

Guía Clínica de la Federación Latino Americana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia

FLASOG: 2013, GUÍA Nº 1

SEPSIS Y EMBARAZO

AURA MELIZA MEJIA MONROY¹, ANA LISBETH MORENO ESPINOSA ^a, GERARDO EFRAÍN TÉLLEZ BECERRIL^b, FRANCISCO EDUARDO TURCIOS MENDOZA^c

1: Ministerio de salud Publica y asistencia Social, Guatemala. Universidad de San Carlos, Guatemala

a: Ministerio de Salud de Panamá. Hospital Santo Tomás, Panamá. **b:** Hospital Materno Infantil del Estado de México. Universidad Autónoma del Estado de México, México **c:** Hospital Materno Infantil. Instituto Salvadoreño del Seguro Social. Universidad de El Salvador, El Salvador.

INDICE	PÁGINA
RESUMEN	3
DEFINICIÓN	4
INCIDENCIA	6
ETIOLOGÍA	7
MICROBIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	8
FISIOPATOLOGÍA	9
DIAGNÓSTICO	13
COMPLICACIONES MATERNAS Y PERINATALES	14
MANEJO	16
VIGILANCIA FETAL	24
CONDUCTA OBSTÉTRICA	27
REFERENCIAS	29

Usar como referencia así: Mejía Monroy A, Moreno Espinoza A, Téllez Becerril G, Turcios Mendoza E. Sepsis y Embarazo. FLASOG, GC;2012:1

RESUMEN

La sepsis severa y el shock séptico son importantes problemas de salud, que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año, ocasionando la muerte de uno de cada cuatro pacientes, y con un aumento en su incidencia^{1,2,3}. Similar a politraumatismos, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular, la evidencia demuestra que la rapidez en la administración adecuada del tratamiento en las primeras horas después que la sepsis severa se desarrolla puede influir en el resultado¹.

La sepsis es una de los cinco primeras causas de muerte materna en todo el mundo y de mortalidad perinatal significativa^{4,5}, es la causa más frecuente de shock en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos así como la principal causa de muerte en estas unidades con una tasa de hasta 29%^{2,5}. La incidencia en la población general es de aproximadamente 240-300 casos por 100.000 habitantes, con más de 750.000 casos por año y un aumento esperado de 1,5% cada año^{2,4,5,6}, sin embargo, afortunadamente, el shock séptico es poco frecuente en el embarazo, que ocurre en 0.002-0.01% de todos los partos, y sólo 0.3-0.6% de las pacientes reportadas con sepsis están embarazadas. Incluso en pacientes obstétricas con bacteriemia documentada el shock séptico se producen en 0-12% de estos casos y las tasas de mortalidad aumentan gradualmente de acuerdo con la gravedad de la enfermedad^{2,4,6}.

La comprensión de la fisiopatología y el tratamiento de la sepsis han avanzado mucho en la última década. La adopción de protocolos basados en la evidencia para el manejo de los pacientes con shock séptico han mejorado los resultados en la población general. Sin embargo, hasta la fecha, no existen recomendaciones de "medicina basada en evidencia" específicas para la paciente embarazada séptica críticamente enferma. Por lo que la incorporación de los objetivos de la "Campaña de Sobreviviendo a la Sepsis" (CSS) por sospecha sepsis en la práctica obstétrica es esencial para optimizar la condición materna y los resultados neonatales^{1,6,7}.

El cuidado de la paciente obstétrica séptica requiere de un equipo multidisciplinario con experiencia en obstetricia, medicina materno-fetal, cuidados

intensivos, enfermedades infecciosas, anestesia y farmacología. La coordinación de la atención y la buena comunicación entre los miembros del equipo es esencial^{4,5,8}.

Las recomendaciones de este documento tienen el propósito de proporcionar una guía para el cuidado clínico de una paciente con sepsis severa o shock séptico. Las recomendaciones de estas directrices no pueden sustituir la toma de decisiones médicas cuando se presenta en la paciente un conjunto único de variables clínicas. La mayoría de estas recomendaciones son apropiadas para la paciente con sepsis ya sea en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o en otro servicio que no sea la UCI¹.

DEFINICIONES

Los términos relacionados a sepsis se utilizan a menudo indistintamente tanto en la literatura general y obstétrica. En 1992, el American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) publicaron el informe de consenso basado en un panel convocado para estandarizar las definiciones para la clasificación de la sepsis. Así, en 2001 una organización internacional de especialistas en cuidado crítico revisaron las definiciones de sepsis y condiciones relacionadas en un esfuerzo por mejorarlas, las cuales se revisan de nuevo en el 2008 y 2012 en el consenso de la "Campaña Sobreviviendo a la Sepsis" publicando los criterios diagnósticos (Tablas 1 y 2)^{1,4,5,9-12}.

Se define **Infección** como un fenómeno microbiológico caracterizado por la respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o a la invasión de tejidos normalmente estériles del huésped por los mismos. **Bacteriemia** que es la presencia de bacterias viables en la sangre confirmada por medio de cultivos y que puede ser transitoria. **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)** es una respuesta inflamatoria diseminada ante una variedad de insultos clínicos severos, los que pueden ser infecciosos o no. Este se reconoce por la presencia de dos o más de los siguientes parámetros: Temperatura > 38,3 ° C o <36 ° C, Frecuencia cardíaca >90 latidos/min, Frecuencia respiratoria >20 respiraciones/min o PaCO₂ <32 mmHg, leucocitos >12.000 células/mm³, <4000 células/mm³, o >10 por ciento de formas inmaduras (bandas)⁴. **Sepsis** se define como la presencia (probable o documentada)

de infección junto con manifestaciones sistémicas de infección (Tabla 1). **Sepsis severa** se define como sepsis más disfunción de órgano o tejido o hipoperfusión inducida por sepsis (Tablas 2). **Choque séptico** se define como hipotensión persistente inducida por sepsis a pesar de una adecuada reanimación con líquidos^{1,4,5,9-12}.

La hipoperfusión tisular inducida por sepsis se define como la hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria¹.

La hipotensión inducida por sepsis se define como una presión arterial sistólica (PAS) <90 mmHg o presión arterial media (PAM) <70 mmHg o una disminución de la PAS >40 mmHg o menos o dos desviaciones estándar debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión¹.

Tabla 1 Criterios diagnósticos de sepsis
Infección, documentada o sospechada, y algunos de los siguientes:

A. Variables generales

- Fiebre (> 38,3 ° C)
- Hipotermia (temperatura central <36 ° C)
- Frecuencia cardiaca mayor a 90 por minuto o mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal para la edad
- Taquipnea
- Alteración del estado mental
- Edema significativo o balance hídrico positivo (Mayor de 20 cc/kg por más de 24 horas)
- Hiperglicemia (glicemia mayor a 140 mg/dL o 7,7 mmol/L) en ausencia de diabetes

B. Variables inflamatorias

- Leucocitosis (recuento de leucocitos >12.000 mm³)
- Leucopenia (recuento de leucocitos <4000 mm³)
- Recuento de glóbulos blancos normal con más del 10% de formas inmaduras
- Proteína C-reactiva plasmática mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal
- Procalcitonina plasmática mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal

C. Variables hemodinámicas

- Hipotensión arterial (PAS <90 mmHg, PAM

<70 mmHg, o una disminución de la PAS > 40 mmHg en adultos

D. Variables de disfunción de órganos

- Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ <300)
- Oliguria aguda (diuresis <0,5 ml /kg/h al menos 2 horas a pesar de resucitación adecuada con fluidos)
- Aumento de la creatinina > 0,5 mg/dL o 44,2 mmol/L
- Anormalidades de la coagulación (INR > 1,5 o TTPa > 60 segundos)
- Íleo (ausencia de ruidos intestinales)
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas <100.000 mm³)
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma > 4 mg/dL o 70 mmol/L)

E. Variables de perfusión tisular

- Hiperlactatemia (>1 mmol/L)
- Disminución del llenado capilar o piel marmórea

PAS = presión arterial sistólica; PAM = presión arterial media; INR = cociente internacional normalizado; TTPa = tiempo parcial de tromboplastina activado.

Tabla 2 Criterios de sepsis severa

Definición sepsis severa = sepsis inducida por hipoperfusión tisular o disfunción de órganos (cualquiera de los siguientes secundario a infección).

- Sepsis inducida por hipotensión
- Lactato por encima de los límites superiores normales de laboratorio
- Excreta de orina <0,5 ml/kg/h durante más de 2 horas a pesar una adecuada resucitación con fluidos
- Lesión pulmonar aguda con PaO₂/FiO₂ <250 en ausencia de neumonía como fuente de infección
- Lesión pulmonar aguda con PaO₂/FiO₂ <200 en presencia de neumonía como fuente de infección
- Creatinina >2,0 mg/dl (176,8 mmol/L)
- Bilirrubina >2 mg/dl (34,2 mmol/L)
- Recuento de plaquetas <100.000 mm³
- Coagulopatía (cociente internacional normalizado INR >1,5)

Los criterios antes mencionados se utilizan en pacientes no obstétricas para guiar la admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos y su tratamiento, así como para predecir la mortalidad y morbilidad, pautas que nunca se han validado en mujeres embarazadas o en el post parto^{4,5}.

INCIDENCIA

La sepsis es una de los cinco primeras causas de muerte relacionada con el embarazo en todo el mundo^{4,8,13}, sin embargo, en la actualidad la literatura de sepsis en el embarazo es escasa, con estudios disponibles limitados y predominantemente retrospectivos, por lo que definir con precisión la prevalencia y mortalidad es difícil y toda información disponible debe interpretarse con cautela.^{2,4,6} Afortunadamente, el choque séptico es poco frecuente en el embarazo, que ocurre en 0.002-0.01% de todos los partos, y sólo 0.3-0.6% de las pacientes reportadas con sepsis están embarazadas. Incluso en pacientes obstétricas con bacteriemia documentada el choque séptico se producen en 0-12% de estos casos y las tasas de mortalidad aumentan gradualmente de acuerdo con la gravedad de la enfermedad^{2,4-6}.

El pronóstico de recuperación del shock séptico en la paciente grávida parece favorable, y el riesgo de muerte es mucho menor cuando se compara con la de una población no obstétrica. Esto se ha atribuido a la falta de factores asociados subyacentes como enfermedades co-mórbidas, grupos de edad más jóvenes, sanas, el sitio potencial de la infección como la pelvis puede ser más susceptible a intervención médica y quirúrgica y con el tratamiento adecuado tienen un curso menos mórbido de la enfermedad^{2,4,5}.

Durante la última década el incremento de la incidencia de emergencias médico- quirúrgicas durante el embarazo y después del parto conduce al incremento de los casos de sepsis severa y el shock séptico². Se ha demostrado que la obesidad, el parto vaginal y la edad menor de 25 años son importantes factores de riesgo para la sepsis¹⁴.

ETIOLOGÍA

La etiología de la sepsis severa y el shock séptico durante embarazo y el posparto puede ser el resultado de cualquier condición obstétrica o no obstétrica.

Las causas potenciales de causas de sepsis severa o shock séptico durante embarazo y el puerperio se enumeran en el Tabla 3^{2,4-6}.

Tabla 3. Causas de sepsis grave y shock séptico en la paciente obstétrica

Origen Obstétrico

Corioamnionitis
Endometritis posparto (más frecuente después de la cesárea)
Aborto séptico
Tromboflebitis pélvica séptica
Infección de herida de cesárea
Infecciones de episiotomía

Origen No obstétrico

Apendicitis Aguda
Colecistitis Aguda
Infarto intestinal
Pancreatitis necrotizante
Infecciones del tracto urinario
Pielonefritis (absceso perirrenal, cálculos renales)
Neumonía

- Ejemplos de bacterias
 - Staphylococcus
 - Neumococo
 - Mycoplasma
 - Legionella
- Ejemplos virales
 - Influenza
 - AH1N1
 - Herpes
 - Varicela

VIH
Malaria

Procedimientos invasivos

Fasciitis necrotizante
Cercaje infectados
Pos toma de muestra de biopsia de vellosidades corionicas / amniocentesis (aborto séptico)

Misceláneo

Síndrome de shock tóxico

MICROBIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

La mayoría de pacientes obstétricas que desarrollan bacteriemia no desarrollan sepsis. En múltiples estudios, la prevalencia de bacteriemia en la población obstétrica es estimada en 7,5 por 1.000 admisiones, de las cuales 8% a 10% desarrollan sepsis^{2,5,15}.

Aunque las bacterias gram-negativas se identifican comúnmente en pacientes con sepsis, las especies gram-positivas se han convertido en el patógeno predominante en la última década en la población general^{1,3}. Sin embargo, varios estudios han demostrado que en las pacientes obstétricas sépticas los principales agentes etiológicos son aerobios gram-negativos, seguido por bacterias gram-positivas, y las infecciones mixtas o fúngicas⁴⁻⁶. En la población no gestante, el 15-20% de los casos de sepsis grave son de naturaleza polimicrobiana, sin tener mayor información de la población obstétrica. Sin embargo, varios organismos han sido identificados en el choque séptico en obstetricia (Tabla 4)^{2,4-6}.

Tabla 4. Patógenos implicados en shock séptico en obstetricia

Cocos Gram-positivos

- Neumococo
- Streptococcus, grupos A, B, y D
- Staphylococcus aureus

Bacilos Gram-negativos

- Escherichia coli
- Hemophilus influenzae
- Especies de Klebsiella
- Especies de Enterobacter
- Especies de Proteus
- Especies de Pseudomonas
- Especies de Serratia

Bacilos Gram-positivos

- Listeria monocytogenes

Anaerobios

- Especies de Bacteroides
- Clostridium perfringens
- Especies de Fusobacterium
- Peptococcus
- Peptostreptococcus

Especies de hongos

FISIOPATOLOGÍA

En general, la fisiopatología de la sepsis es compleja y no está completamente entendida. La gravedad de la sepsis está determinada no sólo por la virulencia del organismo ofensor, sino también por un número de factores del huésped, incluyendo la edad, los factores genéticos, el sitio de la infección, y la presencia de condiciones de co-morbilidad^{3,7,16}.

La información específica de las pacientes embarazadas es limitada debido a que esta población de pacientes no está incluida normalmente en la mayoría de los estudios por tres razones: a) Es una condición poco frecuente en el embarazo, b) Existe preocupación por el feto en desarrollo y c) Por la confusión de los cambios fisiológicos asociados con el embarazo^{4,5}. Por lo que previo a describir la fisiopatología de la sepsis se revisaran las complejas adaptaciones fisiológicas que ocurren durante el embarazo en los sistemas del organismo materno, ya que estas deben ser comprendidas para poder realizar un manejo adecuado de la paciente obstétrica con sepsis.

El sistema inmune: El concepto de que el embarazo está asociado con supresión inmunológica, ha creado el mito de que es un estado de debilidad inmunológica, y por lo tanto de susceptibilidad incrementada a las enfermedades infecciosas. Una característica fundamental del sistema inmunológico es proteger al huésped de patógenos. Durante el embarazo normal la decidua humana contiene un número elevado de células inmunológicas como los macrófagos, células asesinas naturales (NK) y células T reguladoras (Treg). En consecuencia, la presencia de células inmunológicas en el sitio de implantación, no está asociada a una respuesta de "cuerpo extraño" (el feto), por el contrario, han sido atraídas para facilitar y proteger el embarazo. Por lo tanto, el sistema inmune en el sitio de implantación no está suprimido, está activo, funcional y cuidadosamente controlado. Aunque se

pueden encontrar numerosos estudios que describen los factores que inducen la supresión inmunológica, los aspectos médicos y evolutivos están en contra de este concepto. Es apropiado referirse al embarazo como una condición inmune única, que está regulada pero no suprimida^{17,18}.

Sistema cardiovascular: Es probablemente uno de los sistemas, en el cual ocurren los cambios fisiológicos más profundos en el embarazo, siendo el más significativo de estos el incremento del volumen sanguíneo, que alcanza hasta 50% (1500 ml) sobre los niveles pregestacionales. Otras variables del sistema cardiovascular también se modifican, en mayor o menor medida. Es importante tomar en consideración que la disminución de las resistencias vasculares sistémicas, sobre todo en las pacientes críticamente enfermas por sepsis, pueden estar ocasionadas secundariamente por endotoxinas¹⁹. La sepsis puede simular los cambios cardiovasculares fisiológicos que ocurren en el embarazo, manifestados inicialmente por vasodilatación periférica, incremento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco. Concomitantemente la disminución de las resistencias vasculares sistémicas y de la función miocárdica, pueden tener repercusiones hemodinámicas severas a lo largo del continuo espectro de la sepsis y el shock séptico. Se piensa que esta dilatación de los vasos sanguíneos periféricos es consecuencia de mediadores como las prostaciclina, el óxido nítrico y las hormonas gestacionales. Estas bajas resistencias, se exageran en el escenario de la falta de regulación del flujo sanguíneo, relacionada a la pérdida del tono vasomotor, que ocurre por la activación de la óxido nítrico sintasa, ocasionando la sobreproducción de óxido nítrico y de mediadores como la bradikinina (citoquina proinflamatoria que se libera durante la sepsis). Aún más, la función cardiovascular materna durante la sepsis puede ser vulnerable, porque la presión arterial en el embarazo se mantiene predominantemente por el incremento del gasto cardíaco. Finalmente la disfunción de la contractilidad miocárdica inducida por la sepsis puede llevar rápidamente al colapso hemodinámico en el embarazo⁴.

Sistema hematológico: En el embarazo el sistema hematológico cambia, con el objetivo de cumplir las demandas del feto en desarrollo y la placenta²⁰. Varios cambios hematológicos deben ser tomados en cuenta

cuando se evalúa a la paciente embarazada críticamente enferma. Una disminución en la hemoglobina de 1 g/dl, no es poco común y ocurre por el incremento del volumen plasmático relativo al volumen de la masa celular eritrocitaria. Existe una leucocitosis relativa, con valores que alcanzan 25,000/ml (promedio 15,000/ml) durante la labor de parto. Lo que puede conllevar a un diagnóstico errado de infección. La cuenta plaquetaria por sí sola permanece sin cambios, aunque el volumen plaquetario puede incrementarse¹⁹. Probablemente los cambios hematológicos más significativos en el cuidado crítico involucran el sistema de coagulación. El embarazo es un estado hipercoagulable con alteraciones tanto en la coagulación como en la fibrinólisis. El fibrinógeno incrementa sus niveles hasta en un 50%. También incrementan sus valores los factores I, II, VII, VIII, IX y XII. De las proteínas que regulan la coagulación solamente la proteína S disminuye significativamente. Los cambios en el sistema de coagulación durante el embarazo están destinados, aparentemente, a minimizar la pérdida sanguínea en el parto^{19,20}.

La trombocitopenia y la coagulopatía de consumo, se asocian comúnmente a la sepsis severa. Estos cambios pueden promover la formación de fibrina intravascular durante la sepsis y contribuir a la patogénesis de la coagulación intravascular diseminada y al síndrome de disfunción orgánica múltiple⁴.

Sistema respiratorio: El tracto respiratorio experimenta muchos cambios, mediados inicialmente por el sistema endocrino y más tarde por el útero en crecimiento. Estos cambios actúan para disminuir la presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂) materno a la mitad de la del feto, facilitando así un intercambio gaseoso más efectivo. A medida que el embarazo progresa, el útero se expande hacia arriba y cambia la forma del tórax, las costillas inferiores se desplazan, por el incremento de la laxitud (influencia de la progesterona), resultando en una elevación del diafragma de aproximadamente 5 cm. Comparado con el sistema cardiovascular, el embarazo representa un estrés menor para la ventilación, lo cual explica, que la mayoría, excepto las pacientes más comprometidas, pueden responder razonablemente bien²⁰. La sepsis en el embarazo puede inducir lesión pulmonar aguda. La presión y la permeabilidad incrementada en la microvasculatura pulmonar, y la liberación de mediadores inflamatorios, pueden

promover la acumulación de agua extravascular en los pulmones durante la sepsis. Esto puede agravarse, debido a que el embarazo disminuye la presión coloido-osmótica y puede facilitar el desarrollo de edema y la disminución de la distensibilidad pulmonar. Por último el aumento de la hipoxemia (más pronunciada por la vasoconstricción hipóxica pulmonar) conlleva a la falla pulmonar y al síndrome de distrés respiratorio agudo. Una vez que se desarrolla el síndrome de distrés respiratorio agudo en la gestante, la mortalidad alcanza de 30 a 60%. Las infecciones más comunes que causan sepsis y distrés respiratorio agudo durante el embarazo son la neumonía, la aspiración y la corioamnionitis⁴.

Sistema urinario: El sistema urinario también experimenta cambios funcionales y estructurales. Los riñones aumentan su longitud, como resultado del incremento en el volumen sanguíneo, de la misma manera las pélvices renales, los cálices y los uréteres aumentan su tamaño en respuesta a los crecientes niveles de progesterona. El útero en crecimiento contribuye a la hidronefrosis leve a moderada que se observa durante el embarazo y que ocasiona éxtasis urinaria y predisposición a las infecciones²⁰. El flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular se incrementan en el embarazo temprano. El incremento en la tasa de filtración glomerular alcanza el 50%, lo cual reduce el límite superior de la normalidad de la creatinina sérica¹⁹. La falla renal aguda se observa en más del 20% de los pacientes con sepsis severa cuando los cultivos son positivos, y acarrea una alta mortalidad. En la paciente embarazada con sepsis, la necrosis tubular aguda ocurre o se desarrolla debido a la lesión de isquemia-reperfusión inducida por la hipoperfusión; la vasoconstricción causada por el incremento del tono simpático y la actividad de la angiotensina, y la lesión de las células renales mediada por citoquinas⁴.

Sistema gastrointestinal: Son pocos los cambios en el sistema gastrointestinal que tienen importancia en el cuidado crítico. Se prolonga el vaciado gástrico y se incrementa el riesgo de aspiración, la albúmina declina 25 a 30% debido al incremento del volumen plasmático. La fosfatasa alcalina puede elevarse por la producción placentaria y no indica obstrucción hepática¹⁹. Los cambios inducidos en la bilis, predisponen a estas pacientes a coledoclitiasis. De manera similar durante la sepsis, la producción incontrolable de citoquinas proinflamatorias por las células de Kupffer (reclutadas

por la isquemia y estimuladas por las endotoxinas), conllevan a hiperbilirrubinemia, colestasis e ictericia. La mucosa gastrointestinal, está usualmente protegida por la autorregulación. Sin embargo, durante la sepsis: 1) se incrementa la permeabilidad de la mucosa; 2) La hipoperfusión ocasiona lesión de la mucosa; 3) se desarrolla atrofia de la mucosa y ocurre traslocación bacteriana y 4) las endotoxinas bacterianas causan liberación de citoquinas y amplificación de la sepsis⁴.

En general, al hablar de la fisiopatología de la sepsis, es conocido que el objetivo de la respuesta inflamatoria del huésped es localizar y eliminar cualquier organismo invasor. Con una infección microbiana una cascada compleja de eventos ocurre. Los macrófagos y los neutrófilos se activan, que a su vez directamente liberan mediadores inflamatorios y activan las células T CD4. Estas células entonces liberan citocinas proinflamatorias, incluyendo Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α) y la Interleucina-1 (IL-1), que tienen una variedad de funciones fisiológicas destinadas a contener y eliminar la infección^{16,21}.

La secuencia de fenómenos que conducen a la sepsis probablemente inicia con la bacteriemia. La situación mejor estudiada tanto en sistemas experimentales con animales como en los seres humanos, es la enfermedad sistémica por bacterias gramnegativas. En la membrana externa de todas las bacterias gramnegativas se encuentra el lipopolisacárido conocido como endotoxina (LPS), que interactúa con el sistema retículo endotelial al igual como lo hacen las exotoxinas estafilocócicas, los glucolípidos de las micobacterias y los mananos de la pared celular de las levaduras provocando así el estado séptico^{16,21,22}.

La endotoxina es un lipopolisacárido compuesto, formado por un componente antigénico variable (cadena O específica más un oligosacárido) y por una porción más o menos constante denominada lípido A. El lípido A es el responsable de disparar la respuesta del huésped frente a infecciones por gérmenes gramnegativos. Cuando la endotoxina invade el torrente circulatorio se une a una variada gama de proteínas (albúmina, lipoproteínas, complemento, etc.) destacando sin embargo una especial afinidad por una proteína ligante específica (proteína de fase aguda de síntesis hepática) denominada proteína ligante de lipopolisacáridos (LBP). Este complejo LPS-LBP entra en

contacto con el monocito a nivel sanguíneo o con el macrófago a nivel tisular produciendo la activación celular. Esta interacción es mediada por un receptor específico de membrana (CD14) presente en células inmunocompetentes, el cual al ser activado transmite una señal intracelular a través de una proteína transmembrana llamada TLR4 para gramnegativos y TLR2 para grampositivos, las cuales inducen la activación de mediadores intracelulares como las proteinkinasa y el factor nuclear κ B que inician los procesos de transcripción génica para el TNF α , el cual es sintetizado en forma de preproteína, que posteriormente es clivada a nivel citoplasmático para finalmente ser excretada como factor de necrosis tumoral α maduro^{7,16,23}.

El TNF α y la IL-1 determinan la fisiopatología del estado séptico a través de sus efectos sobre la regulación de la temperatura (inducción de fiebre, posiblemente hipotermia) la resistencia y la permeabilidad vasculares, la función cardíaca y el estado inotrópico del corazón, la médula ósea (aumento de los leucocitos) y numerosas enzimas tales como la lactato deshidrogenasa y la lipoproteínlipasa, las cuales modifican el consumo de energía a nivel de varios tejidos. Todos estos procesos patogénicos pueden desarrollarse en ausencia de una endotoxina inductora, como ocurre en el caso del shock séptico por grampositivos o después de eliminar la endotoxina de la circulación. Esta observación sustenta el concepto que postula que los mediadores esenciales de los numerosos efectos de la sepsis serían las citoquinas y no las endotoxinas^{21,23,24}.

Muchos de los efectos de las citoquinas son mediados a nivel de los tejidos efectores por el óxido nítrico, las prostaglandinas, los eicosanoides, el factor activador plaquetario y los derivados de la lipooxigenasa. La IL-1 y el TNF α estimulan la elaboración de otras citoquinas, lo que desencadena un efecto cascada con múltiples funciones de amplificación y regulación (“en más” y “en menos”) a medida que las citoquinas inducen a otras citoquinas. Un factor especialmente importante puede consistir en la producción local de IL-8 por los fibroblastos, células endoteliales y células mononucleares en la sangre periférica; esta citoquina cumple la función de reclutar y activar leucocitos polimorfonucleares que ulteriormente pueden

provocar lesiones tisulares con disfunción de distintos órganos, lo cual sugiere que la IL-8 desempeña una función amplificadora de la IL-1 o el TNF α producidos en el sitio de la inflamación. También tiene lugar la

activación de las cascadas del complemento, la coagulación y las quininas, las cuales desempeñan un papel importante en el estado séptico^{24,25}.

De manera concomitante se producen sustancias anticitoquinas específicas e inespecíficas, tales como los glucocorticoides, el antagonista antiinflamatorio del receptor de la IL-1 (IL-1ra) y los receptores solubles de citoquinas y endotoxinas²⁵. Además algunas de las citoquinas liberadas (IL-4, IL-6, IL-10, factor de crecimiento transformador β) ejercen efectos antiinflamatorios, por ejemplo, la reducción de la síntesis de IL-1 y TNF α por parte de las células mononucleares en respuesta a la endotoxina^{25,26}.

DIAGNÓSTICO

La paciente obstétrica constituye una población única en virtud de los cambios anatómicos y fisiológicos por lo que atraviesa. La ocurrencia de la infección severa en el marco de un paciente adicional (el feto) y la alteración significativa en la función de todos los sistemas complican aún más el escenario clínico²⁷. La alteración de la fisiología durante el embarazo, se caracteriza por cambios substanciales en la hemodinámica materna, así como en las funciones respiratoria y renal. Estas se encuentran influenciadas por las condiciones asociadas al intraparto y al postparto, como la pérdida sanguínea, las infecciones comunes, el uso de fluidos, medicamentos, vía del parto y la anestesia². Dichos factores influyen en los signos vitales y las evaluaciones de laboratorio, haciendo que el diagnóstico de sepsis sea más difícil en la paciente obstétrica²⁸. Modelos existentes de predicción (que no han sido validados en la población obstétrica) se han evaluado, para tratar de identificar pacientes que están en riesgo de deterioro clínico, demostrando que un alto porcentaje de mujeres embarazadas con infección intrauterina, cumplieron los

criterios del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) y del Sistema de Alerta Temprana Modificado (MEWS por sus siglas en inglés) y no tuvieron morbilidad significativa²⁹⁻³¹.

Los signos y síntomas de sepsis grave durante el embarazo pueden ser variables y pueden diferir de la paciente no embarazada dependiendo de la etiología, así como la duración de la infección^{2,4,5} (Tabla 5). El síntoma más frecuente en el embarazo y el puerperio es la fiebre (mayor de 38 ° C o mayor que 100,4 ° F) con o sin escalofríos, sin embargo, en los casos de sepsis severa, la paciente puede desarrollar hipotermia (Temperatura inferior a 36 ° C [menos de 96,8 ° F]) con taquicardia (frecuencia cardíaca superior a 110 latidos/min) y taquipnea (frecuencia respiratoria mayor de 24/min). En la mayoría de los casos, la ubicación del dolor o sensibilidad ayudará para determinar la etiología de la infección subyacente^{2,4}.

Tabla 5. Hallazgos clínicos y de laboratorio de sepsis severa y shock séptico

Signos y Síntomas

- Fiebre
- Inestabilidad de la temperatura (superior a 38,0 ° C o menos al 36,0 ° C)
- Taquicardia (frecuencia cardíaca 110 latidos Mayor / min)
- Taquipnea (frecuencia respiratoria mayor que 24 latidos / min)
- Diaforesis
- Piel fría y húmeda o marmórea
- Náuseas o vómitos
- La hipotensión o shock
- Oliguria o anuria
- Dolor (basado en la localización en el sitio de la infección)
- Alteración del estado mental (confusión, estado de alerta reducida)

Datos de laboratorio

- Leucocitosis o leucopenia
- Cultivo positivo del sitio de infección o sangre
- Hipoxemia
- Trombocitopenia
- Acidosis metabólica
- Aumento del lactato sérico
- pH arterial bajo
- Aumento del déficit de base

- Creatinina sérica elevada
- Enzimas hepáticas elevadas
- La hiperglucemia en ausencia de diabetes
- Coagulación intravascular diseminada

COMPLICACIONES MATERNAS Y PERINATALES

En Europa se reporta una incidencia de morbilidad materna aguda grave del 0,0 a 4,0 por 1.000 partos como resultado de la sepsis severa, en Estados Unidos es de 0,4-0,6 y Canadá de 0,1-0,3 por 1.000 partos².

Los embarazos complicados por sepsis severa o shock séptico son asociados con mayores tasas de parto prematuro, infección fetal y parto instrumental; y el parto prematuro da como resultado mayores tasas de morbilidad y mortalidad perinatal^{2,4}.

Aunque el shock séptico es raro durante el embarazo, su desarrollo puede dar lugar a importante morbilidad materna e incluso la muerte (Tabla 6). Se reportan tasas de mortalidad materna del 12% en pacientes sépticas admitidas a la UCI y del 20-28% de mortalidad en pacientes con shock séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple.

Existen indicadores que se presentan en pacientes con shock séptico y sugieren un mal pronóstico Tabla 7.

Tabla 6. Complicaciones maternas y perinatales durante la sepsis severa y shock séptico

Materna

- Ingreso a la unidad de cuidados intensivos
- Edema pulmonar
- Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
- Insuficiencia renal aguda
- Hígado de choque
- Émbolos sépticos a otros órganos
- Isquemia miocárdica
- Isquemia Cerebral
- Coagulación intravascular diseminada
- Muerte

Perinatal

- Parto prematuro
- Sepsis neonatal
- Hipoxia perinatal o acidosis
- Muerte fetal o neonatal

Tabla 7. Indicadores de pronóstico de mala evolución

en el shock séptico

- Retraso en el diagnóstico inicial
 - Proceso pre-existente de enfermedad debilitante
- Mala respuesta a la resucitación masiva de líquidos intravenosos
- Gasto cardíaco bajo
 - Reducción de la extracción de oxígeno
 - Lactato sérico alto (superior a 4 mmol/L)
 - Síndrome de disfunción orgánica múltiple

MANEJO

En la actualidad una considerable menor cantidad de pacientes que desarrollan sepsis mueren, gracias a una serie de estudios sobre cómo revertir la sepsis inducida por hipoxia tisular^{1,32}. Los mayores avances en la mejora de los resultados se han atribuido a un mejor manejo de forma temprana, que incluye el reconocimiento oportuno de sepsis, un rápido inicio de la terapia antimicrobiana, la eliminación de la fuente de la infección, y la terapia temprana dirigida a un objetivo. Así, aunque la incidencia de la sepsis severa y shock séptico está aumentando, la Campaña de Sobreviviendo a la Sepsis ha documentado una disminución significativa en las tasas de mortalidad no ajustada (37% a 30,8%) asociado con el enfoque basado en recomendaciones y paquetes en el tratamiento de la sepsis¹.

Se sabe que los resultados fetales dependen directamente del compromiso de descompensación materna durante la sepsis, las prioridades de tratamiento deben dirigirse primero hacia el bienestar de la madre, sobre todo al inicio de la reanimación^{4,5,33}. La detección temprana y la intervención oportuna mejoran el pronóstico y la supervivencia en sepsis severa y shock séptico^{1,2,3}. Se describen a continuación las recomendaciones y paquetes en base a las directrices del último consenso de la Campaña de Sobreviviendo a la Sepsis¹.

En la metodología utilizada en la CSS se determinó la calidad de la evidencia (Tabla 8) y se evaluó esta calidad desde la más alta (A) a muy baja (D) y para la fuerza de

recomendaciones se determinó como fuerte (1) o débil (2). Sin embargo, algunas de las recomendaciones no fue posible clasificar (SC)¹.

Los siguientes son los puntos clave en el manejo de la sepsis severa y shock séptico:

- El manejo del shock séptico en las primeras 6 horas implica el reconocimiento del mismo, la terapia antibiótica empírica, la eliminación de la fuente de infección (si procede), la reanimación con líquidos ajustada a objetivos específicos, y terapia con vasopresores^{1,34-36}.
- Un número de biomarcadores se han propuesto para ayudar a reconocer el shock séptico de forma temprana^{1,37,38}.
- Un retraso en el inicio del tratamiento antibiótico adecuado se asocia con un mayor riesgo de muerte^{1,39,40}.
- La medida ideal de la adecuación de la reanimación con líquidos sigue siendo un tema de estudio y debate¹.
- Los estudios preliminares sugieren que la norepinefrina debe ser el vasopresor inicial^{1,41,42}.
- El manejo después de las primeras 6 horas está menos definido. Las decisiones en este período incluyen la posibilidad de dar reanimación con más fluido, las terapias hemodinámicas adicionales, terapias complementarias y antibióticos⁷.

Tabla 8. Determinación de la calidad de la evidencia

Metodología subyacente

A (alto) Un ECA.

B (moderado) ECA recalificado o estudios observacionales actualizados.

C (bajo) Estudios observacionales bien realizados con ECA de control.

D (muy bajo) Estudios controlados degradados o la opinión de expertos sobre la base de otras pruebas.

Factores que pueden disminuir la fuerza de la evidencia

1. La mala calidad de la planificación y la implementación de ECA disponibles, lo que indica alta probabilidad de sesgo.
2. La inconsistencia de los resultados, incluyendo problemas con los análisis de subgrupos.
3. Evidencia indirecta (con una población diferente, intervención, control, resultados, comparación).
4. La imprecisión de los resultados.

5. Alta probabilidad de sesgo de informe.

Los principales factores que pueden aumentar la fuerza de la evidencia

1. Gran magnitud del efecto (evidencia directa, riesgo

relativo > 2 sin factores de confusión plausibles).

2. Magnitud muy grande de efecto con un riesgo relativo > 5 y sin amenazas a la validez (en dos niveles).
3. Dosis-respuesta gradiente.

ECA = ensayo controlado aleatorizado.

Reanimación inicial

El reconocimiento temprano de la sepsis es de suma importancia porque la resucitación inicial agresiva (para restaurar y mantener la perfusión tisular) dentro de la primero 6 horas mejora significativamente la supervivencia⁴. Se recomienda la reanimación protocolizada y cuantitativa tan pronto como es reconocida la hipoperfusión tisular inducida por sepsis, sin retrasarse en espera del ingreso a la UCI¹. Los 4 objetivos de la reanimación inicial en las primeras 6 horas de resucitación se describen en la Tabla 9 (grado 1C)^{1,9,10,11,43,44}, además se detalla cada una de las recomendaciones para la detección y mejora del rendimiento, el diagnóstico, el uso de la terapia antimicrobiana, el control de la fuente de infección y las medidas de cómo prevenir la sepsis¹.

Tabla 9. Recomendaciones: reanimación inicial y contra la infección

A. Reanimación Inicial

1. Se recomienda la resucitación protocolizada y cuantitativa de los pacientes con sepsis inducida por hipoperfusión tisular (que se define como hipotensión persistente al reto inicial del fluidos o concentración de lactato en sangre ≥ 4 mmol/L).

Objetivos en las primeras 6 horas de resucitación:

- a) Presión venosa central de 8-12 mm Hg
- b) Presión arterial media (PAM) ≥ 65 mm Hg
- c) Producción de orina $\geq 0,5$ ml / kg / hr
- d) Saturación venosa central (vena cava superior) o saturación venosa mixta de oxígeno del 70% o 65% respectivamente (grado 1C).

2. Se recomienda orientar la reanimación para

normalizar el lactato en pacientes con niveles elevados de lactato como un marcador de perfusión tisular (grado 2C).

B. La detección de sepsis y mejora del rendimiento

1. Se recomienda la evaluación rutinaria de pacientes potencialmente infectados con enfermedades graves para permitir la identificación temprana de la sepsis y con ello iniciar los principios de la terapia (grado 1C). Los esfuerzos de mejora del rendimiento en sepsis severa son utilizados para mejorar los resultados en el paciente (SC). Al incrementar el cumplimiento de los indicadores de calidad en sepsis el objetivo es mejorar el rendimiento en sepsis severa, se recomienda un manejo multidisciplinario para maximizar las posibilidades de éxito. En el último consenso de la CSS se modifica el paquete de reanimación y se divide en dos partes (Tabla 8).

C. Diagnóstico

1. Se recomienda obtener cultivos apropiados antes del inicio de la terapia antimicrobianos si no existe demora significativa (> 45 minutos) en el inicio de antimicrobiano (s) (grado 1C). Por lo menos 2 cultivos de sangre (aerobio y anaerobios) antes de la terapia antimicrobiana deben ser obtenidos al menos uno tomado vía percutánea y uno a través de cada dispositivo de acceso vascular, a menos que el dispositivo ha sido recientemente insertado (<48 horas), se pueden obtener al mismo tiempo si son tomados de diferentes sitios (grado 1C).

Los cultivos de otros sitios, tales como orina, líquido cefalorraquídeo, heridas, secreciones respiratorias u otros fluidos corporales que pueden ser la fuente de infección, deben ser obtenidos antes de iniciar la terapia antimicrobiana, sin con ello no se hace una demora significativa en el inicio de los antibióticos.

Las muestras pueden ser refrigeradas o congeladas si el procesamiento no puede ser llevado a cabo de inmediato.

2. Se sugiere el uso de la prueba 1,3 beta-D-glucano si está disponible, en casos de candidiasis invasivas para el diagnóstico diferencial de las causas de la infección (grado 2B).

El diagnóstico de la infección fúngica sistémica (generalmente candidiasis) en el paciente en estado

crítico es un reto, por lo que esta prueba puede ser útil en detectar candidiasis en pacientes de la UCI antes de los métodos estándar de cultivo.

3. Se recomienda realizar rápidamente estudios de imagen diagnósticos para confirmar una fuente

potencial de infección, sin embargo, se deben evaluar los riesgos-beneficios de cada uno de los estudios a realizar, debido que el transporte de los pacientes puede ser peligroso (SC).

D. Terapia Antimicrobiana

1. Se recomienda que la administración intravenosa de antibióticos para ser eficaz debe ser en la primera hora del reconocimiento de shock séptico (grado 1B) y sepsis severa sin shock séptico (grado 1C) y debe ser la meta de la terapia.

Establecer el acceso vascular e iniciar resucitación agresiva con fluidos son prioridades en el manejo de los pacientes con sepsis severa o shock séptico. Sin embargo, la infusión de agentes antimicrobianos también debe ser una prioridad, la evidencia demuestra con base a diversos estudios que por cada atraso en horas en el logro de la administración de antibióticos eficaces se asocia con un incremento medible de mortalidad.

2a. Se recomienda el inicio empírico de la terapia anti-infecciosa de uno o más fármacos que tengan actividad contra todos los patógenos (bacterias y/o fungica o viral) y que penetren en concentraciones adecuadas en el tejido que se presume es la fuente de la sepsis (grado 1B).

La elección del tratamiento antimicrobiano empírico depende de cuestiones complejas relacionadas con la historia del paciente, incluyendo intolerancias medicamentosas, aplicación reciente de antibióticos (3 meses previos), la enfermedad subyacente, el síndrome clínico y patrones de susceptibilidad de los patógenos en la comunidad y el hospital, y que previamente se han documentado para colonizar o infectar al paciente.

2b. Se recomienda que el régimen antimicrobiano se reevalúe a diario para la desescalada potencial con el objetivo de prevenir el desarrollo de resistencia, reducir la toxicidad y costos hospitalarios (grado 1B).

Una vez el patógeno causante ha sido identificado, se

debe realizar la selección del agente antimicrobiano más apropiado que cubre el patógeno, que sea seguro y rentable.

3. Se sugiere el uso de niveles de procalcitonina o

biomarcadores similares para ayudar al médico en la interrupción de los antibióticos empíricos en pacientes inicialmente sépticos, pero que no existe evidencia posterior de infección (grado 2C).

4a. La terapia empírica antimicrobiana debe tratar de proporcionar actividad contra los patógenos más probables en base a cada enfermedad en cada uno de los pacientes y los patrones locales de infección.

Se recomienda la terapia empírica combinada en pacientes neutropénicos con sepsis severa (grado 2B) y para los pacientes difíciles de tratar, multidrogas resistentes y con patógenos bacterianos como *Acinetobacter* y *Pseudomonas spp.* (grado 2B). Para pacientes con infecciones severas asociadas con insuficiencia respiratoria y shock séptico, la terapia combinada con beta-lactámicos y aminoglucósidos o una fluoroquinolona es recomendada para bacteremia por *P. aeruginosa* (grado 2B). Una combinación de beta-lactámicos y macrólidos es recomendada para pacientes con shock séptico y bacteriemia por infecciones por *Streptococcus pneumoniae* (grado 2B).

4b. Se sugiere que la terapia empírica combinada no debe administrarse durante más de 3-5 días en pacientes con sepsis severa y la desescalada de antibióticos debe realizarse tan pronto como el perfil de susceptibilidad se conoce (grado 2B).

5. Se recomienda que la duración de la terapia debe de ser 7-10 días si está clínicamente indicado; las terapias pueden ser más largas en pacientes que tienen una respuesta clínica más lenta, focos de infección drenables, bacteriemia por *S. aureus*, algunas infecciones de hongos y virus o deficiencias inmunológicas, incluyendo neutropenia (grado 2C).

La decisión de continuar, reducir o suspender la terapia antimicrobiana debe realizarse sobre la base del juicio clínico y la información clínica. Los médicos deben ser conscientes que los hemocultivos serán negativos en un porcentaje significativo de casos de sepsis severa y shock séptico, a pesar que muchos de estos casos son

probablemente causados por bacterias u hongos.

6. Se recomienda que la terapia antiviral debe iniciarse lo más pronto posible, en pacientes con sepsis severa o

shock séptico de origen viral (grado 2C).

7. Se recomienda no utilizar agentes antimicrobianos en pacientes con graves estados inflamatorios de causa no infecciosa (SC).

Cuando se comprueba que no está presente la infección, se recomienda interrumpir la terapia antimicrobiana inmediatamente para minimizar la probabilidad de que el paciente se infecte con un patógeno resistente a los antimicrobianos o desarrolle un efecto adverso relacionado con el medicamento. Aunque es importante interrumpir los antibióticos innecesarios de forma temprana, los médicos deben ser conscientes que los cultivos de sangre van a ser negativos en más de 50% de los casos de sepsis severa o shock séptico; sin embargo, muchos de estos casos son probablemente causados por bacterias u hongos. Por lo tanto, la decisión para continuar, reducir o suspender la terapia antimicrobiana debe hacerse sobre la base del juicio e información clínica.

E. Control de la fuente de infección

1. Se recomienda realizar el diagnóstico anatómico específico de la fuente de infección para el control del mismo (por ejemplo infección necrotizante de tejidos blandos, colangitis, peritonitis), que se diagnostique o excluya con la mayor rapidez posible, y que la intervención del control de la fuente se inicie en las primeros 12 horas del diagnóstico, si es posible (grado 1C).

2. Se sugiere que cuando la necrosis peripancreática infectada es una fuente potencial de infección, es mejor retrasar la acción definitiva hasta que se ha producido la demarcación adecuada de los tejidos viables y no viables (Grado 2B).

3. Cuando el control de la fuente en un paciente gravemente séptico se requiere, se recomienda realizar la acción efectiva asociada con el menor insulto fisiológico (por ejemplo, el drenaje quirúrgico percutáneo de un absceso) (SC).

4. Si los dispositivos de acceso intravascular son una posible fuente de sepsis severa o shock séptico, estos deben de ser removidos hasta que otro acceso vascular

ha sido establecido (SC).

F. Prevención de Infecciones

1a. Se sugiere la descontaminación selectiva oral y descontaminación selectiva digestiva como método para reducir la incidencia de neumonía asociada al ventilador; esta medida de control de la infección puede ser instituido en regiones donde esta metodología se encuentra para ser utilizada (grado 2B).

1b. Se sugiere el uso de gluconato de clorhexidina oral como una forma de descontaminación orofaríngea para reducir el riesgo de la neumonía asociada a la ventilación en pacientes con sepsis severa ingresados en la UCI (grado 2B).

Los esfuerzos de mejora del rendimiento en sepsis severa son utilizados para mejorar los resultados en el paciente (SC). Al incrementar el cumplimiento de los indicadores de calidad en sepsis el objetivo es mejorar el rendimiento en sepsis severa, por lo cual en el último consenso de la CSS se modifica el paquete de reanimación y se divide en dos partes (Tabla 10), para ser completados los paquetes de la siguiente forma: el primer paquete dentro de las primeras 3 horas y el segundo paquete dentro de las primeras 6 horas.

Tabla 10. Paquetes de medidas de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis

PARA SER COMPLETADO DENTRO DE 3 HORAS:

- 1) Medir el nivel de lactato.
- 2) Obtención de cultivos de sangre antes de la administración de antibióticos.
- 3) Administrar antibióticos de amplio espectro.
- 4) Administrar 30 ml/kg de cristaloides en caso de hipotensión o lactato de 4 mmol/L.

PARA SER COMPLETADO DENTRO DE 6 HORAS:

- 5) Aplicar vasopresores (por hipotensión que no

responde a la resucitación inicial del fluidos) para mantener una presión arterial media mayor de 65 mm Hg.

6) En caso de hipotensión arterial persistente a pesar de la reanimación con volumen (shock séptico) o lactato inicial de 4 mmol/L (36 mg/dL):

- Medir la presión venosa central (PVC) *
- Medir de la saturación venosa central de oxígeno (ScvO₂) *

7) Volver a medir si el lactato inicial se elevó*

*Objetivos para guías de resucitación cuantitativos que incluyen la PVC de 8-12 mmHg, ScvO₂ de 70% y la normalización de lactato

En los pacientes con sepsis severa y shock séptico con base a la Guías de Sobreviviendo a la Sepsis se enumeran las recomendaciones para el soporte hemodinámico y terapia adyuvante (Tabla 11) que incluyen: la fluidoterapia en sepsis severa, el uso de vasopresores, el uso de terapia inotrópica y los corticoesteroides en estos casos¹.

Tabla 11. Recomendaciones: Soporte hemodinámico y terapia adyuvante

G. Fluidoterapia de la sepsis severa

1. Los cristaloides son el fluido de elección inicial en la resucitación de la sepsis severa y el shock séptico (grado 1B).
2. No se recomienda el uso de almidones de hidroxietilo para la reanimación con líquidos de la sepsis severa y el shock séptico (grado 1B).
3. Se recomienda el uso de la albúmina en la resucitación con fluidos de la sepsis severa y el shock séptico cuando los pacientes requieren de gran cantidad de cristaloides (grado 2C).
4. Se recomienda un desafío inicial de fluidos en pacientes con sepsis inducida por hipoperfusión tisular con sospecha de hipovolemia para lograr un mínimo de 30 ml/kg de cristaloides (una parte de esto puede ser equivalente a albúmina). Administración más rápida y mayores cantidades de fluido pueden ser necesarias en algunos pacientes (grado 1C).
5. En la técnica de desafío de fluidos debe aplicarse

la administración de fluidos en el que se continúan mientras haya una mejora hemodinámica ya sea basado en variables

dinámicas (por ejemplo, cambios en la presión del pulso, la variación del volumen sistólico) o variables estáticas (por ejemplo, presión arterial, índice cardiaco) (SC).

H. Vasopresores

1. Se recomienda la terapia con vasopresores dirigidos inicialmente para buscar una presión arterial media (PAM) de 65 mm Hg (grado 1C).
2. La norepinefrina es el vasopresor de primera elección recomendado (grado 1B).
3. La epinefrina (añadido y potencialmente sustituido por norepinefrina) cuando se necesita un agente adicional para mantener una adecuada presión arterial (grado 2B).
4. La vasopresina 0,03 unidades/minuto se puede añadir a la norepinefrina con la intención ya sea de aumentar la PAM o disminuir la dosis de norepinefrina (SC).
5. La vasopresina a dosis bajas no se recomienda como único vasopresor inicial para el tratamiento de la hipotensión inducida por sepsis y la dosis de vasopresina superior 0,03-0,04 unidades/minuto debe reservarse para el tratamiento de rescate (imposibilidad de lograr una adecuada PAM con otros agentes vasopresores) (SC).
6. Se sugiere utilizar dopamina como agente vasopresor alternativo a la norepinefrina sólo en pacientes muy seleccionados (por ejemplo, los pacientes con bajo riesgo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa) (grado 2C).
7. La fenilefrina, no se recomienda en el tratamiento de shock séptico, excepto en las siguientes circunstancias:
 - (a) La norepinefrina está asociado con arritmias graves.
 - (b) El gasto cardiaco es alto y la presión arterial persiste baja.
 - (c) Como terapia de rescate cuando se combina inotrópicos / fármacos vasopresores y vasopresina en dosis bajas no han logrado alcanzar el objetivo MAP (grado 1C).
8. Se recomienda no utilizar la dopamina en dosis bajas para la protección renal (grado 1A).
9. Se recomienda que en todos los pacientes que

requieren vasopresores se debe colocar un catéter arterial tan pronto como sea posible si se dispone de los recursos (SC).

I. La terapia inotrópica

- Se recomienda utilizar una prueba de infusión de dobutamina hasta 20 microgramos/kg/min o añadido a un vasopresor (si está en uso) en presencia de:
 - Disfunción miocárdica como sugiere la elevación de las presiones de llenado cardíaco y el gasto cardíaco bajo.
 - Signos de hipoperfusión en curso, a pesar de lograr un volumen intravascular adecuado y adecuada PAM (grado 1C).
- No se recomienda usar una estrategia para aumentar el índice cardíaco a niveles supranormales predeterminados (grado 1B).

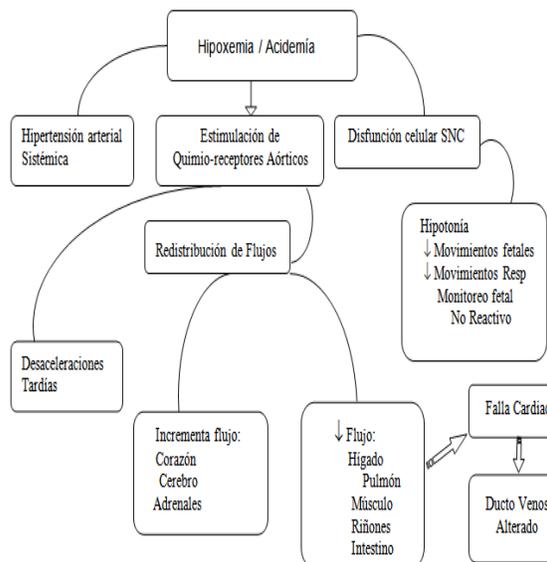
Corticosteroides

- No se recomienda utilizar hidrocortisona intravenosa para el tratamiento de pacientes adultos con shock séptico si la reanimación adecuada con líquidos y la terapia con vasopresores son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica (ver objetivos para la reanimación inicial). En caso de que esto no fuera posible, se recomienda hidrocortisona intravenosa sola a una dosis de 200 mg por día (grado 2C).
- No se recomienda utilizar la prueba de estimulación con ACTH para identificar al subconjunto de adultos con shock séptico que deben recibir hidrocortisona (grado 2B).
- Se recomienda se estreche a base de criterio médico en los pacientes tratados con hidrocortisona el decidir cuando los vasopresores ya no son necesarios (grado 2D).
- Se recomienda que no se administren los corticoesteroides en el tratamiento de la sepsis en ausencia de shock (grado 1D).
- Cuando se administran dosis bajas de hidrocortisona, se recomienda se utilice en infusión continua en lugar de dosis repetidas (grado 2D).

VIGILANCIA FETAL

El monitoreo fetal se indica a edades gestacionales compatibles con potencial para la supervivencia neonatal extrauterina. El monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal en pacientes con sepsis severa a menudo revela taquicardia fetal como respuesta al episodio febril materno. Además, la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal puede ser mínima o ausente, con aceleraciones ausentes y, a menudo el desarrollo de las desaceleraciones².

La hipoxemia fetal, generada por patologías de fondo maternas, supone un número importante de efectos colaterales y adversos en el feto⁴⁵. La afección materna que exige la atención de una terapia intensiva genera disminución parcial o total del aporte de oxígeno al feto; esta disminución parcial puede ser aguda o crónica y presentarse como un episodio único o recurrente. La hipotensión y la hipoperfusión cerebral son importantes en la ocurrencia de daño cerebral⁴⁶. El concepto de reserva fetal se ha establecido para describir los mecanismos de adaptación feto-placentaria activados ante un descenso parcial y/o crónico de oxígeno. Es de importancia señalar que la cascada de eventos que precipita este



daño no sucede de forma separada, aunque se puede distinguir cierta progresión o secuencia cuya expresión clínica nos permite utilizar algunas de las pruebas de vigilancia anteparto⁴⁵ (Figura 1).

Figura 1. Repercusiones sistémicas de la hipoxemia/ acidemia susceptibles de ser evaluadas por pruebas de bienestar fetal.

Uno de los retos de la Obstetricia moderna es establecer el momento preciso en el que un feto se encuentra "asfixiado". Lo anterior es esencial primero porque el diagnóstico de "asfixia" es postnatal; y por otra parte es un estado que cambia minuto a minuto, ya que la mayoría de las veces tiene un inicio agudo y progresivo que lleva a la muerte si no se interviene. Es posible que incluso si la intervención consigue obtener a un recién nacido con vida, éste puede cursar con daño neuronal irreversible y discapacidad secundaria grave. Por definición, la asfixia siempre es aguda; no existe la posibilidad de un feto crónicamente "asfixiado", sino más bien un estado de hipoxia compensada. Por consiguiente las pruebas actuales pueden identificar a un feto con una prueba "normal" que nace asfixiado debido a un episodio intra-parto o, por el contrario, una prueba "anormal" en la cual se obtiene un feto con gasometría normal indicativa de un suceso transitorio *in útero* del cual se recuperó. Pese a las pruebas disponibles en medicina fetal, el diagnóstico parece elusivo, dado que la prueba se aplica de forma prenatal y se intenta extrapolar el resultado de una prueba al resultado postnatal. Es por esto que el término "sufrimiento fetal" ha caído en desuso debido al significado negativo que supone, ya que el término implica que el recién nacido "debe" estar "asfixiado", lo cual no ocurre siempre ante un resultado "anormal" de la prueba. Hoy en día se debe hablar de una reserva fetal insuficiente o, mejor aún, "feto con riesgo de pérdida de bienestar". Lo anterior significa que los resultados de las pruebas no aseguran que el paciente (feto) se encuentre en condiciones adecuadas en el medio ambiente materno y que se hallaría mejor en el medio externo, donde se le puede ofrecer una atención neonatal apropiada⁴⁵.

En el caso de las pruebas de vigilancia fetal en pacientes en estado crítico es importante señalar que algunas de las patologías que justifican el ingreso de una mujer embarazada a la unidad de cuidados intensivos pueden ser tan graves que exigen una atención inmediata en virtud del riesgo de muerte o secuelas maternas graves. En tales circunstancias no hay tiempo de someter al feto a pruebas de vigilancia. Las pruebas están indicadas en los fetos que han alcanzado ya la viabilidad

o ésta es inminente, y en los cuales el estado materno sea estable y se requiera la evaluación del estado fetal para decidir si la gestación puede continuar o es el momento de interrumpir. En la segunda alternativa es preciso elaborar un plan de seguimiento fetal que permita identificar el momento óptimo para interrumpir la gestación. En los casos en que el feto no se encuentre en etapas de viabilidad (dada por cada centro hospitalario), que según la literatura mundial es de 26 semanas, la conducta debe basarse en el riesgo materno y no en el estado fetal. La monitorización fetal y tocodinámica está indicada a una edad gestacional compatible con el potencial de supervivencia neonatal o extrauterina. La monitorización de la frecuencia cardiaca fetal en el escenario de sepsis severa por lo general revela taquicardia fetal como respuesta al episodio febril de la madre. La monitorización tocodinámica puede revelar taquisistolia como el resultado de irritación miometrial por miometritis purulenta^{2,47}.

Las circunstancias en las cuales no está indicada la vigilancia fetal por encima de la interrupción del embarazo son: el deterioro considerable del estado materno; la restricción del crecimiento intrauterino severo; el anhidramnios; cuando hay flujo diastólico reverso en la onda de velocidad de flujo en arteria umbilical y cuando la madurez pulmonar se encuentre documentada por amniocentesis⁴⁵.

En el área de la medicina materno-fetal se cuenta en la actualidad con diversas opciones de vigilancia, en aquellos fetos que cursan con alteraciones en el flujo útero placentario, entre ellas, el ultrasonido de segundo nivel; la evaluación Doppler de vasos maternos y fetales; el registro cardiotocográfico; el perfil biofísico; y los estudios invasivos (amniocentesis). Todas las pacientes en quienes el estado fetal es determinante para continuar o interrumpir el embarazo hasta alcanzar la viabilidad pueden someterse a un estudio ultrasonográfico de segundo nivel para llevar a cabo una revisión estructural fetal detallada⁴⁵.

El estudio de amniocentesis para documentar madurez pulmonar está indicado en aquellas mujeres que tras completar su esquema de madurez pulmonar, con embarazos entre las 30 y 34 semanas. La amniocentesis para realizar cultivo de líquido amniótico es también una opción cuando existe la sospecha razonable de

modificaciones, entre ellas valorar el resultado solamente de la prueba sin estrés y la evaluación del líquido amniótico por la técnica de bolsillo único, lo que se ha denominado perfil acortado. El monitoreo fetal se indica después de las 30 a 32 semanas de gestación cuando se ha logrado un equilibrio ideal del sistema nervioso simpático y parasimpático. En pacientes con edad gestacional menor, el monitoreo fetal (prueba sin estrés) está indicada solamente en busca de datos ominosos que señalen muerte fetal a corto plazo, como el trazo silente o con desaceleraciones profundas y repetidas con brazo de recuperación lenta⁴⁵.

La muerte o daño fetal puede ser resultado de causas metabólicas, entre ellas la hiperglicemia e hiperinsulinemia que podemos encontrar en pacientes con sepsis severa o shock séptico como resultado de la respuesta metabólica al trauma. El riesgo de muerte fetal se correlaciona de manera directa con el nivel de hiperglucemia materna durante el embarazo. En presencia de descontrol glucémico el feto se halla en riesgo de acidosis láctica. En estos casos no existe una prueba ideal sobre todo si tomamos en consideración que los estados de hiperglucemia materna incrementan los movimientos gruesos y respiratorios fetales; las decisiones en cuanto a continuar o interrumpir el embarazo se relacionan de manera primordial con el estado materno; por lo que ningún embarazo debe prolongarse a expensas de la acentuación o deterioro de la enfermedad materna.

Las pacientes con infección aguda durante el embarazo pueden desarrollar contracciones, con o sin cambios en la longitud cervical, como resultado de la liberación de endotoxinas. Durante un episodio febril materno el feto desarrollará taquicardia y de hecho a menudo precede a la fiebre materna. La reducción de la temperatura corporal en la madre con acetaminofén o una manta fría disminuirá la necesidad que tiene el feto de dispersar el incremento en la temperatura a través de la circulación placentaria, de este modo disminuye la frecuencia cardíaca fetal basal².

CONDUCTA OBSTÉTRICA

La decisión del momento óptimo para el nacimiento en el escenario de una sepsis severa anteparto o shock séptico puede ser desafiante pero debe basarse en la

edad gestacional, el estado materno y fetal. La inclinación natural es proceder con un nacimiento de emergencia por un estado fetal preocupante, pero es imperativo estabilizar primero a la madre, ya que haciendo lo anterior el estado fetal mejorará^{2,4,5,7}.

Las condiciones clínicas para la cual el parto puede estar probablemente indicado para maximizar el esfuerzo de resucitación se muestran en la Tabla 12².

Tabla 12. Potenciales indicaciones maternas y fetales para el nacimiento (parto) en pacientes con sepsis severa o shock séptico

Materna

- Infección intrauterina
- Coagulación Intravascular Diseminada
- Falla hepática o renal
- Función cardiopulmonar comprometida por el tamaño uterino o líquido peritoneal, o ambos
- Síndrome compartamental
- Polihidramnios
- Embarazo Múltiple
- Distress Respiratorio Severo del Adulto
- Barotrauma
- Arresto Cardiopulmonar

Fetal

- Muerte Fetal Intrauterina
- Edad Gestacional asociada con una morbilidad neonatal baja
- Flujo ausente o reverso de la arteria umbilical y del ducto venoso

El adecuado equipamiento anestésico, quirúrgico y para reanimación neonatal debe estar disponible para el parto ya sea vaginal o vía abdominal. Cuando el parto se planeé vía vaginal, a menudo se deberá asistir el segundo estadio de la labor como resultado de un pujo materno limitado que resulta de un estado cardíaco y respiratorio comprometido. Secundario al incremento de consumo de oxígeno y una capacidad residual funcional pulmonar reducida agravado por el estado de sepsis severa y shock séptico, estos pacientes están en riesgo de un rápido deterioro tanto en el estado materno como fetal por lo que requieran que se dé el nacimiento durante la hospitalización. Idealmente, el parto por cesárea debe realizarse en el quirófano; sin embargo, se debe planificar igualmente la posibilidad de un nacimiento en la unidad de cuidados intensivos cuando

se debe realizar una cesárea al momento de iniciar la reanimación cardiopulmonar².

BIBLIOGRAFIA

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580-637.
2. Barton JR, Sibai BM. Severe Sepsis and Septic Shock in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;120:689-706.
3. Kumar G, Kumar N, Taneja A, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007). *Chest* 2011; 140:1223-1231.
4. Fernandez-Perez ER, Salman S, Pendem S, Farmer JC. Sepsis during pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:S286-93.
5. Guinn D, Abel D, Tomlinson M. Early Goal Directed Therapy for Sepsis During Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007;34:459-479.
6. Sheffield JS. Sepsis and septic shock in pregnancy. *Crit Care Clin* 2004;20:651-60.
7. Lam S, Bauer S, Guzman J. Septic shock: The initial moments and beyond. *Clev Clin J of Med* 2013; 80 (3):175-184.
8. Vasquez DM, Estenssoro E, Canales JS, et al. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients requiring ICU admission. *Chest* 2007;131:718-24.
9. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al, for the International Sepsis Definitions Conference. The 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
11. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
12. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010;36:222-231.
13. Patton GC, Coffey C, Sawyer SM, Viner RM, et al. Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data. *Lancet* 2009. 374:881-892.
14. Acosta CD, Bhattacharya S, Tuffnell D, et al. Maternal sepsis: a Scottish population-based case-control study. *BJOG* 2012;119:474-483.
15. Hoffman MK, Sciscione AC. Sepsis and multisystem organ failure in a woman attempting interval delivery in a triplet pregnancy. *J Reprod Med* 2004;49:387-8.
16. Ortiz L, Montero G. Conocimientos Actuales en la Fisiopatología de la Sepsis. *Med Intensiva*. 2005;29 (3):135-4.
17. Mor G, Cárdenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63:425-33.
18. Mor G, Cárdenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1221:80-7.
19. Yeomans ER, Gilstrap LC. Physiologic changes in pregnancy and their impact on critical care. *Crit Care Med* 2005;33:S256-S258.
20. Carlin A, Alfirevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008 Oct;22(5):801-23.
21. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348:138-50.
22. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001; 345:588-595.
23. Afessa B, Green B, Delke I, Koch K. Systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and outcome in critically ill obstetric patients treated in an ICU. *Chest* 2001;120:1271-7.
24. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002; 360:219-223.
25. Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ*. 2003;326:262-6.
26. Casey LC. Immunologic response to infection and its role in septic shock. *Crit Care Clin*. 2000;16:193-213.

28. Mabie WC, Barton JR, Sibai B. Septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;90:553-61.
29. Lappen JR, Keene M, Lore M, et al. Existing models fail to predict sepsis in an obstetric population with intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Dec;203(6):573.e1-5.
30. Afessa B, Gajic O. Severity of Illness and Organ Failure Assessment in Adult Intensive Care Units. *Crit Care Clin.* 2007;23: 639-658.
31. Lapinsky S et al. Evaluation of standard and modified severity of illness scores in the obstetric patient. *J Crit Care* 2011;26(5):535-41.
32. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, et al. Late compliance with the sepsis resuscitation bundle: impact on mortality. *Shock* 2011;36:542-547.
33. Kankuri E, Kurki T, Carlson P, et al: Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:730-735.
34. Marshall JC, Naqbi A. Principles of source control in the management of sepsis. *Crit Care Clin* 2009; 25:753-768.
35. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2707-2713.
36. Durairaj L, Schmidt GA. Fluid therapy in resuscitated sepsis: less is more. *Chest* 2008; 133:252-263.
37. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39:2048-2058.
38. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparraa E, Pallás-Beneytoa, E, et al. Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis. *Med Intensiva.* 2012;36 (8):556-562.
39. Galeski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010; 38:1045-1053.
40. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136:1237-1248.
41. Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamina versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007;370:676-684.
42. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-887.
43. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
44. Guinn DA, Abel DE, Tomlinson MW. Early goal-directed therapy for sepsis during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34:459-79.
45. Hernández JA, Estrada A. *Medicina Crítica y Terapia Intensiva en Obstetricia.* México: Intersistema Editores 2007;11:69-75.
46. Low JA. Fetal asphyxia and brain damage. *Fet Mat Med Rev* 2001;12:139-58.
47. Strasser SM, Kwee A, Visser GH. Spontaneous tachysystole as sign of serious perinatal conditions. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:736-41.
48. *Critical care in pregnancy. Practice Bulletin No. 100.* American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009;113:443-50.