y comentó que el 13 de septiembre fue el día internacional de la sepsis. Dijo que esta afección mata más personas en México que el crimen organizado y que los accidentes juntos; sin embargo su importancia no es reconocida.

Asimismo comentó que un grupo de expertos en sepsis disertarían sobre el tema.

Epidemiología de la sepsis-Dr. Arturo Galindo Fraga. Adscrito al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Al iniciar su intervención el Dr. Galindo le agradeció al Dr. Macías por la invitación, y recalcó que la sepsis es uno de los problemas internacionalmente más importantes.

Relató que a principios de este año hubo una revisión de expertos internacionales, sobre los criterios para definir la sepsis, por lo que hoy no encontramos con datos que reflejan mediciones con diferentes criterios, que incide en qué es lo que medimos como sepsis y en lo que consideramos sobre la magnitud del problema.

La sepsis se define como una disfunción orgánica causada por una respuesta no regulada por el hospedero. Esta disfunción se refleja en un cambio agudo en el score SOFA* de más de dos puntos, secundario a una infección. Es una condición que pone en riesgo la vida y que daña los propios órganos.

Clásicamente se definía como un síndrome de respuesta inflamatoria, causada por una infección invasiva, que se evidenciaba mediante hemocultivos. Se presenta una temperatura alta o hipotermia, y taquicardia de más de 90 pulsaciones por minuto, además de tener los leucocitos elevados.

Relató que la incidencia de la sepsis ha tenido un incremento importante, y que este reporte se hace considerando la valoración clínica de los pacientes como se describió anteriormente. Este incremento se presenta a nivel global, por ejemplo en EUA y Francia se reportó un incremento de 75% en sepsis grave. Sin embargo junto con el aumento de los casos ha habido un decremento de la mortalidad asociada. Este decremento se calculó como un 17% entre 1993 y 2000.



En México, en 2014 el INEGI reportó que hubo 3805 casos de muerte por septicemia de 633641 muertes totales (0.6%). Este dato no es muy preciso, ya que se reportan muertes por neumonía y otras infecciones, que probablemente se trataron de casos de sepsis.

En cuanto a la epidemiología de la sepsis en Latinoamérica, el Dr. Galindo comentó que hay pocos datos, ya que en muchas publicaciones se habla de casos de infección en terapia Intensiva, o de infecciones asociadas a la atención a la salud, pero no se sabe si son equivalente a casos de sepsis. Comentó que hay una publicación de los doctores Ponce de León y Sifuentes sobre el impacto de la sepsis en la mortalidad en el INCMNSZ, y se calcula cerca del 30%. Este dato coincide con un estudio que incluyó a 135 unidades de terapia intensiva públicas (52%) y privadas (48%), en el que se detectó una mortalidad de 1 por cada 3 casos de sepsis.

Se reporta en el estudio del INCMNSZ que el foco de infección se encontró en el abdomen en el 47% de los casos y en el pulmón en el 33%. En cuanto a los gérmenes causantes de la infección, la mayoría (52%) fueron Gram negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, y en menor medida *Escherichia coli*. Los Gram positivos causaron el 38% de las infecciones, mientras que el 10% se debió a hongos y levaduras. Estos datos son similares a los que se reportan a nivel internacional.

Resaltó que lo reportado con los criterios anteriores abarcaba otras infecciones, por lo que al haber cambiado los criterios de definición de la sepsis, el número de las infecciones que se consideran es menor. Este cambio causará que cambie la epidemiología de la sepsis.

El Dr. Galindo, presentó una entrevista a diversos médicos que trabajan en Unidades de terapia Intensiva en la que se presentaban casos clínicos que se apegaban a la definición de sepsis, y sólo en el caso índice hubo coincidencia de todos los participantes, mientras que en otros casos sólo hubo un acuerdo del 40%.

Para terminar resaltó que aunque los datos no son claros el problema es grave, ya que se ha determinado que cada hora mueren alrededor de 50 personas por sepsis.

Marcadores tempranos en sepsis-Dr. Alejandro Ernesto Macías Hernández

El Dr. Macías dijo que la sepsis tiene una alta mortalidad que puede llegar a ser del 60%, y que también impacta a la muerte neonatal. Adicionalmente resaltó que el manejo temprano mejora el pronóstico, pero que la identificación de los patógenos que causan la infección, es un proceso tardado. Por ello se han buscado por décadas marcadores



temprano de sepsis. Presentó algunos de los marcadores que se ha planteado que pueden ser útiles; entre os que están:

- La proteína C reactiva; el problema con este marcador es que se incrementa no sólo por infección, sino por distintos tipos de inflamación. Existen además distintos puntos de corte para distintas infecciones y diferentes kits, lo que genera gran variabilidad y hace su uso poco útil.
- Se usan anticuerpos anti-manano para la detección de infecciones micóticas, específicamente para candidiasis. No se ha reportado un efecto positivo en la sobrevivencia de los pacientes.
- El interferón gamma se ha planteado para ser usado para detectar infecciones virales, pero este marcador es difícil de estandarizar. Un caso en que sí se ha estandarizado es el de la hepatitis C.
- La procalcitonina es el marcador más popular se solicita con mucha frecuencia en buena parte del mundo. Se supone que es específica de las infecciones bacterianas, pico a las 8 horas, tiene un valor pronóstico y cae con el tratamiento.

El problema de la procalcitonina es que los reportes de sensibilidad y especificidad no son constantes. Así pues, el punto de corte se ha establecido de 0.3 a 8 mg/ml; este intervalo causa que se obtengan valores tanto positivos como negativos.

Se ha propuesto que en algunos contextos los marcadores tempranos incluso pudieran sustituir a la clínica. Sin embargo el Dr. Macías dio un ejemplo de un análisis basado en los valores de procalcitonina, en el que se mostró que como en la clínica hay que hacer un análisis Bayesiano, aunque se inicie con un valor predictivo del 80%, se termina con un valor del 50%, lo que es la misma probabilidad de echar un volado para determinar si el paciente tiene sepsis o no.

En este contexto, el Dr. Macías enfatizó que los marcadores no cambian gran cosa la capacidad de hacer un diagnóstico temprano, que lo que manda es la clínica. Se refirió a una publicación reciente sobre sepsis de 31 sociedades internacionales (JAMA 2016; 315.) en la que se establecen criterios para definir la sepsis.

El Dr. Macías dijo que para definir la sepsis hay que realizar otras mediciones que determinen la existencia de una falla orgánica, no sólo la inflamación. Se debe determinar un score SOFA, y considerar si hay alteraciones mentales, hipotensión arterial, entre otras manifestaciones. Resaltó que ante una sospecha de sepsis se debe iniciar un tratamiento agresivo con antibióticos.

Para terminar el Dr. Macías dijo que seguimos buscando un marcador temprano de sepsis y que pueda servir para el seguimiento de los pacientes. Por tanto en las condiciones actuales se debe seguir con la clínica como pilar fundamental en el diagnóstico temprano de sepsis.



Manejo antibiótico en sepsis, mitos y realidades- El Dr. Arturo Galindo Fraga, presento el trabajo en representación del Dr. José Sifuentes.

El Dr. Galindo comentó al iniciar esta presentación que no todo son antibióticos son adecuadas en el manejo de las infecciones y de la sepsis en particular. Recalcó que es fundamental dar un tratamiento antimicrobiano adecuado, y de manera temprana, ya que el uso del tratamiento adecuado en el momento preciso da buenos resultados y puede ser la diferencia para la sobrevivencia del paciente. Sin embargo, no hay ensayos clínicos controlados acerca de la terapia con antibióticos. Es por ello que deben quedar establecidas las metas para la administración de antibiótico para el tratamiento de la sepsis en cada unidad de terapia intensiva; si se da oportunamente un tratamiento antimicrobiano adecuado la sobrevida es mayor, ya que se controla la infección. Comentó que desde el momento en que se inicia la hipotensión hay que dar lo antes posible el antibiótico. Los antibióticos adecuados deben darse en el tiempo adecuado.

El Dr. Galindo recalcó que una importante tarea del clínico es definir el sitio de infección, ya que es necesario el control del foco, ya que la mayor parte de las infecciones no se resuelven sólo con antibiótico, y en muchos casos se requiere cirugía para eliminar el foco de la infección. Presentó esta estrategia como un de los consensos de la campaña “Sobreviviendo a la Sepsis”, se considera urgente controlar el foco de infección. Señaló que sólo en la minoría de los pacientes no se puede establecer el foco de la sepsis. Dentro de las infecciones en las que es difícil erradicar el foco de la infección están las infecciones por *Clostridium difficile*, o la isquemia intestinal.

El tratamiento para la aplicación de antibióticos está bien establecido desde el protocolo de Rivers en el año 2001; se establecen las guías de aplicación de antibióticos y para el control del foco de infección.

En cuanto a la etiología de la infección, comentó que es muy importante identificar el agente causal, y es importante tener el aislamiento, ya que si se logra contar con el microorganismo causal, el impacto es muy grande. Por esto se recomienda realizar un hemocultivo antes de iniciar el tratamiento con antibióticos. Mientras se cuenta con el resultado del hemocultivo, se recomienda usar un antimicrobiano de amplio espectro para aumentar la probabilidad de supervivencia con el paciente.

.Además en casos donde el paciente está inmunocomprometido o en los casos en los que no se tiene una buena evolución del paciente a pesar de haber administrado antibióticos de amplio espectro, se recomienda dar tratamiento contra hongos.

Uno de los grandes problemas es la aparición de cepas resistentes a carbapenem en bacterias Gram -negativas. En cuanto a los Gram-positivos, los *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina son frecuentes en los hospitales, pero no en comunidades. En



cuanto a *Pseudomonas aeruginosa*, se encuentran cepas con patrones de resistencia similares en hospitales y en comunidades.

El Dr. Galindo recalcó que una vez que se tiene el aislamiento a partir del hemocultivo, es necesario checar si el tratamiento de antibióticos que se está empleando es el idóneo. Además comentó que en varios casos puede ser útil el uso de biomarcadores.

Para finalizar dijo que la terapia combinada de antimicrobianos no se recomienda por más de 3 a 5 días, y la administración de un antibiótico no se recomienda por más de 10 días.

Resucitación temprana en sepsis, guiada por objetivos (EGDT)-Dr. Guillermo Domínguez Cherit

Al inicio de su intervención el Dr. Domínguez dijo que la pobre mejora en la sobrevida llevó a cuestionar el manejo integral del paciente con sepsis. En este sentido al inicio de este siglo el Dr. Rivers en Detroit, propone una guía de manejo en urgencias cuando se van detectando diferentes elementos en los pacientes. Esta llamada guía de Rivers, establece algunas intervenciones que tratan de lograr una mejora en la sobrevida llevando a cabo pasos determinados, se incluye el uso de un ventilador, y se incorpora un catéter central (el uso de este catéter ha despertado muchas controversias). Se establece la importancia de mantener los líquidos, y estabilizar la presión arterial, incluso aplicando una transfusión sanguínea.

Se aplicó la terapia común a 263 pacientes y se comparó con alrededor de 150 pacientes a los que se les aplicó la terapia integral, y se pudo comprobar que bajó la mortalidad significativamente con la nueva estrategia.

Actualmente se cuenta con una campaña para mejorar el manejo temprano del paciente con sepsis, en el que se establece como prioritario el medir el nivel de lactato de los pacientes y realizar hemocultivos antes de administrar antibióticos. Se recomienda administrar antibióticos de amplio espectro en las primeras horas, así como 30 ml/kg de peso de cristaloides en caso de hipotensión y 4 mmol/l durante las primeras 6 horas. Se recomienda además utilizar vasopresores si no responde a la administración de líquidos y realizar un seguimiento con lactato.

El Dr. Domínguez presentó 3 estudios randomizados para determinar en la actualidad qué tan válido es el uso de la terapia propuesta por de Rivers (uno de estos estudios se realizó en la Unidad de Terapia Intensiva del INCMNSZ) y se comparó la resucitación temprana (Rivers) con la terapia estándar. El resultado obtenido es que la terapia estándar es igual o incluso mejor que lo propuesto por Rivers. Esto se debe a que ambos tipo de intervenciones ya no tiene gran diferencia como ocurría en el año 2000. Resaltó



que lo que más ha variado desde el estudio de Rivers es la inclusión de lactato en el tratamiento, que ya se incluyen vasopresores, y que actualmente se le da más antibióticos a los pacientes que lo que propuso Rivers.

El Dr. Domínguez planteó que otra diferencia es que en los estudios clínicos randomizados actuales se incluyen diferentes grupos de pacientes, pues los criterios de inclusión varían y tienen un mejor manejo previo al reclutamiento; esta característica contribuye a que baje la mortalidad por el manejo estándar de sepsis, comparada con la terapia planteada por Rivers en el 2001. Así pues, se disminuye la mortalidad y se obtiene un mejor desenlace usando el manejo guiado por objetivos que se desarrolla actualmente.

Para concluir el Dr. Domínguez dijo que las estrategias implementadas para el manejo de pacientes con sepsis deben tener objetivos medibles, y que ya no es el momento de seguir la controversia entre usar el protocolo de Rivers o no.

Riñón y sepsis-Dr. Ricardo Correa Rotter

Al iniciar su intervención el Dr. Correa agradeció al Dr. Macías, y a la Mesa Directiva ANMM por la invitación a participar en el simposio.

Comentó que la sepsis y la lesión renal aguda (LRA) son un binomio muy común, y sin duda de alta mortalidad. Recalcó que la falla renal está asociada en el 75% de los casos de sepsis, y que la sepsis causa la LRA, por lo que se trata de una relación bidireccional. Además una alta proporción de la mortalidad en terapia intensiva se asocia con daño renal agudo.

A continuación el Dr. Correa hizo un breve recuento del mecanismo de la LRA y su relación con sepsis, resaltando el papel de la actividad de la sintasa de óxido nítrico (NO) y la importancia de la administración de líquidos y vasopresores. En cuanto al uso de coloides o cristaloides, la literatura no es consistente en cuanto a cual elegir. Actualmente no se usa dopamina; sí se recomienda el uso de norepinefrina, si se realiza en forma oportuna, y el de renina-vasopresina, sólo en casos refractarios. El uso de diuréticos es controversial, y definitivamente no deben usarse en casos que ya están en fases tardías pues ya no hay efecto de los diuréticos; sólo se deben administrar en casos concretos, bien evaluados por un nefrólogo. Comentó que los tratamientos con fármacos específicos, es ya una historia muy lejana. Enfatizó que la LRA debe de tratarse mediante una sustitución de la función, utilizando diálisis.

Sin embargo el uso de diálisis genera muchos cuestionamientos en el sentido de qué terapia usar, cuándo empezar, cuando parar un tratamiento y cuándo cambiarlo. Consideró que mediante las respuestas a estos cuestionamientos podemos mejorar lo



desenlaces. Sin embargo aceptó que por el momento hay muchas preguntas y pocas respuestas.

Estos cuestionamientos son aplicables a la LRA con o sin sepsis. Con respecto a la disyuntiva de empezar la diálisis temprano o tarde, el Dr. Correa presentó un metanálisis publicado en 2006, que permite concluir que empezar la diálisis temprano a veces es una ventaja, y nunca deletéreo. Se observa una tendencia favorable en la recuperación renal de los pacientes que iniciaron tempranamente la diálisis, por lo que probablemente les va mejor. Sin embargo se requieren estudios randomizados con un tamaño de muestra adecuada.

En cuanto a si la diálisis debe de aplicarse de manera intermitente o continua, el Dr. Correa dijo que hasta el día de hoy las formas continuas no han mostrado una diferencia significativa en cuanto a la sobrevida de los pacientes, tal vez pudiera haber una diferencia en cuanto a la función renal, pero no es significativa.

El Dr. Correa presentó un artículo que se publicó hace 15 días, en el que se evaluaron 1580 pacientes franceses, 544 de ellos estaban en diálisis continua y 800 en diálisis intermitente. Los resultados mostraron que en la gran mayoría de los casos no hace ninguna diferencia el usar alguno de estos tipos de diálisis, sólo hubo un mejor resultado en el caso de pacientes cardiacos con la diálisis intermitente.

En el caso del INCMNSZ, el Dr. Correa relató que se realizó un estudio piloto en el que se ve que casi 80% de la mortalidad en casos de sepsis está relacionada con daño renal. Este estudio mostró además que no existen datos significativos que favorezcan que se aplique una terapia de sustitución de manera temprana, y que el tipo de diálisis empleada no es significativa.

Como conclusión el Dr. Correo enfatizó que no hay otra salida más que la de prevenir esta complicación.

Coloides vs cristaloides en sepsis-Dr. Eduardo Rivero Sigarroa, médico adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva del INCMNSZ

El Dr. Rivero inició su participación agradeciendo al Dr. Macías por la invitación a participar en el simposio. Comentó que la conclusión entre el dilema planteado es que se deben de usar cristaloides en la estabilización de los pacientes con sepsis, y que presentaría algunos elementos que sustentan esta conclusión.

Recientemente se ha encontrado evidencia de que el glicocalix interviene de manera fundamental en el manejo de los electrolitos y fluidos. Por lo que es importante lograr su conservación y restablecimiento en el rescate de los pacientes con sepsis, mediante la optimización y estabilización, y el de-escalamiento de los fluidos corporales.



Existen varias formas de cristaloides o soluciones balanceadas (que son soluciones salinas que presentan algunas variaciones con respecto al plasma**), y el Dr. Rivero mencionó al llamado Plasma-Lyte. En cuanto a los coloides (contienen partículas de alto peso molecular que atraviesan con dificultad las membranas capilares, de forma que son capaces de aumentar la presión oncótica plasmática y retener agua en el espacio intravascular... Los coloides se dividen a su vez en sintéticos [gelatinas, almidones y dextrans] y naturales [albúmina] **) Los coloides, principalmente las gelatinas, se usan mucho en México.

El uso de coloides produce una gran cantidad de edema en el organismo, lo que está asociado a gran mortalidad. Así pues el DR. Rivero dijo que si a los 7 días, un paciente presenta un balance positivo de 7 litros, muy probablemente se va a morir.

Sin embargo el programa SAFE presentó un análisis de la reanimación de 3500 pacientes en Nueva Zelanda y Australia, en el que muestran que no hay diferencia significativa en usar coloides como albúmina contra los cristaloides, salvo el que representa el costo del producto que se usó para la reanimación.

Adicionalmente comentó que las gelatinas tiene el problema de que producen alergias, lo que contribuye al deterioro de los pacientes. Otra complicación reportada es que muchos pacientes desarrollaron falla renal asociada al uso de almidones; de modo que la cantidad de falla renal y mortalidad asociada en pacientes con sepsis por uso de almidones es más alta que si se usan otros coloides o cristaloides. Estos resultados muestran que no se deben usar almidones.

El Dr. Rivero comentó que con base a toda la evidencia con la que se cuenta se recomienda usar soluciones balanceadas en el manejo de fluidos de los pacientes con sepsis. Relató que se han diseñado cristaloides con concentraciones bajas de iones fuertes, como el cloro. Una de estas soluciones es el Plasma-Lyte que tiene bajo cloro, pero todavía hay que demostrar su utilidad. Con este fin se está corriendo un protocolo en el que se valora el uso del Plasma-Lyte en la unidad de trasplantes del INCMNSZ en el caso de trasplante de hígado, y hasta el momento parece dar buenos resultados.

Adicionalmente dijo que hay que tener en cuenta diversas circunstancias con cada elemento que se usa para la resucitación, por ejemplo si se hace la reanimación con albúmina, ya que se haya resucitado al paciente hay que darle vasopresores.

Para terminar recalcó que no se debe usar más volumen del estrictamente necesario en el manejo de los pacientes con sepsis.

Discusión y conclusiones.

- Hubo una pregunta al Dr. Macías en el sentido de que él usaba los marcadores tempranos de los que habló en su intervención.



El Dr. Macías dijo que los usaba sólo en el seguimiento de los pacientes.

- Se cuestionó sobre si las técnicas de manejo que se presentaron en el simposio eran adecuadas para los pacientes pediátricos.

La respuesta fue que lo que se planteó en el simposio es que lo aplica a pacientes pediátricos son el uso de los antibióticos, pero el manejo no es igual en otros puntos.

- Hubo una pregunta en el sentido de si es factible el uso de las técnicas de biología molecular en la detección temprana de la sepsis.

La respuesta fue que no se usan porque no están disponibles en la mayoría de los lugares de atención. Esto es un problema no sólo con las técnicas de biología molecular que son más sofisticadas, sino que hay problemas inclusive ni para medir lactato. El uso de estas técnicas se tendrá que incluir en el siguiente consenso, que se llevará a cabo en 10 años.

- Se hizo la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los beneficios reales de realizar una diálisis temprana para eliminar factores de la infección como toxinas y el lipopolisacárido (LPS)?

- El Dr. Correa comentó que hay muchas diferentes modalidades de diálisis, incluyendo las de altos volúmenes de recambio, en la que se pasan de 30 hasta 150 litros, que puede tener utilidad más allá de la ultrafiltración, y se realiza para remover citosinas o toxinas. Hasta hoy no hay literatura suficiente para tener resultados sobre este tipo de intervenciones; recaló que cada paciente y circunstancia debe ser evaluada independientemente para elegir el tratamiento adecuado.

- El Dr. Correa dijo que los internistas ven con preocupación el aumento en la frecuencia de la resistencia a antibióticos, especialmente la de los carbapenems, y preguntó: ¿por qué se han abandonado los amino glucósidos?

El Dr. Macías comentó que no los dejan los nefrólogos, y que el problema de los amino glucósidos es la fármaco cinética, ya que no se alcanzan los niveles suficientemente buenos para eliminar las bacterias, inclusive si su administración es intra venosa.

- Hubo un comentario sobre la experiencia del uso del ácido graso docosa-hexaenoico (DHA), en la resucitación del paciente séptico, ya que en neonatos, su uso ha sido muy valioso.

El Dr. Macías agradeció la sugerencia.

- Se realizó una pregunta de una persona en la audiencia sobre si era limitante la disponibilidad de algunos cristaloides en nuestro país.



Se le contestó que en México tenemos todo, salvo algunos filtros para remover ciertos compuestos.

Se hizo notar que había una discrepancia entre la recomendación de usar 4 y 2 mili moles de lactato.

La respuesta es que la recomendación era usar menos de 4 milimoles de lactato.

- Se preguntó por que es tan frecuente el uso de gelatinas en los pacientes sépticos, si existen problemas asociados como el de las alergias.

El Dr. Rivero contestó que se usan las gelatinas porque las tenemos disponibles, y porque nos enseñaron que ayudan a que se establezca el flujo laminar de la circulación y no una circulación turbulenta. Sin embargo esta es una consideración teórica. Comentó además que dentro de la Unidad de Terapia Intensiva se manejan otros parámetros en los pacientes. Puso como ejemplo cuando pacientes en terapia intensiva con 7 a 9 de hemoglobina van a pasar a cirugía, los compañeros cirujanos creen que no se puede mantener el flujo laminar durante la intervención.

*Score SOFA se refiere a “sequential organ failure assessment”, y mide la severidad del score de la enfermedad para la mortalidad hospitalaria. Predice la mortalidad en las Unidades de Terapia Intensiva con base a los resultados de laboratorio y a datos clínicos.

** <http://www.medintensiva.org/es/cristaloides-coloides-reanimacion-del-paciente/articulo/S021056911400285X/>

***El texto de esta ponencia se encuentra disponible en la página de la ANM**