



Servicio de Anestesia y Reanimación

**Unidad de Críticos
Postquirúrgicos**



AAEAR®

Asociación Andaluza Extremeña
de Anestesiología, Reanimación
y Terapéutica del Dolor

FORMACIÓN EN CUIDADOS INTENSIVOS DE ANESTESIA: MANEJO DE SEPSIS Y SHOCK

CURSO DE FORMACIÓN EN CUIDADOS INTENSIVOS DE ANESTESIA: SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

HURS 2025

ÍNDICE:

	Págs.
Tema 1.- Fisiopatología, diagnóstico y control del foco en sepsis. Enfoque global	3
<i>Pilar López-Toribio López.</i>	
Tema 2.- Disfunción cardiovascular en sepsis: manejo hemodinámico	14
<i>M^a Pilar Pérez Navero/Eva M^a Guzmán Malpica.</i>	
Tema 3.- Implicaciones a nivel renal. Soportes extracorpóreos y técnicas adsorptivas y de hemoperfusión.	24
<i>Paloma Baso Cerceiriña/Juan Ricardo Caro.</i>	
Tema 4.- Disfunción respiratoria en sepsis.	30
<i>Paola Isabel Saíz Sánchez/ Inmaculada Mata Tapia</i>	
Tema 5.- Otras disfunciones orgánicas en sepsis.	37
<i>Ana Victoria Espinosa Cuevas/Juan José Cidoncha Rodríguez</i>	

1.- FISIOLÓGÍA, DIAGNÓSTICO Y CONTROL DEL FOCO EN SEPSIS. ENFOQUE GLOBAL.

Pilar López-Toribio López.

INTRODUCCIÓN:

La sepsis es un síndrome complejo que desencadena una respuesta inmunológica sistémica en el paciente que puede conducir a la disfunción orgánica de varios aparatos y a la muerte.

A pesar de los avances significativos en la comprensión de la fisiopatología de este síndrome clínico, junto a la aparición de nuevas las herramientas de monitorización hemodinámica y de las medidas de resucitación de los últimos años, la sepsis sigue siendo unas de las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes críticos a nivel mundial.

La sepsis es un importante problema actual de Salud Pública. La incidencia anual de sepsis y el shock séptico en E.E.U.U. es de hasta 300 casos por 100.000 habitantes y esta incidencia notificada va en aumento.

Además, se está evidenciando que muchos de los pacientes que sobreviven a la sepsis pueden tener alteraciones físicas, psicológicas y cognitivas a largo plazo, con un significativo aumento de los costes tanto sanitarios como sociales¹.

DEFINICIONES:

Sepsis-1:

En 1992 se publicó el primer consenso del *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*² que estableció el concepto de **Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)** como la respuesta a una variedad de hallazgos clínicos severos y que se manifiesta como la presencia de dos o más de los siguientes:

CURSO DE FORMACIÓN EN CUIDADOS INTENSIVOS DE ANESTESIA: SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

Tabla 1. Criterios de SRIS:

Temperatura	>38°C o <36°C.
Frecuencia cardíaca	>90 latidos por minuto.
Frecuencia respiratoria	>20 respiraciones por minuto o PaCO ₂ <32 mmHg.
Recuento leucocitos	> 12 000 cel/μl, <4000 cel/μl, o >10% de formas inmaduras.

Este mismo consenso define "**sepsis**" como la respuesta inflamatoria sistémica asociada a una infección. Del mismo modo, este consenso establece que la sepsis conlleva otras patologías por una continuidad de severidad clínica y fisiopatológica: hipotensión inducida por sepsis, sepsis severa, shock séptico y síndrome de disfunción de múltiples órganos (SDMO).

El espíritu de este consenso fue el de ofrecer una herramienta o criterios de diagnóstico que permitieran hacer el diagnóstico de sepsis de manera precoz, como una de las pocas herramientas efectivas para aplacar su aún elevada mortalidad.

Sepsis-2:

En el año 2001, el grupo de expertos del *Society of Critical Care Medicine (SCCM)*, la *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*, la *American College of Chest Physicians (ACCP)*, la *American Thoracic Society (ATS)*, y la *Surgical Infection Society (SIS)*³ recomendaron que las definiciones de *sepsis*, *sepsis severa* y *shock séptico* del año 1992 deberían mantenerse. Los conceptos de "sepsis grave" y "sepsis" se usaban indistintamente para describir el síndrome de infección complicada por una disfunción orgánica aguda.

Este consenso extendió la lista de criterios diagnósticos, aumentando parámetros generales, parámetros hemodinámicos, parámetros inflamatorios y parámetros de perfusión tisular, pero no sugirió cambios en las definiciones por ausencia de evidencia.

CURSO DE FORMACIÓN EN CUIDADOS INTENSIVOS DE ANESTESIA: SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

En efecto la definición de “sepsis”, “shock séptico” y “disfunción orgánica” se han mantenido prácticamente sin cambios durante 20 años⁴.

En el Anexo 1 se resumen los criterios diagnósticos de SRIS y sepsis⁵.

Sepsis-3:

En 2016, el tercer grupo de consenso internacional para la definición de sepsis y shock séptico recomienda definir “sepsis” como aquella disfunción orgánica potencialmente mortal causada por la respuesta desregulada del huésped a la infección. Para la práctica clínica puede estar representada con un SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) mayor de 2, asociándose con una mortalidad hospitalaria > 10%.

Tabla 2.- Puntuación de disfunción de órganos SOFA score⁶.

	0	1	2	3	4
Respiratorio: paO ₂ /FiO ₂ **	≥ 400	< 400	< 300	< 200*	< 100*
Renal: Creat mg/dl diuresis	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 o < 500 ml/día	≥ 5 o < 200 ml/día
Hepático: Bilirrub mg/dl	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥ 12
CardioVas PA mm Hg, Vasoactivos	No Hipotensión	PAM < 70	DA < 5 o DBT	DA > 5,1-15 o N/A ≤ 0,1	DA > 15; N/A > 0,1
Hematológico: plaquetas	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Neurológico: EC Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6

- Respiratorio: las puntuaciones 3 y 4 se aplican solo si recibe soporte ventilatorio
- Drogas vasoactivos administrados durante > 1h, en mcg/kg/min; DA = dopamina; N/A = noradrenalina o adrenalina; DBT = dobutamina (cualquier dosis);
- ** Si no hay gasometría arterial y sí pulsioximetría : SpO₂/FiO₂ de 235 = paO₂/FiO₂ de 200, y una SpO₂/FiO₂ de 315 a una paO₂/FiO₂ de 300 [Rice 2007, Chest].

El “**shock séptico**” debería definirse como aquella sepsis que presenta anomalías circulatorias, celulares y metabólicas particularmente graves, que se asocian a mayor riesgo de mortalidad que la sepsis sola. Estos pacientes con shock séptico pueden identificarse como aquellos que tienen una necesidad de vasopresor para mantener una presión arterial

media de 65 mm Hg y un nivel de lactato sérico > 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia. Esta combinación se asocia con tasas de mortalidad hospitalaria superiores al 40%.

De esta manera, se pone en relieve, que la sepsis, más que una respuesta inflamatoria secundaria a la infección es un síndrome que resulta difícil definir por los diversos procesos fisiopatológicos e inmunológicos involucrados, muchos de ellos aún inciertos y con diversa presentación clínica que puede variar dependiendo de la edad del paciente, sus enfermedades preexistentes, estado inmunológico, comorbilidades y medicación previa.

Otro concepto que introduce este consenso es el “**quick SOFA**” (qSOFA), que puede servir para considerar una posible infección en pacientes a quienes no se le ha diagnosticado una infección previamente. Al no requerir pruebas de laboratorio, se puede realizar de manera rápida, siendo muy útil en el cribaje de pacientes con sospecha de un cuadro de sepsis probable, si tienen al menos 2 puntos de los siguientes.

Tabla 3. Criterios de quick SOFA

Frecuencia respiratoria de 22 rpm o más.
Alteración del estado mental.
Presión arterial sistólica de 100 mm Hg o menos.

Se sugiere que los criterios qSOFA pueden ser utilizados de manera inmediata por los clínicos para evaluar la disfunción de órganos, para iniciar o intensificar la terapia en su caso, y para considerar la derivación a la atención crítica o aumentar la frecuencia de seguimiento, si aún no lo han llevado a cabo este tipo de acciones ciertos entornos hospitalarios y extrahospitalarios.

FISIOPATOLOGÍA:

En los últimos años, los avances en los conocimientos de la fisiopatología, han demostrado que las infecciones provocan una respuesta compleja y variable del huésped, con mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios que pueden contribuir por un lado a la eliminación de la infección y la recuperación de los tejidos y por otro lado a la injuria de los órganos e infecciones secundarias; la respuesta va a depender del patógeno causal (carga y virulencia), de las características genéticas y enfermedades coexistentes del huésped.

1.- Inmunidad innata:

La extensión y duración de estas reacciones están determinadas por factores del paciente (características genéticas, edad, enfermedades coexistentes y fármacos) y factores patógenos (carga microbiana y virulencia). Las respuesta inflamatorias se inici por la interacción entre los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y los receptores de reconocimiento de patrones expresados por las células huésped en la superficie celular (receptores de tipo toll [TLR] y receptores de lectina de tipo C [CLR]), en el endosoma (TLR), o en el citoplasma (receptores similares al gen 1 inducibles por ácido retinoico [RLR] y receptores similares al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos [NLR]). La consecuencia de esta inflamación exagerada es el daño tisular colateral y la muerte celular, lo que ocasiona la liberación de patrones moleculares asociados al daño (DAMPs), las llamadas moléculas peligrosas que perpetúan la inflamación al menos en parte al actuar sobre los mismos receptores de reconocimiento de patrones que se activan por patógenos⁷.

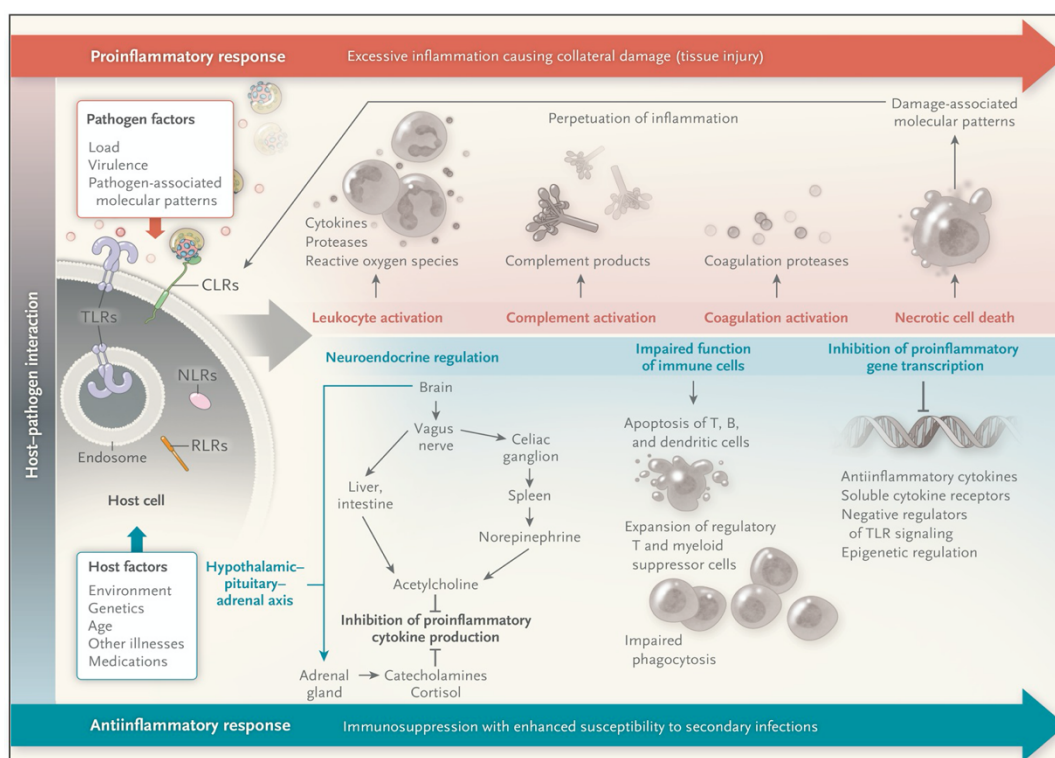
2.- Amplificación de respuesta inmunológica:

La activación de las vías de transducción de las señales intracelulares que causan la transcripción y liberación de citoquinas proinflamatorias como TNF α , IL-1 e IL-6. Además, algunos de los receptores de reconocimiento de patrones, como el grupo de receptores tipo NOD, pueden agregarse en complejos de proteínas más grandes llamados

CURSO DE FORMACIÓN EN CUIDADOS INTENSIVOS DE ANESTESIA: SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

inflammasomas que están involucrados en la producción de citoquinas cruciales, como IL-1 β e IL-18, así como caspasas, que están implicados en la muerte celular programada⁸.

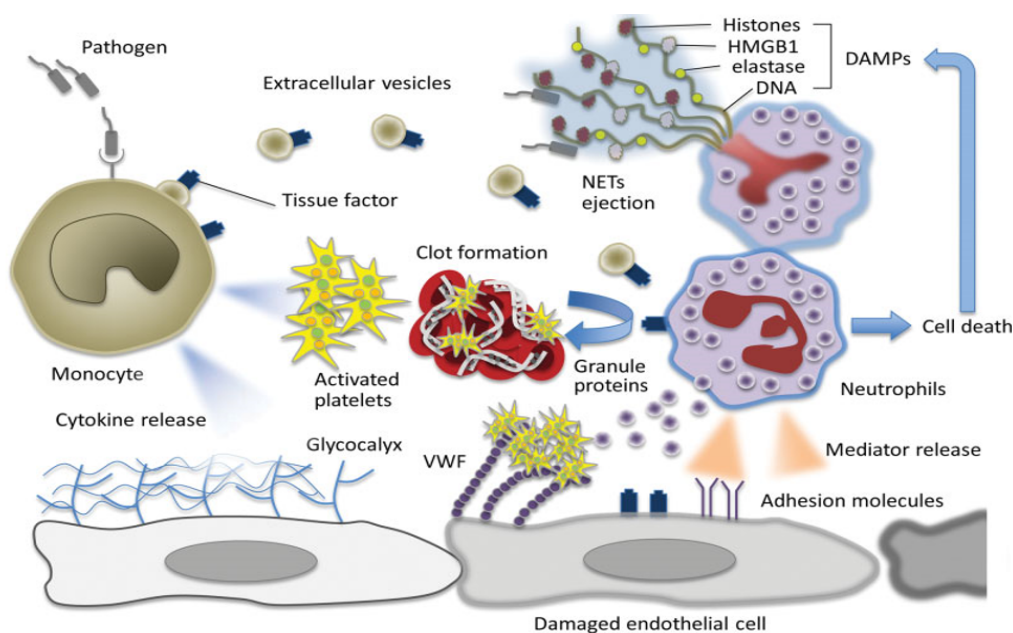
Las citoquinas proinflamatorias causan activación y proliferación de leucocitos, del sistema del complemento, regulación positiva de las moléculas de adhesión endotelial y expresión de quimiocinas, producción de factor tisular e inducción de reactantes de fase aguda hepática. En la sepsis, existe una exageración de la respuesta inmune anterior que resulta en daño colateral y muerte de las células y tejidos del paciente.



3.- Alteración de la hemostasia:

En la sepsis, hay una intersección entre los factores inflamatorios y las vías hemostáticas, al existir una activación simultánea de las cascadas inflamatoria y de coagulación. El espectro de esta interacción puede variar desde una trombocitopenia leve hasta una coagulación intravascular diseminada principal (CID).

La etiología de la desregulación de la coagulación en la sepsis es multifactorial. Se cree que la hipercoagulabilidad de la sepsis está impulsada por la liberación de factor tisular del endotelio por parte de células dañadas (otras fuentes incluyen monocitos y polimorfonúcleos claros). Estos factores pueden desencadenar la activación de la cascada de la coagulación que da lugar a la producción de trombina, activación de plaquetas y formación de coágulos. Los microtrombos pueden provocar defectos de perfusión local provocando finalmente hipoxia tisular y disfunción orgánica.



Además de la hipocoagulabilidad descrita anteriormente, se observa una reducción de la fibrinólisis como resultado de la sepsis. A medida que aumentan los niveles de TNF α e IL-1 β , las células endoteliales vasculares liberan activadores del plasminógeno tisular. El efecto neto supone una reducción de la fibrinólisis y de la eliminación de la fibrina, que contribuye a la perpetuación de la trombosis microvascular.

5.- Fallo orgánico:

El mecanismo subyacente que ocasiona la disfunción tisular y orgánica en la sepsis es la disminución del aporte y la utilización de oxígeno por las células como resultado de la hipoperfusión, por disfunción del sistema cardiovascular.

Existen alteraciones significativas del endotelio con afectación de su función de barrera, vasodilatación, aumento de la adhesión leucocitaria y creación de un estado procoagulante. Esto da como resultado la acumulación de líquido en los espacios intersticiales, las cavidades corporales y el tejido subcutáneo.

A nivel pulmonar, puede aparecer una ruptura de la barrera alveolo-endotelial con alteración de la ventilación, perfusión, hipoxia, disminución de la compliance pulmonar y SDRA.

En los riñones, una combinación de perfusión renal reducida, necrosis tubular aguda y defectos más sutiles en la microvasculatura y los túbulos juntos producen diversos grados de lesión renal aguda.

En el tracto gastrointestinal, el aumento de la permeabilidad del revestimiento de la mucosa da como resultado tanto la translocación bacteriana a través del intestino como la autodigestión del intestino por las enzimas lumínicas. En el hígado, hay una supresión del aclaramiento de bilirrubina que produce colestasis.

La alteración de la capacidad mental se observa con frecuencia en la sepsis y es indicativa de disfunción del SNC.

PARADIGMA ACTUAL: MODELO INMUNOLÓGICO.

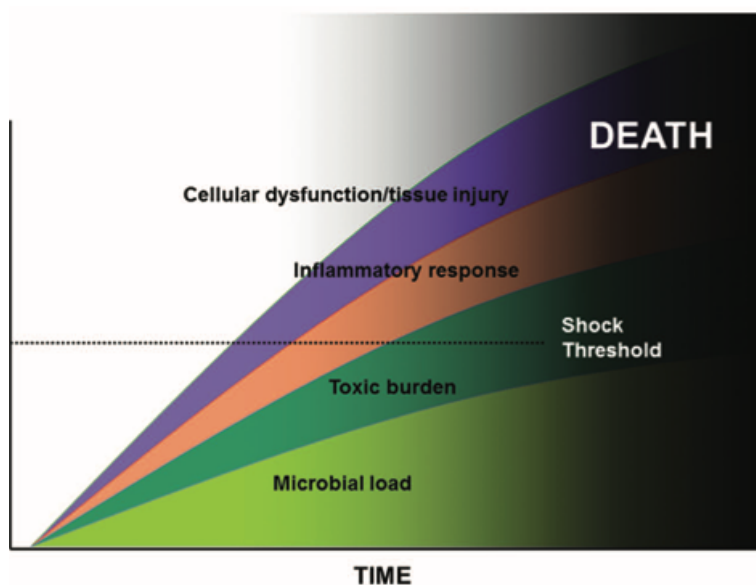
El descubrimiento de la terapia antimicrobiana moderna después de la aparición de la penicilina durante la década de 1940 produjo mejoras notables en la tasa de letalidad de infecciones graves, incluido el shock séptico. Desde entonces, los patógenos han evolucionado continuamente bajo presión antimicrobiana selectiva, lo que ha ocasionado una falta de mejora significativa en la efectividad clínica en la terapia antimicrobiana del shock séptico a pesar de fármacos cada vez más potentes y de amplio espectro.

Además, aunque se ha invertido un esfuerzo y dinero considerables en el desarrollo de nuevas terapias no antimicrobianas para la sepsis en los últimos 30 años, el progreso clínico en este sentido ha sido limitado. Se observa la posibilidad de que el paradigma fisiopatológico actual del shock séptico no considere adecuadamente la primacía de la carga microbiana de la infección como el principal impulsor de la disfunción de los órganos sépticos.

Kumar en 2014⁹, ofrece un paradigma alternativo que sugiere que existen implicaciones sustanciales para optimizar la terapia antimicrobiana en el shock séptico. Este modelo de progresión de la enfermedad sugiere que la clave para una mejora significativa en el resultado del shock séptico puede estar, en gran parte, en las mejoras en la administración de los antimicrobianos existentes y otras estrategias antiinfecciosas. El reconocimiento del papel de los retrasos en la administración de la terapia antimicrobiana en los malos resultados del shock séptico es fundamental para esta estrategia. Sin embargo, las estrategias terapéuticas que mejoran el grado de toxicidad antimicrobiana probablemente también tengan un papel crucial.

Se trata de un modelo compuesto, en el que se integra un paradigma microbiológico (carga bacteriana), un paradigma inmunológico (respuesta inflamatoria) y un concepto de shock irreversible, una vez que se expone al paciente hacia un daño orgánico irreversible.

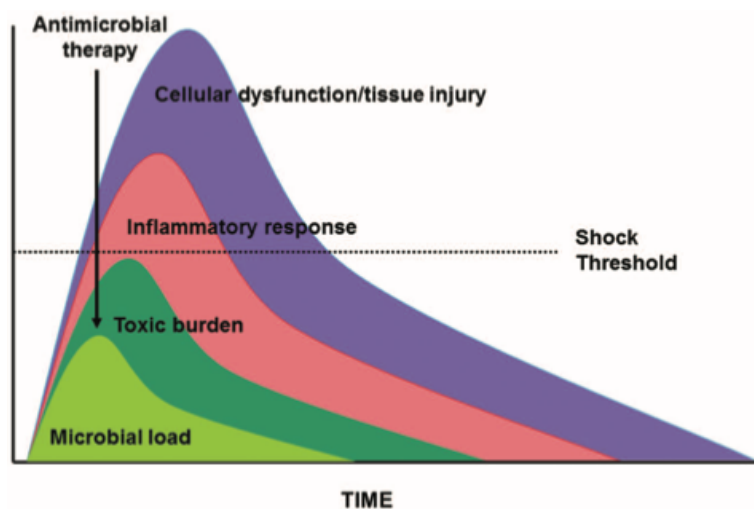
Fig. 1.- Vista compuesta de sepsis y shock séptico⁹.



Este modelo sugiere que el enfoque de la terapia del shock séptico debe tener como objetivo fundamental reducir rápidamente la carga bacteriana para que el período de tiempo en estado de shock sea el menor posible.

Para ello es necesario administrar un antibiótico empírico apropiado, tan rápido como sea posible y alcanzar niveles adecuados de éste en el lugar de acción lo antes posible.

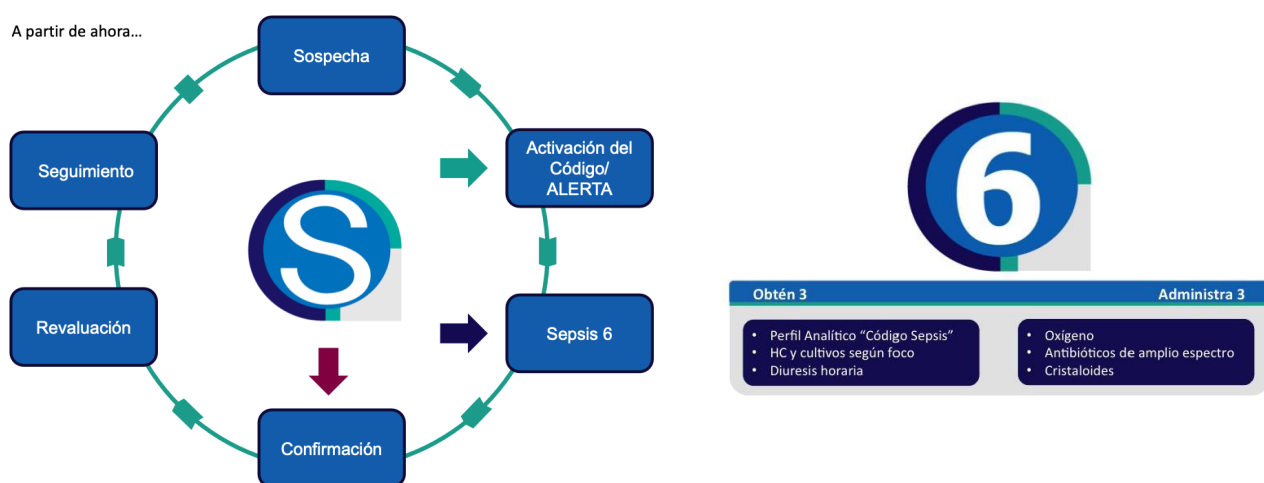
Fig. 2.- Impacto del tratamiento antibiótico apropiado en sepsis y shock séptico⁹.



CÓDIGO SEPSIS:

El Código Sepsis es un conjunto de herramientas clínicas, organizativas, analíticas y microbiológicas que, sumadas a una intensa formación y ayudas cognitivas, tienen la misión de mejorar la atención de los pacientes con sepsis, priorizando su atención y refinando su tratamiento¹⁰.

La implantación de un Código Sepsis en un hospital debe adaptarse a su contexto y también debe cambiar la cultura del mismo si quiere permanecer y ser eficaz.



2-. DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR EN SEPSIS: MANEJO HEMODINÁMICO

Pilar Pérez Navero. Eva M^a Guzmán Malpica.

INTRODUCCIÓN:

A lo largo de los últimos veinte años la mortalidad de determinadas patologías como el accidente cerebrovascular o el síndrome coronario agudo ha disminuido de forma drástica gracias a los avances en el diagnóstico, el tratamiento y al desarrollo de protocolos de organización bajo el paraguas de “código ictus” o “código infarto”.

En cambio, la mortalidad de dos entidades se mantiene estable: la sepsis y el shock séptico. A pesar del desarrollo de múltiples terapias prometedoras, nuevos antibióticos, avances en la monitorización, herramientas para diagnóstico precoz y tratamiento dirigido... la mortalidad y morbilidad de estas dos patologías permanece en el tiempo.

En la actualidad, muchos sistemas de monitorización hemodinámica están disponibles en la práctica clínica diaria y pueden proporcionar información sobre diferentes aspectos de la función cardiovascular. Las mejores herramientas deben elegirse teniendo en cuenta la utilidad (más o menos probada) de la información obtenida frente a los riesgos (invasividad) para el paciente y los recursos disponibles (costes)¹¹.

¿QUÉ MONITORIZAR EN EL PACIENTE SÉPTICO?

Los cambios hemodinámicos provocados por la infección y el estado inflamatorio asociado son complejos e involucran a casi todos los componentes del sistema cardiovascular. A pesar de esto, no todas estas modificaciones están presentes al mismo tiempo y con la misma magnitud. Cuando nos enfrentamos al perfil hemodinámico de un paciente con sepsis severa o shock séptico, debemos intentar mejorar la perfusión o revertir la hipoperfusión (el objetivo real de la terapia), corrigiendo primero el aspecto más probable causante de los síntomas, y teniendo en cuenta que todas las opciones terapéuticas que utilizaremos (fármacos, fluidoterapia...) probablemente tendrán una estrecha relación riesgo/beneficio.

1.- Estado de la precarga:

La optimización de la hipovolemia (absoluta o relativa) es el primer paso en el tratamiento de los pacientes sépticos, antes de comenzar con los agentes inotrópicos o vasopresores. La infección sistémica desencadena una cascada inflamatoria que induce vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar. Por ello, la primera medida terapéutica generalmente prescrita es la carga de líquidos como cristaloides, por vía intravenosa.

Se considera adecuado un volumen inicial de hasta 30 ml/kg de peso corporal en los primeros 30 minutos¹². Esta resucitación con fluidos debe realizarse con el menor volumen posible, por este motivo podrían ser de elección los coloides. Sin embargo, en pacientes sépticos, los coloides sintéticos (almidones, gelatinas, dextrano), han demostrado la potencialidad de causar daño y no están indicados, por lo que la elección debe recaer en la albúmina humana. Una alternativa aceptada podrían ser los cristaloides a dosis de 3 ml/kg en un periodo muy corto (5-10 minutos)¹³.

Un aumento del gasto cardíaco o del volumen sistólico del 10-15% es indicativo de la capacidad de respuesta a la administración de líquidos. A partir de aquí, se pueden administrar más líquidos de manera controlada¹⁴.

2.- Presión arterial:

La sepsis se caracteriza por la alta heterogeneidad de afectación de órganos y sistemas, junto al fallo en el sistema de autorregulación, haciendo que la perfusión se vuelva más independiente de la presión.

Además, hay que tener en cuenta que el efecto de la infusión de fármacos para elevar la presión arterial puede producir un aumento de la vasoconstricción en áreas que ya están hipoperfundidas, no mejorando el flujo y empeorando la isquemia en zonas que ya han iniciado isquemia.

El método no invasivo para medir la presión arterial se basa en la oscilometría (PANI) que se puede realizar de forma semicontinua. Este método funciona bien cuando la presión arterial media es superior a 75 mmHg. En caso de shock, la monitorización arterial invasiva es obligatoria¹⁵.

3.- Función cardíaca:

La mayoría de esfuerzos terapéuticos hemodinámicos tienen como objetivo el aumento del gasto cardíaco (CO), sin embargo, la medición del gasto cardíaco en sí tiene un valor limitado, especialmente cuando es normal o alto.

Hoy en día, existen muchos dispositivos que pueden medir con mayor o menor precisión el gasto cardíaco. La diferencia entre ellos se basa en la posibilidad de medir otros aspectos de la fisiología cardíaca como presiones o volúmenes. Por ejemplo, el catéter de la arteria pulmonar puede proporcionar medidas directas de las presiones de llenado cardíacas, mientras que la ecocardiografía puede visualizar posibles valvulopatías.

4.- Aporte de O₂ (DO₂) y consumo de O₂ (VO₂):

Durante la sepsis, la curva de relación VO₂/DO₂ puede ser lineal con una dependencia del VO₂ también para niveles altos de DO₂. Esto puede explicar por qué, al menos al comienzo de la sepsis, hay una respuesta compensatoria del corazón para aumentar el suministro de oxígeno al incrementar el gasto cardíaco.

Si este aumento no es suficiente, las células extraerán más oxígeno de la sangre, reduciendo la cantidad de oxígeno presente en la sangre que retorna al corazón (SvO₂). Entonces, al menos teóricamente, cuando hay un estado isquémico inicial para un órgano, existen cifras bajas de SvO₂, y cuando la hipoxia comience a desarrollarse, se manifestará con el aumento del lactato.

En los últimos quince años, las estrategias terapéuticas hemodinámicas destinadas a incrementar el aporte de oxígeno dirigido a la SvO₂ o ScvO₂, han sido objeto de resultados diferentes y controvertidos. Rivers¹⁸ et al en 2015, no pudieron demostrar ninguna reducción

de la mortalidad en los pacientes con shock séptico al utilizar esta estrategia. Parece lógico pensar en el fundamento fisiológico de esta terapia guiada y que sean necesarios más estudios para abandonar definitivamente esta estrategia.

¿CÓMO MONITORIZAR AL PACIENTE SÉPTICO?

En las últimas décadas, las técnicas de monitorización de hemodinámica han evolucionado hacia medidas menos invasivas, así como continuas y en tiempo real.

1.- Ecocardiografía:

La ecocardiografía es actualmente la herramienta diagnóstica de primera línea para la evaluación de los pacientes en shock y debería realizarse de una forma precoz para obtener información de la estructura y función cardíaca.

2.- *Sistemas de monitorización mínimamente invasivos con análisis de la onda de pulso (LIDCO™ rapid, Most Care-CO, CNAP, Clear Sight/Flotrac):*

Las técnicas de contorno de pulso analizan la presión en una arteria a lo largo del tiempo para derivar una forma de onda, utilizando esta información para calcular el rendimiento cardíaco. Se supone que los cambios en el diámetro del vaso reflejan los cambios de presión resultantes de un gasto cardíaco variable. La mayoría de ellos se basan en un modelo de tres elementos que integra la impedancia característica aórtica, la distensibilidad arterial y la resistencia vascular sistémica. Aunque estos modelos funcionan relativamente bien en pacientes estables, cuando un paciente se vuelve inestable o cuando se utilizan fármacos vasoactivos, la mayoría de ellos carecen de precisión¹⁷.

Se recomienda utilizar un sistema de monitorización del gasto cardíaco mínimamente invasivo en pacientes que no responden a la terapia inicial y/o presentan patología grave concomitante.

3.- Sistemas de monitorización invasiva:

CURSO DE FORMACIÓN EN CUIDADOS INTENSIVOS DE ANESTESIA: SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

El gasto cardíaco determinado mediante el análisis de la curva de termodilución se considera el "gold standard" en ciertas situaciones clínicas. Para ello es necesario un puerto de inyección situado lo más cerca posible del corazón derecho, y un termistor capaz de medir la curva térmica. Desde la década de los 70 el dispositivo más utilizado para hacerlo ha sido el Catéter de Arteria Pulmonar (PAC). Este catéter junto a la frecuencia cardíaca, puede medir la fracción de eyección del ventrículo derecho (RVEF) y realiza una evaluación continua del volumen telediastólico del ventrículo derecho (VTDVD). Estos parámetros "volumétricos" se pueden utilizar para determinar la capacidad del corazón para controlar un aumento en el retorno venoso o la precarga.

Durante décadas, fue el único catéter para medir directamente el gasto cardíaco. Sus complicaciones son bien conocidas y hoy en día se considera la herramienta de monitorización hemodinámica más invasiva en la práctica clínica. La utilización de catéter en arteria pulmonar puede recomendarse en la actualidad en aquellos pacientes en estadio de shock refractario asociado a disfunción ventricular derecha.

Ha habido extensos debates entorno a su aplicación generalizada provocados por la ausencia de estudios que demuestren un resultado beneficio claro, así como su perfil de riesgo/beneficio.

Para superar parcialmente este problema, se han desarrollado otros dos sistemas de monitorización hemodinámica capaces de medir el CO directamente. Estos sistemas (PiCCO y LIDCO), utilizan un catéter arterial (femoral o radial) para determinar la curva de termodilución, generada por el indicador (salino o litio) inyectado en la vena cava. Estos sistemas son menos invasivos que el PAC, pero mantienen una buena precisión y exactitud de la determinación de CO, también a lo largo del tiempo. Además, junto con una técnica de contorno de pulso, puede proporcionar una lectura continua del flujo cardíaco sin la pérdida de precisión determinada por los cambios en la distensibilidad y la resistencia vasculares.

Los dispositivos que utilizan termodilución transpulmonar son muy útiles para el manejo de pacientes con shock séptico unido a SDRA.

¿CUÁLES SON LOS OBJETIVOS DE LA RESUCITACIÓN?

1.- Mantener presión de perfusión óptima:

Marcar como objetivo la PAM mayor o igual a 65 mmHg, con ciertas limitaciones como elevación de PVC o presencia de hipertensión abdominal, pacientes con HTA crónica, o tiempo de relleno capilar > 3.5 seg asociado a hiperlactacidemia, siendo buen marcador de hipoperfusión.

2.- Asegurar el aporte de O₂ (DO₂) a los tejidos:

El aporte de O₂ (DO₂) depende de la saturación arterial de O₂ (SaO₂), de la hemoglobina y del gasto cardíaco (CO).

Valores bajos de SvcO₂ indican un transporte de O₂ o CO no adecuado. También presenta limitaciones, ya que hay que tener en cuenta que valores normales o elevados de SvcO₂ pueden ser igualmente patológicos y no se recomienda como objetivo de resucitación, en la actualidad, pero puede ser un arma muy útil en coordinación con otras variables como GAP de CO₂.

3.- Lactacidemia:

El lactato o ácido láctico es un compuesto químico originado por el metabolismo anaerobio de la glucosa tras un episodio de hipoxia celular y es considerado para de la definición del shock séptico.

Valores de ac. láctico iguales o mayores de 2 mmol/L se asocian a peor pronóstico y su aclaramiento puede ser útil para valorar la eficacia del tratamiento del paciente séptico.

4.- GAP de CO₂ (pCO₂ venoso central - pCO₂ arterial):

El GAP de CO₂ se considera un marcador global de hipoperfusión tisular, que se altera en fases precoces de la sepsis. Inversamente relacionado con gasto cardíaco, es decir, a mayores cifras de GAP de CO₂, menor gasto cardíaco.

Existen múltiples estudios que asocian el GAP de CO₂ a mayor riesgo de fracaso multiorgánico, días de ventilación mecánica, mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad¹⁸.

DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA POR SEPSIS (DMS) O CARDIOMIOPATÍA INDUCIDA POR SEPSIS:

El shock séptico básicamente es una alteración del sistema cardiovascular al que le resulta imposible mantener una adecuada oxigenación tisular, lo que conduce a la disfunción orgánica y finalmente a la muerte. Un componente clave y esencial de esta insuficiencia cardio-vascular en la sepsis es la *disfunción miocárdica*.

Puede aparecer hasta en un 40 % de pacientes sépticos, elevando la tasa de mortalidad hasta el 70%, por lo que se considera unos de los mayores predictores de mortalidad.

1.- Criterios diagnósticos:

No hay definición formal como tal, pero parece que la mayoría de artículos de revisión y opiniones de expertos coinciden en considerarla como una *disfunción miocárdica transitoria*. El concepto de disfunción miocárdica por sepsis no sólo incluye aquellos pacientes con bajo gasto cardíaco, sino también a pacientes con gasto cardíaco elevado con disfunción uni o biventricular.

Tabla 4.- Criterios diagnósticos para la Disfunción Miocárdica por Sepsis (DMS)¹⁹

Presentación aguda y reversible, entre 7-10 días.
Disfunción biventricular (sistólica o diastólica).
Dilatación de VI.
Escasa respuesta a resucitación con fluidoterapia y catecolaminas.
Ausencia de enfermedad coronaria.

2.- Fisiopatología de la DMS:

El factor más importante para la depresión miocárdica por sepsis es la regulación a la baja de receptores beta mediada por la liberación de citoquinas y NO. Otro mecanismo importante es el daño directo y muerte de miocitos por toxinas, sustancias liberadas por Neutrófilos (NETs), los DAMPs (mediadores producidos por células dañadas) y los PAMPs (mediadores liberados por patógenos)²⁰.

3.- Diagnóstico:

El diagnóstico de la DMS sigue siendo un desafío debido a las adaptaciones hemodinámicas del sistema cardiovascular al estrés en el paciente séptico.

3.1.- Electrocardiograma (ECG):

No hallazgos típicos de DMS en ECG, pueden aparecer cambios similares a los que ocurren en el síndrome coronario agudo (SCA) con elevación o depresión del ST o BCRIHH. Existe una importante asociación de episodios de Fibrilación Auricular (FA) de novo en pacientes sépticos sin factores de riesgo cardiovascular con DMS²¹.

3.2- Biomarcadores:

- Troponinas: la elevación de marcadores cardíacos son indicadores claros de la gravedad y el pronóstico de la disfunción, pero ninguno de estos biomarcadores es específicos de la DMS.

- Pro-BNP: tiene valor pronóstico en la sepsis, niveles altos de BNP pueden ser predictores de mortalidad en pacientes sépticos.

3.3.- Sistemas de monitorización del gasto cardíaco:

Todos estos métodos tienen una limitación, ya que un gasto cardíaco normal no descarta la DMS porque al disminuir las resistencias vasculares sistémicas se puede elevar falsamente el gasto cardíaco medido y no ser un buen reflejo de la contractilidad del VI. Por este motivo, ningún dispositivo para la monitorización de gasto cardíaco está validado para el diagnóstico de DMS.

3.4.- Ecocardiografía:

El uso de técnicas de imagen no invasivas, especialmente la ecocardiografía, ha supuesto una evolución importante en la evaluación, diagnóstico y manejo de los pacientes sépticos.

Los hallazgos más frecuentes encontrados en la DMS son la disfunción de VI, la disminución del volumen sistólico, la disfunción de VD y la disfunción diastólica¹⁹.

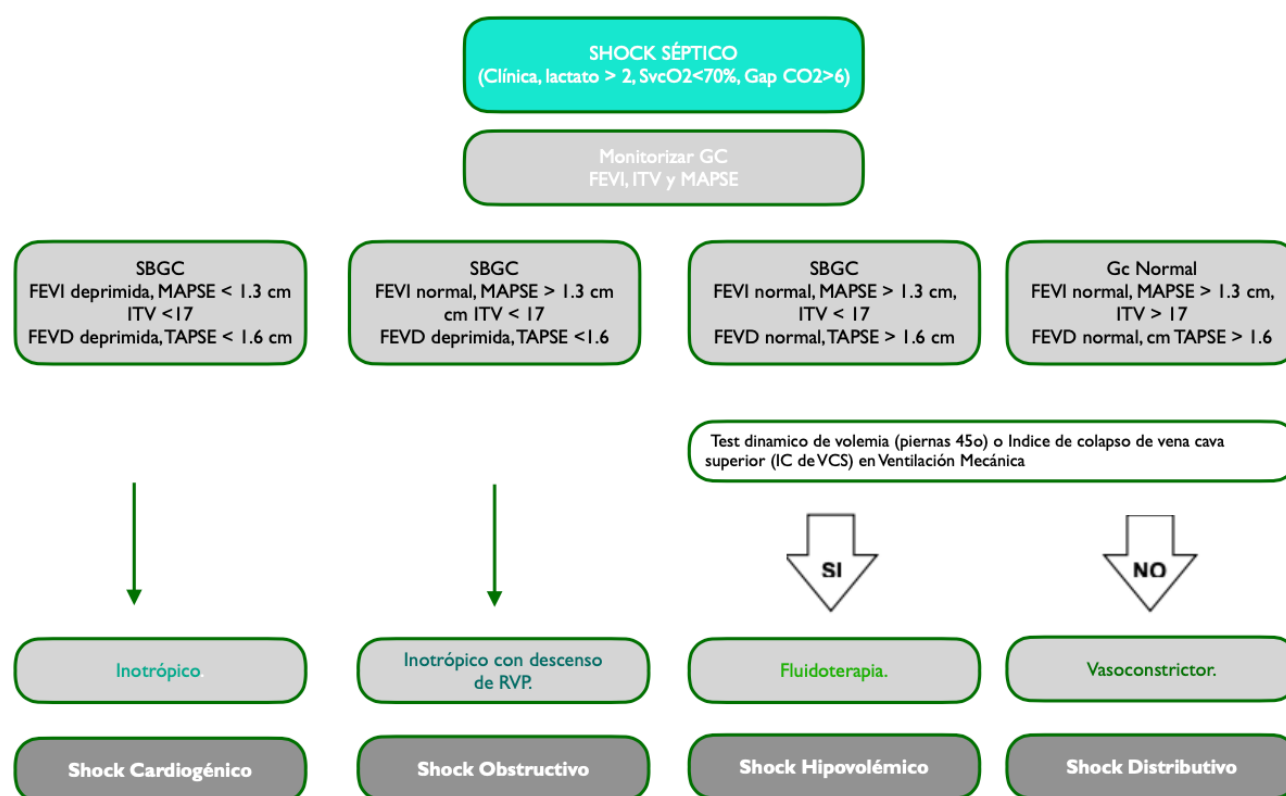
En el Anexo 2 se resumen las diferentes proyecciones para estimar las medidas anteriores.

4.- Tratamiento:

Desde la publicación del famoso estudio de Rivers el al²² en 2001 sobre la Terapia Guiada por Objetivos, no hay mucho más publicado sobre los objetivos del soporte hemodinámico del paciente con sepsis y DMS.

Aunque estudios recientes como el ProCESS²³, ARISE²⁴ y ProMISe²⁵ no muestran diferencias claras cuando se aplica la Terapia Guiada por Objetivos de forma indiscriminada, parece razonable que determinados pacientes con DMS se beneficien de la Terapia Guiada por SvMO₂, SvcO₂, GAP de CO₂ y ac. láctico junto a parámetros ecocardiográficos.

Fig. 3.- Algoritmo del Manejo Hemodinámico de la sepsis (Disfunción Miocárdica).



3-. IMPLICACIONES A NIVEL RENAL. SOPORTES EXTRACORPÓREOS Y TÉCNICAS ADSORTIVAS Y DE HEMOPERFUSIÓN:

Paloma Baso Cerceiriña/Juan Ricardo Caro González

RESPUESTA INFLAMATORIA DESREGULADA:

La respuesta inflamatoria es una reacción normal del organismo frente a los estímulos inflamatorios. Su función es eliminar los estímulos nocivos y reparar el tejido dañado. Es iniciada por diferentes inductores de origen exógeno y endógeno. Los inductores exógenos pueden ser microbianos (patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) o no microbianos (alérgenos, irritantes, cuerpos extraños y compuestos tóxicos). Es posible que esta inflamación se des controle y se vuelva dañina al desarrollarse sepsis o enfermedad inflamatoria crónica.

La lesión renal aguda (AKI) está causada principalmente por hipoperfusión e hipoxia del tejido renal. La AKI se caracteriza por la pérdida de la función renal que progresa rápidamente en horas o días. Durante la AKI, la lesión por isquemia renal y reperfusión conduce a necrosis, apoptosis e inflamación de los túbulos renales y de las células endoteliales. Otro posible mecanismo patógeno para el desarrollo de AKI es la disfunción orgánica inducida por sepsis. Durante la sepsis, los patógenos invasores son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como los receptores tipo Toll (TLR). El TLR4 es el más afín y se expresa en el riñón. Como resultado, se inicia la infiltración de leucocitos renales y se liberan citoquinas y moléculas proinflamatorias que participan en el desarrollo de la AKI inducida por sepsis como el factor de necrosis celular (TNF), unos de los responsables de iniciar la alteración de la autorregulación capilar²⁶.

La identificación de biomarcadores para el diagnóstico precoz de AKI es un gran desafío en la terapia clínica actual. El diagnóstico estándar para la detección de AKI se basa en la monitorización del gasto urinario y la concentración de creatinina sérica.

Tabla 5.- Clasificación de la severidad de la lesión renal aguda según el KDIGO 2020

Estadio	Creatinina sérica	Diuresis
1	Elevación de 1,5-1,9 veces respecto a la concentración basal o en $\geq 0,3$ mg/dl.	$< 0,5$ ml/kg/h durante 6-12 h
2	Elevación de 2,0-2,9 veces respecto a la concentración basal	$< 0,5$ ml/kg/h durante ≥ 12 h
3	Elevación de 3 veces respecto a la concentración basal o creatininemia $\geq 4,0$ mg/dl o inicio de TRR.	$< 0,3$ ml/kg/h durante ≥ 24 h o anuria durante ≥ 12 h

TÉCNICAS DE DEPURACIÓN RENAL EN SEPSIS:

Las técnicas de depuración de sangre extracorpórea se han planteado como terapia coadyuvante en la sepsis; estas técnicas se basan en el principio de que la eliminación y modulación de mediadores pro y antiinflamatorios de la sangre o toxinas bacterianas (o ambas), pudiendo atenuar la respuesta inflamatoria desregulada. Se han estudiado diferentes técnicas para este propósito como hemoperfusión, hemofiltración o plasmaféresis. En el Anexo 3 se resumen los diferentes tipos de terapias continuas de depuración renal.

En el año 2001, durante el *International Symposium on Critical Care Nephrology*, se definió y estratificó la hemofiltración en pacientes con sepsis. Este grupo de expertos estableció que dosis de ultrafiltración entre 35 y 50 ml/kg/h se considerarían como hemofiltración de bajo volumen e indicaron denominarla renal-ICU-dose-HF o dosis renal. En tanto que HFAV se definió como aquella en la que se aplica una dosis de ultrafiltración

de 50-70 ml/kg/h durante las 24 h del día e indicaron denominarla sepsis-ICU-dose-HF o dosis séptica.

Poco después, una nueva conferencia de consenso clasificó la HFAV en continua e intermitente. La HFAV consiste en la administración de una dosis de ultrafiltración de 50-70 ml/kg/h durante 24 h, mientras que la HFAV intermitente o en pulsos consiste en la aplicación de una dosis de 100 a 120 ml/kg/h durante 4 a 8 h al día²⁷.

La HFAV ha surgido como una herramienta complementaria en la estabilización hemodinámica de pacientes con shock séptico y AKI, y algunos estudios incluso han demostrado un impacto beneficioso en términos de supervivencia.

La eliminación de mediadores por la HFAV se lleva a cabo por convección, por tanto, es proporcional a la dosis de ultrafiltración y al coeficiente de tamizado de los solutos, y en parte también por adsorción.

Después de resultados alentadores en animales, los estudios en humanos mostraron resultados contradictorios. Mientras que algunos estudios encontraron una mejora de los parámetros hemodinámicos y una mortalidad más baja de la esperada, el estudio IVOIRE²⁸, publicado en 2013, no logró encontrar una diferencia significativa en la mortalidad entre el grupo de alto volumen (70 ml/kg/h) y el grupo con volumen estándar (35 ml/kg/h), pero tampoco se encontraron mejores resultados en parámetros hemodinámicos, en puntuaciones de gravedad y en la duración de la estancia. Esta ausencia de efectos beneficiosos ha sido confirmada por 2 metaanálisis más recientes^{29,30}.

Se ha demostrado que la hemofiltración venovenosa continua (HVVC) mejora los parámetros cardiovasculares en pacientes sépticos, pero teniendo en cuenta que es posible que exista una pérdida importante de albúmina³¹.

La membrana oXiris®, es una membrana que combina la eliminación de factores inflamatorios, citoquinas y endotoxinas, junto con la terapia continua de reemplazo renal gracias a sus 3 capas. Su capa intermedia está diseñada para adsorber endotoxinas. Su

capa base adsorbe citoquinas y otros factores inflamatorios. Además, incorpora una tercera capa de heparina injertada que permanece activa durante toda la terapia y le aporta una función antitrombogénica, facilitando la depuración renal y la eliminación de factores inflamatorios como citoquinas y endotoxinas.

El momento de inicio de la TCRR en sepsis es una pregunta que genera debate en la actualidad. El inicio de la terapia con membrana oXiris®, probablemente sea más beneficioso si se introduce de forma precoz en el transcurso de la sepsis, limitando así la respuesta inmune del huésped. En un estudio clínico que incluyó a 15 pacientes críticamente sépticos que se sometieron a TCRR con la membrana oXiris®, la aplicación temprana (dentro de las 3 h de la resucitación adecuada con líquidos) del tratamiento pareció mejorar los resultados (reducción del uso de vasopresores, menor puntuación en escala SOFA y mejor supervivencia) en comparación con la iniciación en una opción de último recurso después de que había comenzado el daño orgánico³².

ANTICOAGULACIÓN:

En pacientes con AKI que requieren TCRR, el contacto de la sangre con la superficie del circuito extracorpóreo, ocasiona la activación de la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación, así como la activación plaquetaria. La prevención de la coagulación del hemofiltro a menudo requiere alguna forma de anticoagulación, pudiendo representar un desafío particular en pacientes con AKI. El citrato que quela el calcio ionizado permite bloquear la cascada de la coagulación, pudiéndose utilizar como anticoagulación regional en hemofiltración venovenosa continua (HVVC).

Los pacientes con alteración de la coagulación como trombocitopenia, tiempo de protrombina o tiempo de tromboplastina activado prolongado o alteraciones de la coagulación debidas a enfermedades subyacentes como insuficiencia hepática o coagulopatía por dilución, pueden que no se benefician de la anticoagulación adicional para TCRR. Por lo que se recomienda el uso de anticoagulantes durante la TCRR en caso de AKI, si un paciente no tiene un mayor riesgo de hemorragia o coagulación alterada y no está recibiendo anticoagulación sistémica (*Nivel de evidencia IB*)³³. En este caso:

- Para la anticoagulación en TRR intermitente, se recomienda usar heparina no activada o de bajo peso molecular, en lugar de otros anticoagulantes. (*Nivel de evidencia 1C*).

- Para la anticoagulación en TCRR, se sugiere usar anticoagulación regional con citrato en lugar de heparina en pacientes que no tienen contraindicaciones para el citrato. (*Nivel de evidencia 2B*).

- Para la anticoagulación durante la TCRR en pacientes que tienen contraindicaciones para el citrato, se sugiere el uso de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, en lugar de otros anticoagulantes. (*Nivel de evidencia 2C*)³³.

Para los pacientes con mayor riesgo de hemorragia que no reciben anticoagulación, se sugieren las siguientes pautas para la anticoagulación durante la TRR:

- Utilizar anticoagulación regional con citrato, en lugar de otra anticoagulación, durante la TCRR en un paciente sin contraindicaciones para el citrato. (*Nivel de evidencia 2C*).

- Evitar la heparinización regional durante la TRRC en un paciente con mayor riesgo de hemorragia. (*Nivel de evidencia 2C*).

INMUNOMODULACIÓN, MITOCONDRIA Y EFECTOS CELULARES DEL CITRATO:

Existen estudios que evidencian el efecto beneficioso potencialmente aditivo de la anticoagulación regional con citrato sobre la desgranulación de células polimorfonucleares (PMN) de la producción de mieloperoxidasa (MPO) y citoquinas en pacientes con AKI grave sometidos a tratamiento con HVVC^{34,35}.

DOSIS DE EFLUENTE Y CONVECCIÓN:

A pesar de que la HVVC se utiliza cada vez más para tratar la insuficiencia renal aguda en pacientes críticos, todavía no se ha establecido una definición clara sobre la dosis de

tratamiento adecuada. Se recomienda una evaluación frecuente de la dosis real administrada para ajustar la prescripción (*Nivel de evidencia 1B*)³⁷.

Se recomienda administrar un volumen de efluente de 20-25 ml/kg/h para TCRR en AKI (Nivel de evidencia 1A). En la práctica clínica, para lograr una dosis administrada de 20-25 ml/kg/h, generalmente es necesario prescribir en el rango de 25-30 ml/kg/h, y minimizar interrupciones en TCRR.

En cuanto a la dosis de ultrafiltración (UF), Ronco et al³⁶ publican en 2020 un estudio prospectivo aleatorizado que analiza el impacto de diferentes dosis de UF en la TCRR sobre la supervivencia. La supervivencia en el grupo 1 (dosis de UF a 20 ml/kg/h) fue significativamente menor que en los grupos 2 (dosis de UF 35 ml/kg/h) y 3 (dosis de UF 45 ml/kg/h), siendo la supervivencia del grupo 2 y 3 bastante similar. Evidenciaron que el aumento en la tasa de UF mejoró significativamente la supervivencia, por lo que recomiendan que la UF se prescriba de acuerdo con el peso corporal del paciente y que alcance al menos 35 ml/kg/h.

4.- DISFUNCIÓN RESPIRATORIA EN SEPSIS. ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE SDRA:

Paola Isabel Saíz Sánchez/ Inmaculada Mata Tapia

DEFINICIÓN:

La definición de Berlín del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA)³⁹, propuesta en 2012, establece como criterio diagnóstico el inicio de la clínica dentro de los 7 días posteriores al inicio de un factor de riesgo como neumonía o sepsis. Se reconocen 3 grados de severidad que se basan en el nivel de hipoxemia evaluado por la PEEP mínima. Esta definición hace más explícitos los criterios radiológicos de infiltrados bilaterales secundarios a alteración de la membrana alveolo-intersticial, permitiendo la utilización de TAC para la detección estos infiltrados, muchas veces heterogéneos.

Tabla 6.- Definición de Berlín de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA)³⁷

Criteria	Rationale
Onset within 7 days after a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms	Observational data suggest that ARDS will develop within 72 hr in the majority of patients at risk for the syndrome and within 1 wk in nearly all patients at risk
Bilateral opacities that are "consistent with pulmonary edema" on chest radiographs or chest CT	There is poor interobserver reliability in interpreting the chest radiograph for the presence of edema. To address this issue, the Berlin definition offers more explicit criteria (e.g., opacities should not be fully explained by effusions, lobar or lung atelectasis, or nodules or masses), with illustrative radiographs provided
Categorization of ARDS severity	A patient-level meta-analysis validated three thresholds for hypoxemia, all consisting of a $P_{aO_2}:F_{iO_2}$ ratio ≤ 300 mm Hg
Mild	$P_{aO_2}:F_{iO_2}$, 201 to 300 mm Hg; mortality, 27% (95% CI, 24–30)
Moderate	$P_{aO_2}:F_{iO_2}$, 101 to 200 mm Hg; mortality, 32% (95% CI, 29–34)
Severe	$P_{aO_2}:F_{iO_2}$, ≤ 100 mm Hg; mortality, 45% (95% CI, 42–48)
Minimum PEEP setting or CPAP, 5 cm of water; $P_{aO_2}:F_{iO_2}$ assessed on invasive mechanical ventilation (CPAP criterion used for the diagnosis of mild ARDS)	Estimates of F_{iO_2} are not accurate with oxygen-delivery systems other than invasive or non-invasive ventilation (with a tight-fitting mask), with the exception of nasal high-flow oxygen delivery systems (at flow rates ≥ 45 liters per minute); requiring higher PEEP settings does not increase predictive validity of the Berlin severity strata and adds complexity

The definition and the quotation about opacities are from Ferguson et al.⁶ CI denotes confidence interval, CPAP continuous positive airway pressure, $P_{aO_2}:F_{iO_2}$ ratio of the partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspired oxygen, and PEEP positive end-expiratory pressure.

El SDRA es la expresión de la inflamación a nivel pulmonar en respuesta a una agresión. Diferentes agresiones graves, tanto a nivel pulmonar como extrapulmonar, son capaces de desencadenar una respuesta inflamatoria alveolar intraalveolar y la liberación de mediadores responsables de la intensificación de dicha inflamación.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DE PROTECCIÓN PULMONAR PARA EL MANEJO DE SDRA:

Las actuales recomendaciones acerca de su manejo ventilatorio se resumen en una ventilación protectora de inicio precoz que incluya:

1.- *Bajo volumen corriente* ($VT < 6 \text{ ml/kg}$ ajustados a peso ideal).

2.- *Nivel de PEEP*: aunque existen varios ensayos clínicos que relacionan la PEEP con la mejoría de supervivencia en pacientes con SDRA, todavía no se conoce cuál es el nivel de PEEP óptimo para ventilar los pacientes con SDRA, con el que se consiga una adecuada oxigenación, manteniendo el pulmón “abierto” con el fin de evitar daño local y biotrauma (derivado de la apertura y cierre cíclico de alveolos colapsados) sin que se produzca un importante aumento de la presión alveolar ni deterioro hemodinámico.

Análisis secundarios y revisiones sistemáticas han encontrado que en pacientes con mayor severidad de la enfermedad ($PaO_2/FiO_2 < 200$) el uso de PEEP elevadas parece ser beneficioso y asociarse con descensos en la mortalidad³⁹.

3.- *Maniobra de Reclutamiento*: tienen una sólida base fisiológica, lo cual les confiere un espacio importante en la práctica clínica como una estrategia de rescate de la hipoxemia en el SDRA. Existen diversas técnicas de ejecución, que deben tener como común denominador una fase de expansión/reclutamiento mediado por la presión inspiratoria máxima (PIM) aplicada por unidad de tiempo seguida del establecimiento de un valor de PEEP para mantener la estabilización de las unidades alveolares.

4.- *Driving Pressure o presión de distensión* ($DP = P_{\text{teleinspiratoria o Plateau}} - PEEP$). La DP es la mediadora de los efectos beneficiosos de los 3 principales componentes de la ventilación protectora: bajo volumen corriente, baja Presión Plateau y alta PEEP. La DP elevada se asocia a mayor mortalidad en pacientes con SDRA y VM.

5.- *Relajantes Neuromusculares*: en la actualidad no se recomienda el uso de forma rutinaria de bloqueantes neuromusculares en pacientes con SDRA moderado-severo³⁹. Su administración puede añadirse a la estrategia ventilatoria en aquellos pacientes que, a pesar

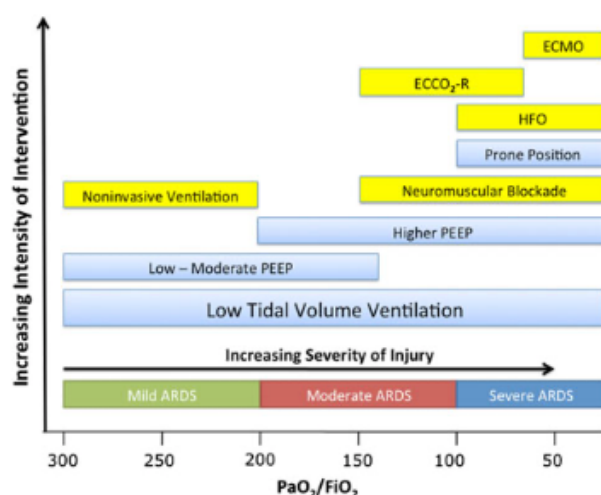
de un adecuado nivel de sedación, presentan dificultad para la adaptación al respirador por altos requerimientos ventilatorios.

6.- *Corticoides (Dexametasona)*: dosis de corticoides de inicio precoz y corta duración como pauta de dexametasona 20 mg/d (1-5 días) seguida de 10 mg/d (6-10 día) podría reducir la duración de la ventilación mecánica y la mortalidad general en pacientes con SDRA establecido de moderado a grave⁴⁰.

7.- *Posición Decúbito Prono*: pacientes con SDRA e hipoxemia severa se benefician de este tratamiento cuando se realiza de forma temprana y en sesiones relativamente largas como de 16 horas⁴¹.

8.- *Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)*: se utiliza cada vez con mayor frecuencia para tratar a pacientes con SDRA severo que no responden a la terapia convencional. El futuro de la ECMO incluirá seguir optimizando el estado físico de los pacientes durante la canulación y la recuperación, la prevención y el tratamiento de los problemas asociados a la coagulopatía, la mejora de las estrategias de canulación y el desarrollo de oxigenadores extracorpóreos portátiles⁴².

Fig. 4. Estrategias terapéuticas según el grado de severidad del SDRA⁴³:



OBJETIVOS DE LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DEL SDRA:

- 1.- PROTECCIÓN PULMONAR: P PLATEAU <28 cm H₂O + DRIVING PRESSURE < 15 cm H₂O.
- 2.- OXIGENACIÓN: SpO₂ 88-92% (PaO₂ 55-85 mmHg).
- 3.- VENTILACIÓN: Pa CO₂ < 60 pH > 7.20.

PREVENCIÓN DEL SDRA:

La percepción del SDRA como una complicación prevenible de la enfermedad crítica proviene de las descripciones iniciales de su asociación con la transfusión masiva, la resucitación con fluidos y la ventilación mecánica.

La sepsis se compara con un sistema dinámico altamente sensible y con gran repercusión ante actuaciones iniciales. Retrasos de incluso unas pocas horas en el diagnóstico o tratamiento dan lugar a grandes cambios fisiopatológicos que se vuelven cada vez más difíciles de superar.

Estudios tradicionales en el tratamiento del SDRA, identifican y reclutan pacientes bien entrada la fase exudativa del SDRA, punto en el que la trayectoria de la lesión pulmonar puede ser irreversible o, al menos, extremadamente difícil de modificar. Es importante destacar que la prevención del SDRA no puede hacerse en las unidades de cuidados críticos, debe comenzar en la sala de emergencias, quirófanos, plantas hospitalarias o con servicios médicos de emergencia antes de la llegada del paciente al hospital⁴⁴.

El enfoque estratégico de las investigaciones se ha desplazado hacia la identificación de pacientes con alto riesgo en el curso de la enfermedad subyacente, cuando todavía no se ha desarrollado distres en vez de intervenciones terapéuticas con el SDRA establecido.

Se puede considerar la prevención en tres niveles:

CURSO DE FORMACIÓN EN CUIDADOS INTENSIVOS DE ANESTESIA: SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

1. Primaria: actuación sobre todos los pacientes con el fin de mitigar factores de riesgo.
2. Secundaria: sobre población de riesgo para reducir impacto de SDRA.
3. Terciaria: pacientes con SDRA para evitar a largo plazo complicaciones y fomentar rehabilitación

1.- Prevención Primaria del SDRA:

Se basa en estrategias de prevención universales, dadas a todos pacientes tanto si se considera que tienen mayor riesgo de desarrollar SDRA o no. Se intenta mitigar los factores de riesgo para desarrollar una enfermedad alterando los comportamientos y exposiciones antes del inicio de la enfermedad. Entre ellas se encontrarían:

- Medidas para evitar neumonías en la comunidad
- Protocolo de Neumonía y Bacteriemia Zero, incluso desde el quirófano.
- Evitar los riesgos de neumonitis por aspiración: reduciendo el volumen gástrico por ayuno preoperatorio, el uso de secuencia rápida para la intubación y asegurar el retorno de reflejos de las vías respiratorias antes de la extubación. En pacientes hospitalizados, la aspiración se considera una exposición evitable asociada con mayor riesgo de SDRA. Así que medidas como elevación de cabecero de la cama, cribado de pacientes de riesgo y deglución segura, suponen un ejemplo de medidas de prevención primaria de SDRA.

2.- Prevención secundaria del SDRA:

Reduce el impacto del SDRA que se encuentra en el proceso de desarrollo. A diferencia de estrategias de prevención primaria, en la prevención secundaria las intervenciones están dirigidas a personas de alto riesgo de desarrollo de enfermedad. Entre ellas destacan:

- Diagnóstico precoz.
- Aplicar simultáneamente el tratamiento sintomático y etiológico. El pronóstico depende de la administración temprana de antibioterapia.
- Ingresos precoces en unidades de cuidados intensivos.
- Medidas de Neumonía Zero y prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica. El objetivo es evitar sobreinfección en pacientes intubados.
- Profilaxis de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.
- Fluidoterapia conservadora una vez superado las primeras horas de oro de la sepsis.
- Transfusión restrictiva de hemoderivados.

La ventilación mecánica protectora, estrategias de restricción en la resucitación con fluidos y la promoción de la ventilación sincrónica y protectora a través de un apropiado uso de sedación y relajación muscular, ha mejorado los resultados en el distress, ante todo previniendo el daño yatrogénico sobre un pulmón dañado.

Para una exitosa prevención secundaria, las estrategias dependen de la identificación aquellos en alto riesgo de SDRA antes del desarrollo del síndrome completo. Un sistema de predicción del SDRA puede resultar clínicamente muy importante si se desarrollan terapias preventivas eficaces.

3.- Prevención terciaria del SDRA:

Se trata de terapias precoces para el manejo del SDRA establecido que tienen como objetivo reducir el impacto a largo plazo del SDRA en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos. Para ello, reducen las consecuencias físicas y

CURSO DE FORMACIÓN EN CUIDADOS INTENSIVOS DE ANESTESIA: SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

psicológicas de padecer la enfermedad, evitan complicaciones relacionadas con el paciente crítico y la rehabilitación pronta para recuperación de autonomía del paciente.

Aunque estas intervenciones no son específicas del SDRA pueden considerarse parte de la educación terciaria de prevención.

- Fisioterapia precoz.
- Minimizar la sedación inapropiada y optimizar el manejo del delirio.
- Rehabilitación respiratoria a largo plazo.
- Prevención de complicaciones del SDRA.

5- OTRAS DISFUNCIONES ORGÁNICAS EN SEPSIS:

Ana Victoria Espinosa Cuevas/Juan José Cidoncha Rodríguez

ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN EN LA SEPSIS:

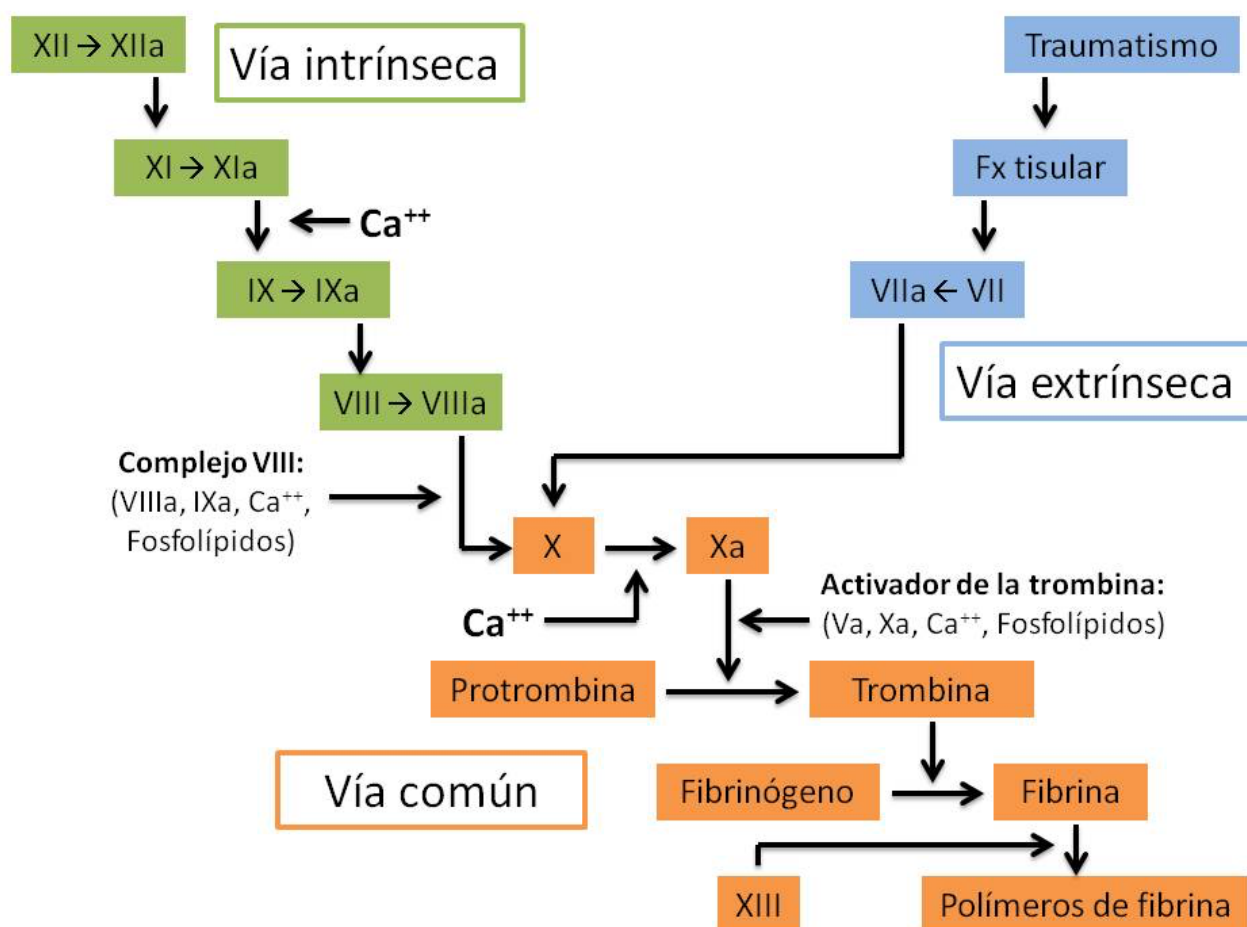
1.- Fisiología de la coagulación:

Casi 40 años han transcurrido desde la primera descripción del modelo clásico de cascada de la coagulación que establecía dos vías (intrínseca y extrínseca) que generaban factor Xa y finalmente trombina. Este modelo sirve para explicar las pruebas clínicas de coagulación más empleadas: tiempo de protrombina (vía extrínseca) y tiempo parcial activado de tromboplastina (vía intrínseca).

Actualmente se ha propuesto un modelo celular que destaca como proceso clave de la hemostasia in vivo la formación del complejo factor tisular-VIIa (FT-VIIa) y que explica algunas inconsistencias clínicas de la cascada de la coagulación. El factor tisular (tromboplastina) es un receptor transmembrana para el factor VII siendo similar a los receptores de las citocinas. Tras la formación del complejo FT-VIIa se genera factor Xa, IXa y trombina en la superficie de las células portadoras de FT. La acumulación en la superficie de la plaqueta activada de los cofactores activados y su unión a los factores activados da lugar a trombina y la polimerización ulterior de la fibrina. Así, la hemostasia in vivo abarca dos procesos, ambos iniciados por el complejo FT-VIIa, en el primero se genera Xa en la célula portadora de FT y proporciona pequeñas cantidades de trombina a partir de la protrombina, activa la plaqueta, libera el factor VIII del factor von Willebrand y activa el factor V en la superficie plaquetaria. En el segundo se produce factor IXa que al unirse con el VIIIa en la superficie de la plaqueta activada cataliza la formación de Xa y gran cantidad de trombina en la superficie plaquetaria.

A partir del plasminógeno (P) embebido en el coágulo y por acción del activador del plasminógeno tisular (tPA), sobre todo, y en menor medida por el activador del plasminógeno urinario (o urokinasa, UK) ambos producidos por la célula endotelial vascular, se genera plasmina (p) que degrada la fibrina estable a productos de degradación como el dímero D. La estreptokinasa (SK) producida por el estreptococo actúa de modo similar. La plasmina que escapa del coágulo al plasma se inactiva rápidamente por la α_2 plasmina

inhibidor ($\alpha_2\text{PI}$) limitando así su acción al coágulo local. La acción profibrinolítica del tPA está a su vez controlada por la acción de dos inhibidores cuya formación está estimulada por la trombina que contribuye así a modular una fibrinólisis incontrolada: el inhibidor endotelial del activador del plasminógeno (PAI) y el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI). Por otro lado, la bradikina (BK) generada a partir de Ki por acción del factor XIIa, actúa sobre el plasminógeno formando plasmina.



El potencial procoagulante de 1 ml de sangre es suficiente para coagular todo el sistema circulatorio si no fuera por la existencia de mecanismos anticoagulantes que, con un control extremadamente fino, mantienen el equilibrio de la coagulación para que se mantenga a nivel local donde se ha producido la lesión y no se propague. Este sistema anticoagulante endógeno incluye la antitrombina, el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y el sistema de la proteína C.

La antitrombina (AT) tiene un peso molecular de 58.200 dalton con 432 aminoácidos, es producida en el hígado y su concentración plasmática es de 112 a 140 mg/l con una vida media de dos a tres días. Es un regulador importante de la cascada de la coagulación en su función de serpina (inhibidor de la serina proteasas) de la coagulación. La AT es un cofactor de la heparina actuando como un inhibidor fisiológico de la trombina (T) y factor Xa (fig. 5). En menor medida inhibe los factores IXa, XIa, XIIa, kalikreína y plasmina. Su acción se multiplica por mil en presencia de heparina⁴⁵.

El TFPI es una serpina producida por las células endoteliales vasculares encontrándose ligado a glucosaminoglicanos de la membrana y que se libera a la circulación, ligado a lipoproteínas, en presencia de heparina. En las plaquetas se almacena una pequeña cantidad que se libera cuando se activan. El TFPI inhibe directamente el factor Xa y dependiendo de éste el complejo catalítico FT-VIIa.

La proteína C (PC) es una serina proteasa sintetizada en el hígado y dependiente de vitamina K, con un peso molecular de 55.000 dalton. En situaciones normales el sistema de la proteína C desempeña un papel crítico para el mantenimiento de la hemostasis inhibiendo la conversión de protrombina a trombina por su efecto inhibidor sobre los cofactores Va y VIIIa.

2.- Coagulopatía en la sepsis:

LA sepsis grave es un síndrome caracterizado por un estado procoagulante, proinflamatorio y antifibrinolítico en el que múltiples estirpes celulares con potencial inflamatorio incluyendo monocitos, macrófagos, neutrófilos y endotelio vascular, liberan citocinas diversas como interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y otros mediadores inflamatorios. Éstos, a su vez, dañan el endotelio que expresa el factor tisular y se activa así la vía extrínseca de la coagulación generando trombina y finalmente fibrina que se deposita en la microcirculación. Esta microtrombosis generalizada induciría una lesión de isquemia-reperfusión en diferentes órganos. Ésta es una de las hipótesis para explicar la disfunción multiorgánica que conduce a la muerte en más del 40% de los pacientes con sepsis grave.

CURSO DE FORMACIÓN EN CUIDADOS INTENSIVOS DE ANESTESIA: SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

Los productos microbianos inducen la síntesis y la liberación de mediadores inflamatorios llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) durante la sepsis. Además de estos PAMP, las sustancias proinflamatorias conocidas como patrones moleculares asociados a daño (DAMP) también se liberan por células activadas o dañadas del huésped. Tanto los PAMP como los DAMP activan la coagulación, conduciendo a la Coagulación Intravascular Diseminada (CID)⁴⁶.

Se propone el diagnóstico de Coagulopatía inducida por Sepsis (CIS), si presenta un total de 4 o más en el siguiente Score⁴⁹:

Categoría	Parámetro	0 puntos	1 punto	2 puntos
T de Protrombina	INR-TP	< 1.2	>1.2	>1.4
Coagulación	Núm. plaquetas	>150.000	<150.000	<100.000
SOFA total	SOFA	0	1	>2

Existe controversia sobre un tratamiento efectivo del estado protrombótico, sin resultados significativos en el caso de la antitrombina III, la trombomodulina o las heparinas. Por el contrario, existen unas recomendaciones claras para el tratamiento del estado hemorrágico, recurriendo al uso de PFC en caso de sangrado activo procedimiento invasivo, y la administración de plaquetas siempre que éstas se encuentren por debajo de 10.000; por debajo de 20.000 en caso de riesgo alto de sangrado, o por debajo de 50.000 ante un sangrado activo o un procedimiento invasivo.

ENCEFALOPATÍA EN LA SEPSIS:

La encefalopatía esta presente hasta en el 70% de los pacientes sépticos. Supone un incremento de la mortalidad, tanto mayor cuanto mas severa sea el grado de afectación. En el tratamiento, además del propio de la sepsis, son fundamentales las medidas no farmacológicas que contribuyen a la reorientación del paciente.

ANEXO 1: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SRIS Y SEPSIS⁵.

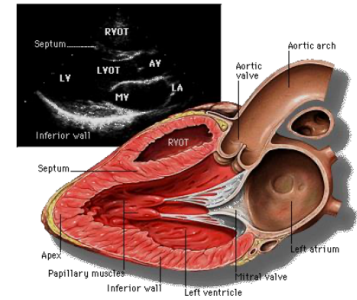
Síndrome	Criterios
SRIS: presencia de 2 o más de entre los siguientes	<ul style="list-style-type: none"> - Temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$. - Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto. - Frecuencia respiratoria > 20 por minuto o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg. - Recuento de leucocitos > 12.000 por mm^3 o < 4.000 por mm^3 o $> 10\%$ de formas inmaduras.
Sepsis: infección documentada o sospechada y alguno de entre los siguientes	<p><u>Generales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$. - Hipotermia ($< 36^{\circ}\text{C}$). - Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto. - Frecuencia respiratoria > 20 por minuto o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg. - Edemas o balance de fluidos positivo (> 20 ml/kg en 24 horas). - Hiperglicemia (glucosa en plasma > 140 mg/dl o $7,7$ mmol/l) en ausencia de diabetes mellitus. <p><u>Variables inflamatorias</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recuento de leucocitos > 12.000 por mm^3 o < 4.000 por mm^3 o $> 10\%$ de formas inmaduras. - Proteína C reactiva mayor de dos veces su valor normal. - Procalcitonina mayor de dos veces su valor normal.
Sepsis grave	<p><u>Variables hemodinámicas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión arterial (PAS < 90 mm Hg, presión arterial media < 70 mmHg o descensos en la PAS superiores a 40 mmHg). <p><u>Variables de disfunción de órganos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$). - Daño pulmonar agudo con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ en ausencia de neumonía como foco de infección. - Daño pulmonar agudo con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ en presencia de neumonía como foco de infección. - Oliguria aguda (diuresis $< 0,5$ ml/kg/h durante al menos 2 h pese a reanimación con fluidos). - Creatinina > 2 mg/dl ($176,8$ $\mu\text{mol/l}$) o incrementos de creatinina $> 0,5$ mg/dl o $44,2$ $\mu\text{mol/l}$. - Trastornos en la coagulación (INR $> 1,5$ o TPTa > 60 s). - Íleo (ausencia de sonidos intestinales). - Trombocitopenia (recuento plaquetario $< 100.000/\mu\text{l}$). - Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total plasmática > 4 mg/dl o 70 $\mu\text{mol/l}$). - Bilirrubina > 2 mg/dl ($34,2$ $\mu\text{mol/l}$). - Criterios de encefalopatía séptica: confusión, obnubilación, coma. <p><u>Variables de perfusión tisular</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperlactacidemia (> 1 mmol/l). - Aumento en el tiempo de relleno capilar.
Shock séptico	Cuadro de sepsis grave con hipotensión arterial que no responde a fluidoterapia adecuada y que requiere drogas vasopresoras.
Shock séptico refractario	Shock séptico de más de una 1 hora de evolución que no responde a la infusión de líquidos y/o fármacos.

ANEXO 2: RESUMEN DEL DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO DE LA DMS.

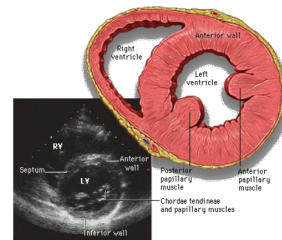
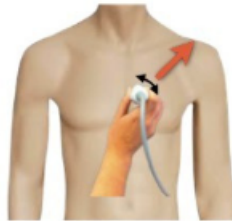
Disfunción sistólica de VI:

1.- Estimación visual de FEVI:

Eje largo paraesternal



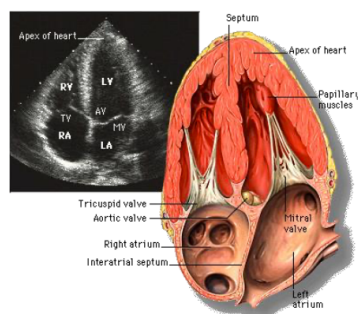
Eje corto paraesternal



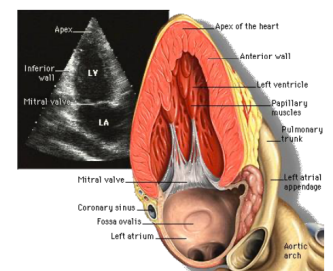
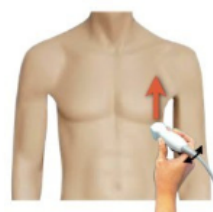
2.- Cálculo de FEVI por Simpson biplano:

$$FE(\%) = \frac{VDF - VSF}{VDF} \times 100$$

Apical 4 cámaras:

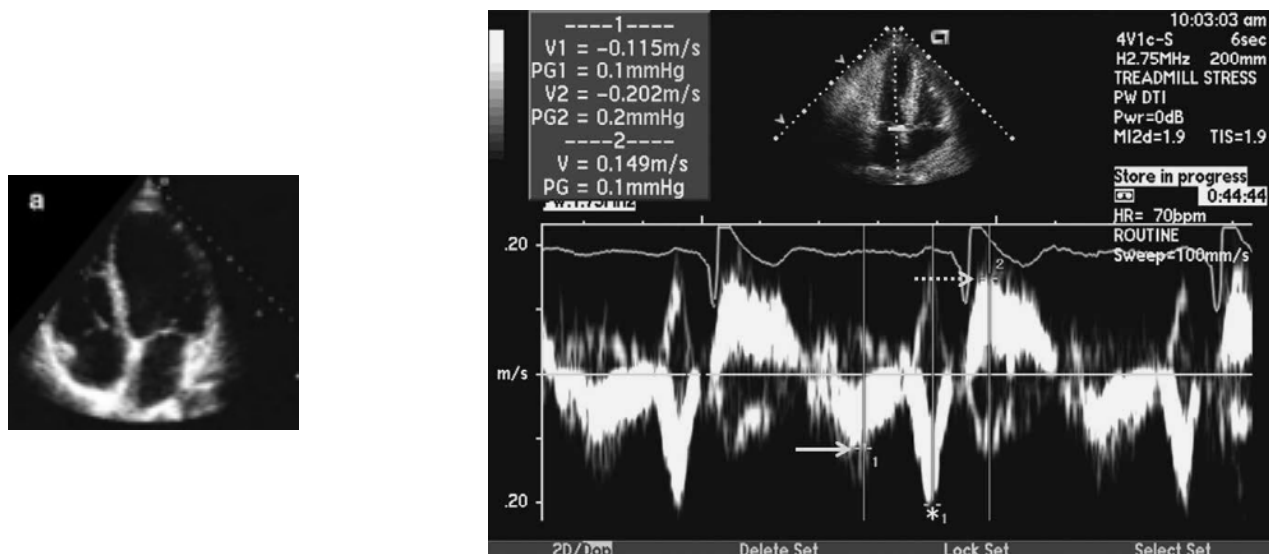


Apical 2 cámaras:



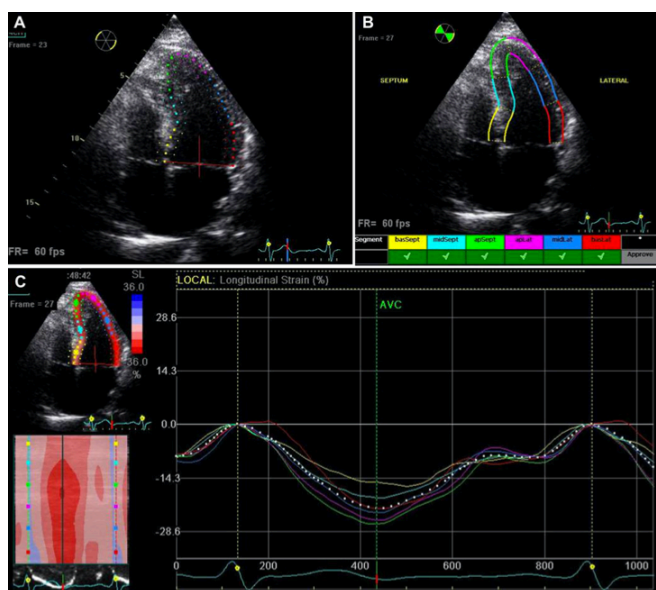
CURSO DE FORMACIÓN EN CUIDADOS INTENSIVOS DE ANESTESIA: SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

3.- Doppler tisular:



Apical 4 cámaras:

4.- Speckle-Tracking:



Permite integrar los datos de apical 4 cámaras, 2 cámaras y 3 cámaras.

Trazar borde endocárdico al final de SISTOLE.

Serie de curvas codificadas por colores representando la deformidad promedio.

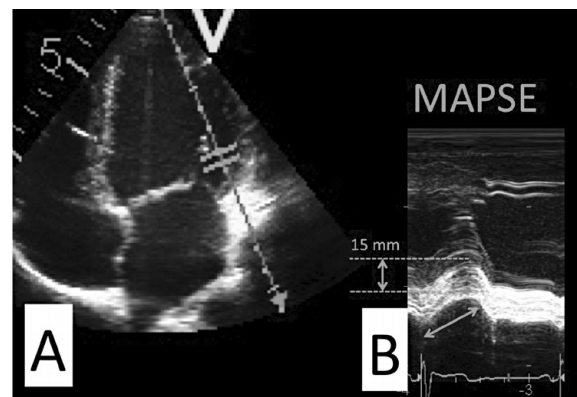
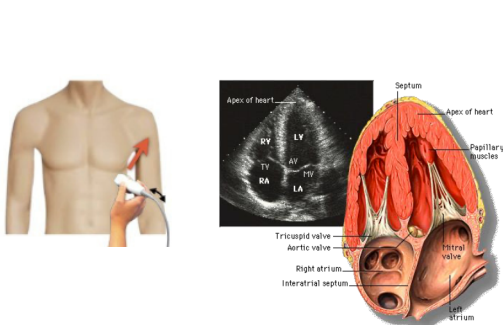
GLS (Global Longitudinal Strain) < 16-18% normal, menos negativo en segmentos patológicos.

GLS ha demostrado ser la **medida más sensible** de DMS con un promedio de -14% en pacientes sépticos.

CURSO DE FORMACIÓN EN CUIDADOS INTENSIVOS DE ANESTESIA: SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

5.- Cálculo de MAPSE:

Apical 4 cámaras:

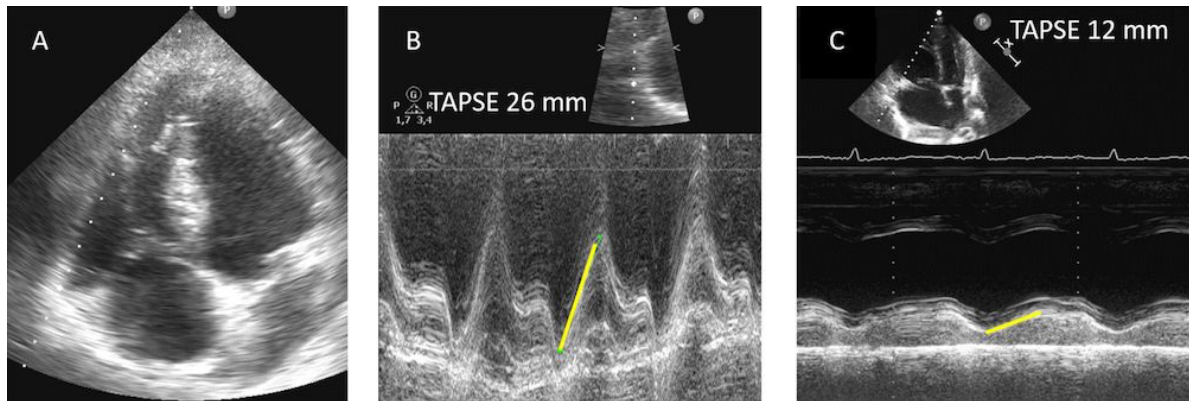


MAPSE anormal < 1.3 cm.

Disfunción diastólica de VI:

	Doppler Parameters and Grades of Diastolic Dysfunction			
	Normal	Grade I Impaired Relaxation	Grade II Pseudonormal	Grade III Reversible Restrictive
Mitral Inflow				
Mitral Inflow: Peak Valsalva				
Tissue Doppler: Mitral Annulus				
Pulmonary Vein Doppler				
Propagation Velocity Slope (Vp)				
Left Atrial Pressure/Size	Normal	Normal	Increased +	Increased ++

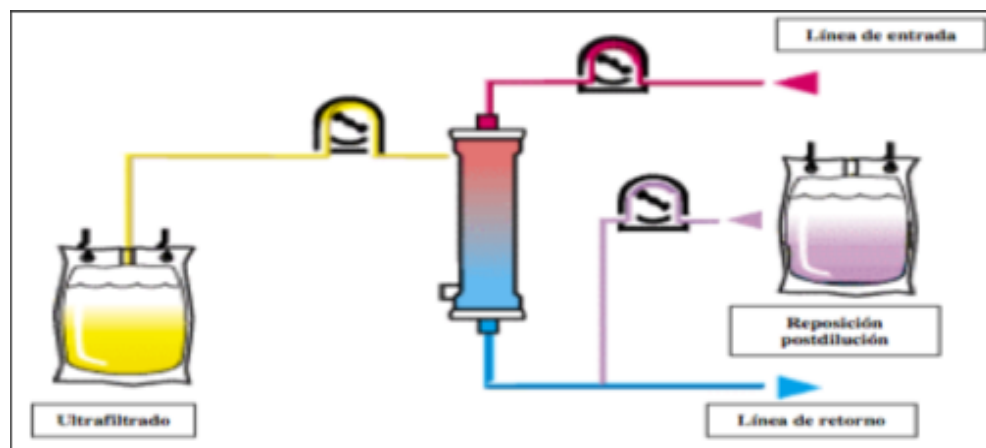
Disfunción sistólica de VD:



TAPSE < 1.6 cm indica disfunción sistólica de VD.

ANEXO 3: TIPOS DE TERAPIAS CONTINUAS DE DEPURACIÓN RENAL:

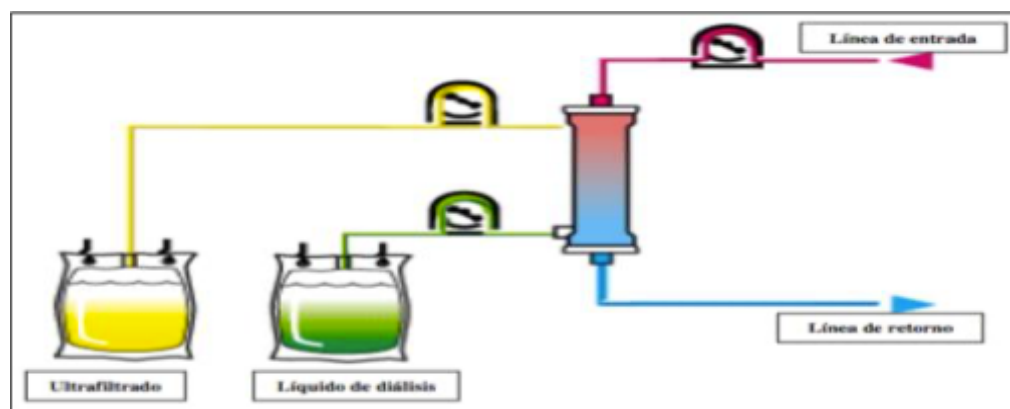
1- Hemofiltración veno-venosa continua. HFVVC.



Consiste en el transporte de solutos a través de una membrana semipermeable, que se produce gracias a un gradiente de presión transmembrana mediante el mecanismo de "convección". Con este método depuramos moléculas medianas (500-5000 Da) como son las citoquinas, mediadores químicos, sustancias vasoactivas y moléculas grandes (5000-10.000 Da).

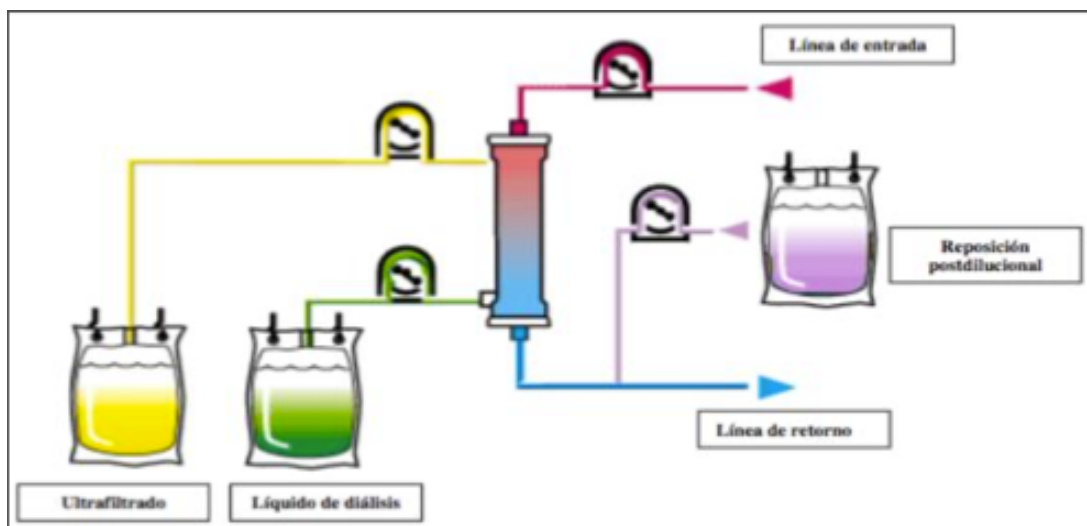
Se repondrá líquido (pre o postfiltro) de forma que consigamos un balance hídrico equilibrado. El uso de líquidos prefiltro permite diluir los componentes sanguíneos y disminuir la fracción de filtración provocando por tanto una disminución del rendimiento de la terapia, pero al mismo tiempo permite alargar la vida del filtro evitando su coagulación.

2- Hemodialisis veno-venosa continua HDVVC.



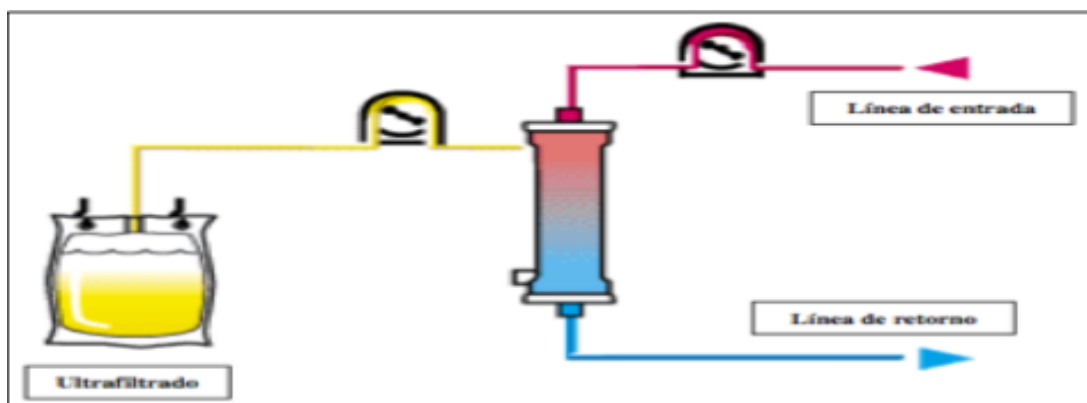
Esta técnica utiliza como mecanismo de depuración la difusión, dependiendo de un gradiente de concentración entre la sangre y el líquido de diálisis, al contrario que en el caso de la ultrafiltración, que depende de un gradiente de presión. Con esta técnica se depuran solutos de pequeño tamaño (hasta 500 Da) como la urea.

3.- Hemodiafiltración veno-venosa continua. HDFVVC.



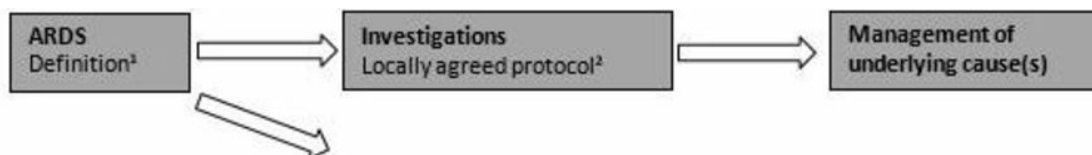
Utiliza los dos mecanismos de depuración, convección y difusión, a través de una membrana altamente permeable.

4- Ultrafiltración lenta continua. SCUF



Esta técnica emplea exclusivamente el principio de ultrafiltración sin reposición de fluidos, ya que consiste en la extracción de líquidos en situaciones de sobrecarga hídrica

ANEXO 4.- ESTRATEGIA DE MANEJO DEL SDRA⁴⁴:



ARDS specific management		
Mild 27kPa PaO_2 / $\text{FIO}_2 \leq 40\text{kPa}$ with PEEP or CPAP 5 cmH $_2$ O	Moderate 13 Pa O_2 / $\text{FIO}_2 \leq 27\text{kPa}$ with PEEP 5 cmH $_2$ O	Severe Pa O_2 / $\text{FIO}_2 < 12\text{kPa}$ with PEEP 5 cmH $_2$ O
Conservative fluid balance target		
Low tidal volume ventilation ($\leq 6\text{ ml/Kg IBW}^3$; Plateau pressure $< 30\text{cmH}_2\text{O}$)		
Higher PEEP ⁴		
Prone positioning ($\geq 12\text{ hr/day}$)		
Neuro-muscular blockade (first 48 hour)		
ECMO centre referral ⁵		
Non ARDS-specific support		
Rehabilitation: early mobilisation, NICE CG83 ⁶		
Nutrition: enteral where possible, trophic feeding acceptable initially, consider naso-jejunal tube after pro-kinetics for absorption failure		
Transfusion of blood products: avoid unless absolutely indicated		
Sedation: avoid associated adverse effects		

1	ARDS Definition	Timing	Acute: onset within a week of onset of a known insult, or new or worsening respiratory symptoms				
		Respiratory failure	PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 20kPa with PEEP (or CPAP 5 cmH ₂ O for mild ARDS)				
		Radiology Chest radiograph or CT scan	Bilateral opacities, not fully accounted for by pleural effusions, collapse or nodules				
		Origin of oedema	Not likely to be caused by left sided heart failure or fluid overload. Echocardiography indicated to assess cardiac function and to detect right-to-left shunts				
2	Investigations	To diagnose under-lying conditions and complications, to monitor progress and aid prognostication (see appendix B)					
3	Ideal Body Weight (IBW)	Male = 50 + 2.3 x ((height cm/2.54)-60) Female = 45.5 + 2.3 x ((height cm/2.54)-60)					
4	High PEEP	Individual titration of PEEP recommended. Mean PEEP levels in 'High PEEP' groups in randomised trials was approximately 15 cmH ₂ O on day 1					
5	Referral to local ECMO Centre UK	Potentially reversible respiratory failure Murray Lung Injury Score > 2.5					
		Points	0	1	2	3	4
		P/F ratio (kPa)	240	30-39.9	23.3-29.9	13.3-23.2	<13.3
		PEEP (cmH ₂ O)	≤5	6-8	9-11	11-14	≥15
	Compliance (ml/cmH ₂ O)	280	60-79	40-59	20-39	≤19	
	CXR quadrants infiltrated	0	1	2	3	4	
	Murray Score = Total Points / 4						
	pH < 7.2 FiO ₂ not > 0.8 for 7 days Plateau pressure not > 30 cmH ₂ O for 7 days No contraindication to anticoagulation						
6	NICE CG83	https://www.nice.org.uk/guidance/cg83/evidence/full-guideline-242292349					

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315(8): 801-10
- 2.- 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(6):864-7
- 3.- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31:1250-1256.
- 4.- Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. Intensive Care Med. 2006;3(3)2:421-7.
- 5.- Documento de Consenso Código Sepsis Nacional Coordinador: Borges Sá M. Madrid, 2014. Disponible en: <https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2016/SEPSIS-DOCUMENTO-DE-CONSENSO.pdf>
- 6.- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996; 22(7):707-10.
- 7.- Derek C. Angus, and Tom van der Poll. Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med 2013;369:840-51. DOI: 10.1056/NEJMr1208623.
- 8.- Gyawalli B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology and management. *SAGE Open Medicine*. January 2019.
doi:[10.1177/2050312119835043](https://doi.org/10.1177/2050312119835043)
- 9.- Anand Kumar An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy . Virulence 5:1, 80–97; January 1, 2014.

- 10.- F Ramasco , A Figuerola, R Mendez, And the members of de Code Sepsis H.U de La Princesa. Initial clinical outcomes and prognostic variables in the implementation of a Code Sepsis in a high complexity University. Rev Esp Quimioter 2019 Jun;32(3):238-245.
- 11-Sevransky J. Clinical assessment of hemodynamically unstable patients. Curr Opin Crit Care. 2009; 15: 234-238.
- 12.- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013; 41: 580-637.
- 13.- Chiarandini P, Della Rocca G. Hemodynamic Monitoring in Critically ill patients with sepsis. SMGroup. August 02, 2016. <http://www.smgebooks.com/sepsis/chapters/SEP-16-10.pdf>.
- 14- Madhusudan P, Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Cove ME. Fluid resuscitation in sepsis: reexamining the paradigm. Biomed Res Int. 2014; 2014: 984082.
- 15.- Bartels K, Esper SA, Thiele RH. Blood Pressure Monitoring for the Anesthesiologist: A Practical Review. Anesth Analg. 2016; 122: 1866-1879.
- 16.- Rivers EP, Yataco AC, Jaehne AK, Gill J, Disselkamp M. Oxygen extraction and perfusion markers in severe sepsis and septic shock: diagnostic, therapeutic and outcome implications. Curr Opin Crit Care. 2015; 21: 381-387.
- 17.- Cecconi M, Malbrain ML. Cardiac output obtained by pulse pressure analysis: to calibrate or not to calibrate may not be the only question when used properly. Intensive Care Med. 2013; 39: 787-789.
- 18- Muller G, Mercier E, Vignon P. et al. Prognostic significance of central venous-to-arterial carbon dioxide difference during the first 24 hours of septic shock in patients with and without impaired cardiac function. Critical Care. 2017; 119: 239-248. <https://doi.org/10.1093/bja/aex131>.
- 19.- L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, Turlington J, Kashiouris MG. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: a comprehensive review. Current Cardiology Reports. 2020; 22-35.
- 20.- Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. Journal of Intensive Care. 2016; 4-22.

21.- Bosch, Nicholas A. MD1; Cohen, David M. MD1; Walkey, Allan J. MD, MSc1,2 Risk Factors for New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Critical Care Medicine*: February 2019 - Volume 47 - Issue 2 - p 280-287

doi: 10.1097/CCM.0000000000003560

22.- River et al. Early Goal-Direct Therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Eng J Med*. 2001; 19; 345.

23.- The ProCESS Investigators. A randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Eng J Med*. 2014; 18; 370.

24.- The ARISE Investigators ant the ANZINCS Clinical Trial Group. Goal-Direct resuscitation for Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1496-1506. DOI: 10.1056/NEJMoa1404380

25.- Mouncey PR et al. Protocolised Management In Sepsis (ProMISE): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-direct, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372:1301-1311. DOI: 10.1056/NEJMoa1500896.

26.- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454:428-435.

27.- Kellum JA, Johnson JP, Kramer D, Palevsky P, Brady JJ, Pinsky MR. Diffusive vs. convective therapy: effects on mediators of inflammation in patient with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*. 1998 Dec;26(12):1995–2000.

28.- Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet JL, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2013 Sep;39(9):1535–46.

29.-Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, Maxwell AP, McAuley DF, Blackwood B. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan; 1:CD008075.

- 30.- Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O, Hon- oré PM, Sikora L, Bagshaw SM. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014 Jan;18(1):R7.
- 31.- Morgera S, Haase M, Kuss T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Melzer C, et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med*. 2006 Aug;34(8):2099–104.
- 32.-Govil D, Gupta S, Srinivasan S, Patel SJ, Jaga- deesh KN, Shafi M, et al. Cytokine adsorption in sepsis: correct timing can predict the favorable outcome. *Kidney Int Rep*. 2017; 2(4):S29.
- 33.- Kellum J a, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann E a, Goldstein SL, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney international supplements* [Internet]. 2012;2(1):1–138.
- 34.-Schilder L, Nurmohamed SA, ter Wee PM, Paauw NJ, Girbes ARJ, Beishuizen A, et al. Citrate confers less filter-induced complement activation and neutrophil degranulation than heparin when used for anticoagulation during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients.
- 35.-Tiranathanagul K, Jearnsujitwimol O, Susantitaphong P, Kijkriengkraikul N, Leelahavanichkul A, Srisawat N, et al. Regional citrate anticoagulation reduces polymorphonuclear cell degranulation in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2011;15(6):556–64.
- 36.- Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*. 2000 Jul 1;356(9223):26-30. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02430-2. PMID: 10892761.
- 37.- Thompson BT et al. Acute Respiratory Distress Syndrome. *New Engl J Med* 2017; 377:562-72. DOI: 10.1056/NEJMr1608077
- 38.-Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J et al. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med* 2016;44(1):32-42.

39.- The National Heart Lung and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Early Neuromuscular Blockade in the Acute respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 380:1997-2008 DOI: 10.1056/NEJMoa1901686.

40.- Villar et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Resp Med* 2020; 8(3): 267-276. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5).

41.- Guérin C et al. for the PROSEVA Study Group. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2159-2168 DOI: 10.1056/NEJMoa1214103

42.- Kozinn J, Wrisinger WC. ECMO for Adults with Severe Respiratory Failure. *Mo Med*. 2019 Jan-Feb;116(1):58-62. PMID: 30862988; PMCID: PMC6390783.

43.- Ferguson, N.D., Fan, E., Camporota, L. *et al*. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 38, 1573–1582 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2682-1>.

44.- Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome *BMJ Open Respiratory Research* 2019;6:e000420. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000420

45.- López Rodríguez, Alteraciones de la coagulación en la sepsis. *Medicina Intensiva*, 2005; 29: 166 -177.

46.- Esmon CT, Xu J, Lupu F. Innate immunity and coagulation. *J Thromb Haemost* 2011;9 (Suppl 1):182–8.

49.- Mazeraud A, Righy C, Bouchereau E, Benghanem S, Bozza FA, Sharshar T. Septic-Associated Encephalopathy: a Comprehensive Review. *Neurotherapeutics*. 2020 Apr;17(2):392-403.