

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TÍTULO:

“Descripción y análisis del tiempo de inicio de las medidas de reanimación llevadas a cabo en los pacientes con shock séptico en el Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios de octubre de 2021 hasta octubre de 2022”

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudio de Posgrado en Medicina de Emergencias para optar por el posgrado y título de Especialista en Medicina de Emergencias

SUSTENTANTE:

Juan Carlos Quirós Gómez

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2023

Dedicatorias

A mi madre Mayra, a mi padre Juan Carlos, a mi hermano Anthony, a mi abuela Iris (Mamita), a mis compañeros, especialmente a Sabrina y a mi hijo Felipe, les dedico este trabajo que representa el paso final para lograr uno de mis grandes sueños, con gran cariño y agradecimiento por todo el apoyo que siempre he tenido y por ser el motor que me impulsa a seguir adelante. En especial, a mi hijo Felipe, esperando que algún día pueda leer estas palabras y estar orgulloso de lo que lograron sus padres.

Agradecimientos

Durante el proceso de desarrollo y construcción de este trabajo de investigación, aprecio mucho y agradezco el apoyo brindado por personas que, sin mediar interés alguno, me brindaron su ayuda, en especial, a la Dra. Yock, Dr. Miguel Villalobos y al Dr. Tomás Obando, por su paciencia y compromiso no solo con este proyecto, sino por su participación en nuestro proceso de formación.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito para optar por el posgrado y título de Especialista en Medicina de Emergencias.



Doctor Tomás Obando Boza
Profesor guía



Doctor Jesús Trejos Madrigal
Lector



Doctor Ricardo González Campos
Coordinador del Posgrado de Medicina de Emergencias



Juan Carlos Quirós Gómez
Sustentante

Tabla de contenidos

Dedicatorias	II
Agradecimientos	III
Hoja de aprobación	IV
Tabla de contenidos	V
Carta de aprobación filológica	VI
Resumen	VII
Summary	VIII
Lista de tablas	IX
Lista de gráficos	XI
Lista de cuadros	XII
Lista de abreviaturas	XIII
Licencia de publicación	XIV
I. INTRODUCCIÓN	1
A. Justificación	3
B. Problema / pregunta de investigación	5
C. Objetivo general	6
D. Objetivos específicos	6
II. MARCO TEÓRICO	7
A. Fluidos	9
B. Antibioticoterapia	13
C. Vasopresores	17
D. Guía Internacional “Campana sobreviviendo a la sepsis, 2021”	20
III. METODOLOGÍA	22
A. Definición de caso	22
B. Criterios de inclusión	22
C. Criterios de exclusión	23
D. Tipo de estudio y procedimiento de recolección de datos	23
IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS	24
A. Registros utilizados en el estudio	25
B. Discusión	46
C. Limitaciones	50
V. CONCLUSIONES	51
BIBLIOGRAFÍA	53

Carta de aprobación filológica

San José, miércoles 26 de abril de 2023

Señores y señoras
Comisión de Programa de Estudios de Posgrado en Medicina de Emergencias
Sistemas de Estudio de Posgrado
Universidad de Costa Rica

Estimadas personas profesoras:

Yo, **Edin Mauricio Buzano Barrantes**, cédula **502760638**, en mi condición de filólogo graduado en la Universidad de Costa Rica, certifico que leí y corregí la tesis denominada: “**DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DEL TIEMPO DE INICIO DE LAS MEDIDAS DE REANIMACIÓN LLEVADAS A CABO EN LOS PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DE OCTUBRE DE 2021 HASTA OCTUBRE DE 2022**”, el cual fue elaborado por el estudiante **Juan Carlos Quirós Gómez**, como requisito para que el citado estudiante pueda optar por el posgrado y título de **Especialista en Medicina de Emergencias**.

Se hizo la corrección del trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, concordancia, coherencia, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico, por lo tanto, desde ese punto de vista considero que está listo para ser presentado como tesis de graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad.

Dado lo anterior, certifico que el documento contiene las observaciones y correcciones solicitadas, quedando de conformidad con lo pactado.

Suscribe de ustedes cordialmente,

**EDIN MAURICIO BUZANO
BARRANTES (FIRMA)**

Firmado digitalmente por EDIN
MAURICIO BUZANO BARRANTES
(FIRMA)

Fecha: 2023.04.26 08:49:04 -06'00'

Lic. Edin Mauricio Buzano Barrantes
No. de adscripción a COLYPRO **024561**

Resumen

Sepsis, definida como la disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada del hospedero hacia una infección severa, es la responsable de un máximo de 6% de las admisiones hospitalarias y se ha reportado una mortalidad intrahospitalaria cercana al 15%.

La mortalidad es aún mayor en casos de shock séptico definido como un subgrupo de sepsis que engloban anomalías circulatorias y celulares/metabólicas que aumentan sustancialmente la mortalidad.

Con la intención de estandarizar el abordaje de los pacientes con sepsis y shock séptico, así como reducir la morbilidad que esta patología conlleva, se han creado guías internacionales que orientan el manejo de estos pacientes en los servicios de emergencias, por ejemplo, la guía denominada “Campaña sobreviviendo a la sepsis”.

Con este trabajo investigativo, se buscan obtener, por primera vez, datos nacionales sobre el abordaje del paciente con shock séptico en un servicio de emergencias de la CCSS y determinar si las medidas llevadas a cabo se apegan o no a la evidencia científica existente hasta el momento

En relación con los resultados, en total, se revisaron 111 expedientes de pacientes ingresados con el diagnóstico de choque séptico o choque no especificado. De estos pacientes, 48 cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, donde se identificó que el 50% de los pacientes recibió terapia con cristaloides y el volumen promedio administrado en las primeras 3 horas fue de 1146 ml. Con respecto al uso de vasopresores, se utilizó norepinefrina en el 100% de los casos con una administración de 40% en la primera hora, 8% de 1 a 3 horas y 16,7% a más de 3 horas de su ingreso. Por su parte, en cuanto al uso de antibióticos, se evidenció que el 50% de los pacientes recibieron la primera dosis en menos de 1 hora y que hasta un 40% lo recibió después de 3 horas desde el ingreso del paciente.

Summary

Sepsis, defined as organic dysfunction caused by a dysregulated host response to a severe infection, is responsible for up to 6% of hospital admissions and in-hospital mortality close to 15% has been reported. Mortality is even higher in cases of septic shock, which is defined as a subgroup of sepsis that encompasses circulatory and cellular/metabolic abnormalities that substantially increase mortality. With the intention of standardizing the approach to patients with sepsis and septic shock, as well as reducing the morbidity and mortality that this pathology entails, international guidelines have been created that guide the management of these patients in emergency services, such as the guide "Campaign Surviving Sepsis", this work seeks to obtain, for the first time, national data on the approach to patients with septic shock in an emergency service of the CCSS and to determine whether or not the measures carried out adhere to the scientific evidence available so far. Results: A total of 111 files of patients admitted with the diagnosis of septic shock or unspecified shock were reviewed, of these patients 48 met the inclusion criteria of the study, where it was identified that 50% of the patients received therapy with crystalloids and the average volume administered in the first 3 hours was 1146ml, regarding the use of vasopressors, norepinephrine was used in 100% of the cases, with an administration of 40% in the first hour, 8% from 1 to 3 hours and 16.7% more than 3 hours after admission. Regarding the use of antibiotics, it was evidenced that 50% of the patients received the first dose in less than 1 hour and that up to 40% received it after 3 hours from the patient's admission.

Lista de tablas

Tabla 1. Desglose de la información consultada e identificación de los registros que cumplieron los criterios de inclusión.....	25
Tabla 2. Estadísticos descriptivos de edad y peso de pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022	27
Tabla 3. Estadísticos descriptivos de las principales variables clínicas de los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022	29
Tabla 4. Distribución de la muestra según el niveles fríos o alteración de conciencia en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022	30
Tabla 5. Distribución de la muestra según el uso de vasopresores y antibióticos en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022	33
Tabla 6. Estadísticos descriptivos de la dosis de vasopresores aplicada a los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022	35
Tabla 7. Distribución de la muestra según los antibióticos suministrados a los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022	36
Tabla 8. Comparación entre el volumen aplicado de cristaloides y el uso de vasopresores en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022	40
Tabla 9. Comparación entre el volumen aplicado de cristaloides y el tiempo de uso de antibióticos en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022	41

Tabla 10. Comparación entre el tiempo de aplicación de vasopresores y el tiempo de aplicación de antibióticos en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022.....	42
Tabla 11. Comparación entre la locación del foco infeccioso y el uso de cristaloides en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022	43
Tabla 12. Comparación entre la locación del foco infeccioso y el tiempo de uso de vasopresores en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022	44
Tabla 13. Comparación entre la locación del foco infeccioso y el tiempo de uso de antibióticos en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022	45

Lista de gráficos

Gráfico 1. Distribución de la muestra según sexo de los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022.....	26
Gráfico 2. Distribución de la muestra según el sitio de infección de los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022.....	28
Gráfico 3. Distribución de la muestra según el llenado capilar por minuto registrado en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022.....	30
Gráfico 4. Distribución de la muestra según el nivel de lactato registrado en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022.....	31
Gráfico 5. Distribución de la muestra según el uso de cristaloides en pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022.....	32
Gráfico 6. Distribución de la dosis de cristaloides administrada en las primeras 3 horas en pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022.....	32
Gráfico 7. Distribución de la muestra según el tiempo de inicio de vasopresores en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022.....	34
Gráfico 8. Distribución de la muestra según el tiempo de inicio de antibióticos en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022.....	37
Gráfico 9. Distribución de la muestra según la disposición final de los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022.....	38

Lista de cuadros

Cuadro 1. Estrategia PICO.....	18
--------------------------------	----

Lista de abreviaturas

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

CEC: Comité Ético Científico

EDUS: Expediente digital único en salud

FC: Frecuencia cardíaca

FR: Frecuencia respiratoria

HSJD: Hospital San Juan de Dios

SatO2: Saturación de oxígeno

mcg: microgramos

mmHg: Milímetros de mercurio

Temp.: Temperatura

UCR: Universidad de Costa Rica

UCI: Unidad de cuidados intensivos



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Juan Carlos Quirós Gómez, con cédula de identidad 604110578, en mi condición de autor del TFG titulado "Descripción y análisis del tiempo de inicio de las medidas de reanimación llevadas a cabo en los pacientes con shock séptico en el Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios de octubre de 2021 hasta octubre de 2022"

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Juan Carlos Quirós Gómez

Número de Carné: B99681 Número de cédula: 604110578

Correo Electrónico: juancarlosqg93@hotmail.com

Fecha: 09 de mayo del 2023 . Número de teléfono: 89899662

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Tomás Obando Boza

JUAN CARLOS
QUIROS GOMEZ
(FIRMA)

Firmado digitalmente
por JUAN CARLOS
QUIROS GOMEZ (FIRMA)
Fecha: 2023.05.09
19:22:58 -06'00'

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

I. INTRODUCCIÓN

Sepsis, definida como la disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada del hospedero hacia una infección severa, es la responsable de un máximo del 6% de las admisiones hospitalarias y se ha reportado una mortalidad intrahospitalaria cercana al 15%. La mortalidad es aún mayor en casos de shock séptico definido como un subgrupo de sepsis que engloba anomalías circulatorias y celulares/metabólicas que aumentan sustancialmente la mortalidad. Clínicamente, es el cuadro que sigue a la sepsis y provoca la necesidad del uso de vasopresores para mantener una presión arterial media de al menos 65mmHg y un lactato sérico mayor a 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia y cuya mortalidad puede ser tan alta como 34-46% ^(1,2,4,5,9).

En ese sentido, la identificación temprana de este cuadro clínico y el inicio prematuro de medidas terapéuticas es esencial, lo cual ha sido lo único que ha demostrado reducir, en forma significativa, la mortalidad. Sin embargo, existen muchas interrogantes con respecto a la estrategia óptima por seguir, además de preguntas como el tiempo específico de inicio de fluidos, antibióticos o vasopresores, el volumen inicial de cristaloides, los agentes farmacológicos de primera línea y muchos otras más siguen sin respuesta ⁽³⁾.

Con la intención de estandarizar el abordaje de los pacientes con sepsis y shock séptico, así como reducir la morbimortalidad que esta patología conlleva, ⁽⁴⁾ se han creado guías internacionales que orientan el manejo de estos pacientes en los servicios de emergencias. Tal es el caso de la guía denominada “Campaña sobreviviendo a la sepsis”, la cual ha sido actualizada en varias ocasiones y lanzó su más reciente ejemplar en el año 2021⁽⁵⁾.

Si bien muchas de las recomendaciones de esta guía son aplicadas en el ámbito clínico de manera prácticamente universal, el nivel de evidencia científica que respalda estas recomendaciones, en su mayoría, es bajo y hacen falta estudios aleatorizados, prospectivos, controlados, doble ciego, los cuales permitan establecer recomendaciones con mayor nivel de confiabilidad.

A nivel nacional, no existe reporte que especifique las medidas llevadas a cabo en los servicios de emergencias de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) con los pacientes que se presentan con sepsis y/o shock séptico. Por lo tanto, tampoco se cuenta con datos sobre los tiempos de inicio de fluidoterapia, antibióticos, vasopresores, agentes farmacológicos más utilizados, estandarización de la práctica y apego o no a las guías internacionales, lo cual imposibilita realizar análisis críticos y mejoras del sistema.

Con este trabajo, por primera vez, se busca obtener datos nacionales sobre el abordaje del paciente con shock séptico en un servicio de emergencias de la CCSS y determinar si las medidas llevadas a cabo se apegan o no a la evidencia científica que se tiene hasta el momento con la intención de generar información útil que permita mejorar la práctica clínica nacional.

A. Justificación

El reconocimiento de que la infección es una enfermedad provocada por la invasión de tejidos por parte de microorganismos patogénicos fue el producto de múltiples avances científicos en el siglo XIX. Posteriormente, se logró demostrar que las infecciones pueden evolucionar a cuadros más severos conocidos como sepsis. ⁽¹⁾ Las múltiples comorbilidades que acompañan a un importante porcentaje de la población adulta, asociado a una mayor esperanza de vida, ha llevado a un aumento en el número de estos casos alrededor del mundo. ⁽²⁾

Considerando lo anterior, la sepsis representa una gran carga de enfermedad, morbilidad y mortalidad. Estadísticas recientes indican que, por año, en los Estados Unidos, se diagnostican cerca de tres millones de casos, los cuales causan alrededor de 200.000 muertes anuales. ⁽³⁾

Asimismo, el impacto económico de esta enfermedad es sumamente alto. En el año 2011, se estimó que esta patología representó la condición médica más costosa tratada en los hospitales de Estados Unidos, lo cual implicó gastos superiores a los \$20 billones de dólares. ⁽²⁾

A pesar de un gran empeño en mejorar el abordaje de estos pacientes y la creación de guías internacionales que buscan apoyar al médico en el manejo de los casos de sepsis, la mortalidad sigue siendo tan alta entre 34-46%. ⁽⁴⁾

Dentro de los pilares del manejo del paciente con diagnóstico de sepsis y shock séptico en el servicio de emergencias, se encuentra el reconocimiento temprano de la entidad y el inicio rápido de medidas de resucitación con reposición de volumen, antibióticos y vasopresores. ⁽⁴⁾

Las guías internacionales para el manejo de sepsis y shock séptico publicadas en el 2021 y conocidas como “Campaña sobreviviendo a la sepsis”, brindan múltiples recomendaciones en el abordaje de estos pacientes. Dentro de estas recomendaciones, una de las que posee mayor grado de respaldo y evidencia científica es el impacto positivo del diagnóstico rápido y el inicio temprano de las medidas de resucitación, donde se describe el inicio de antibióticos en la primera

hora tras el diagnóstico, la aplicación de fluidos a una dosis de 30ml/kg en las primeras tres horas tras el diagnóstico y el inicio de vasopresores para mantener una presión arterial media mayor de 65mmhg después de la aplicación de fluidos⁽⁵⁾.

A pesar de conocer lo anterior, pocos o nulos datos se tienen a nivel nacional sobre el tiempo de inicio de las medidas terapéuticas llevadas a cabo en los servicios de emergencia del país, por lo cual, mediante este proyecto de investigación, se buscan aportar datos actualizados y locales con la finalidad de detectar puntos por mejorar y fortalezas de nuestro sistema.

B. Problema / pregunta de investigación

En relación con la guía internacional denominada “Campaña sobreviviendo a la sepsis, 2021”, ¿se cumplen las recomendaciones respecto a los tiempos de inicio de las medidas de reanimación en los pacientes diagnosticados con shock séptico en el Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios?

Cuadro 1. Estrategia PICO

P	Pacientes con diagnóstico en EDUS de choque séptico o choque no especificado con sospecha de infección y que cumpla criterios clínicos de choque
I	Tiempo de inicio de cristaloides, vasopresores y antibióticos
C	Comparación entre los resultados obtenidos y las recomendaciones dictadas por la guía internacional “Campaña sobreviviendo a la sepsis, 2021”
O	Tiempo del inicio de la reanimación de pacientes con choque séptico

Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

C. Objetivo general

Comparar los tiempos de inicio de las medidas de reanimación en los pacientes que se presentaron al Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios con criterios de shock séptico en el periodo de octubre de 2021 hasta octubre de 2022 en relación con las recomendaciones de la guía internacional “Campaña sobreviviendo a la sepsis, 2021”.

D. Objetivos específicos

1. Caracterizar a la población de estudio según su edad, sexo y sitio de infección.
2. Calcular la cantidad de volumen de cristaloides administrado en las primeras tres horas de reanimación en los pacientes que se presentaron al Servicio de Emergencias con diagnóstico de shock séptico.
3. Establecer cuál solución fue la más utilizada en los pacientes que se presentaron al Servicio de Emergencias con diagnóstico de shock séptico.
4. Determinar el tiempo de inicio de antibióticos en los pacientes que se presentaron al Servicio de Emergencias con diagnóstico de shock séptico.
5. Identificar los antibióticos utilizados en la reanimación inicial en los pacientes que se presentaron al Servicio de Emergencias con diagnóstico de shock séptico.
6. Reportar el tiempo de inicio de vasopresores en los pacientes que se presentaron al Servicio de Emergencias con diagnóstico de shock séptico.
7. Establecer los vasopresores utilizados en la reanimación inicial en los pacientes que se presentaron al Servicio de Emergencias con diagnóstico de shock séptico.

II. MARCO TEÓRICO

El concepto de sepsis se refiere a una infección avanzada que pone en riesgo la vida y produce disfunción orgánica con aumento de la morbimortalidad. ⁽²⁾

La primera definición formal de sepsis apareció en el año 1992, cuando se definió como la respuesta sistemática a una infección. Desde ese momento, el concepto ha ido cambiando con base en un mejor entendimiento de la fisiopatología y la historia natural de la enfermedad. ⁽²⁾

Por décadas, los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fueron utilizados como parte de la definición de sepsis. Sin embargo, recientes estudios demostraron que los pacientes añosos y los inmunocomprometidos, entre otros, pueden presentarse con cuadros clínicos diferentes, por lo cual se eliminaron como requisitos para realizar el diagnóstico. ⁽²⁾

La nueva definición presta atención a la disfunción orgánica y a la hipoperfusión sobre la inflamación. ⁽¹⁾ En la actualidad, sepsis se define como la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del hospedero a la infección que supone una amenaza para la supervivencia.

Esta nueva definición llevó a la búsqueda de nuevas herramientas clínicas que sustituyan los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en la identificación de los pacientes con sepsis. De esta manera, se introdujo el uso del puntaje de la “evaluación secuencial de insuficiencia orgánica”, conocida como SOFA por sus siglas en inglés, siendo un valor mayor o igual a 2 suficiente para identificar disfunción orgánica. ⁽²⁾

El SOFA incluye, dentro de sus criterios, la temperatura corporal mayor a 38°C o menor a 36°C, frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto, taquipnea con más de 20 respiraciones por minuto o hiperventilación con PaCO₂ menor a 32 mmHg y conteo leucocitario mayor a 12000, menor a 4000 o más de 10% de formas inmaduras. ⁽⁶⁾

En búsqueda de mejorar los tiempos de diagnóstico e inicio de atención, aparece el SOFA rápido (qSOFA), el cual no requiere de resultados de laboratorio, por lo tanto, es posible obtenerlo en cuestión de minutos. Esta evaluación incluye:

frecuencia respiratoria mayor a 22 respiraciones por minuto, presión arterial sistólica menor a 100mmHg y una puntuación de la escala de Glasgow de 13 o menos. Es utilizado como una herramienta de predicción de riesgo de muerte y estadía hospitalaria cuando al menos 2 de los 3 criterios se cumplen, mas no es recomendado como herramienta de tamizaje. ⁽¹⁾

Diferentes estudios orientan a que la herramienta de tamizaje con mayor sensibilidad y especificidad es el “Puntaje Nacional de Alerta Temprana” (NEWS por sus siglas en inglés), el cual cuenta con una sensibilidad de 79% cuando puntúa un valor mayor o igual a 5. ⁽⁴⁾ Sin embargo, las guías internacionales no recomiendan ninguna herramienta de tamizaje específica y buscan anteponer el criterio clínico de cada médico. ⁽⁵⁾

La sepsis, en caso de no ser abordada de manera adecuada, puede evolucionar a un cuadro de mayor impacto en la morbilidad, conocido como shock séptico. ⁽¹⁾

Para entender la definición de shock séptico, es necesario comenzar por entender la definición de shock. El shock es la incapacidad para proporcionar una perfusión suficiente de sangre oxigenada y sustratos a los tejidos con el fin de satisfacer las demandas metabólicas. Existen diferentes tipos de shock, los cuales se pueden agrupar en cardiogénico, obstructivo, hipovolémico o distributivo, siendo el séptico parte de este último y el tipo de shock más común. ⁽⁷⁾

Las alteraciones hemodinámicas en el shock séptico están caracterizadas por una caída del tono vascular asociado con hipovolemia absoluta y relativa. La primera ocurre por las pérdidas a nivel de tracto gastrointestinal o fuga capilar, mientras la segunda se debe al aumento en el reservorio venoso producto de la vasodilatación. Adicionalmente, podría ocurrir depresión miocárdica, lo cual empeora el cuadro clínico. ⁽⁸⁾

Las últimas definiciones de shock séptico lo señalan como aquel cuadro clínico que sigue a la sepsis y lleva a la necesidad del uso de vasopresores para mantener una presión arterial media al menos de 65mmHg y un lactato sérico mayor a 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia. ⁽⁹⁾

En el manejo del shock séptico, se identifican 4 fases de resucitación: rescate, optimización, estabilización y desescalonamiento, siendo la primera la más importante en el abordaje del paciente en el servicio de emergencias. ⁽⁴⁾

El abordaje del paciente en shock séptico trae consigo múltiples desafíos y muchas preguntas que, a pesar del paso de los años, permanecen sin respuesta. En un intento de estandarizar su abordaje, se han creado guías internacionales que dictan recomendaciones sobre las medidas por tomar a la hora de atender un paciente con este cuadro clínico, tales como la guía internacional “Campaña sobreviviendo a la sepsis” con una última actualización en el año 2021.

Con todo y las dudas que persisten con respecto al abordaje de estos pacientes, se tiene claridad en la importancia primordial que tiene el diagnóstico inmediato, la restauración rápida de la perfusión tisular por medio de fluidoterapia y la administración temprana de antibióticos y vasopresores en los casos necesarios. ⁽¹⁰⁾

A. Fluidos

La resucitación precoz con fluidos en casos de shock séptico ha sido reconocida como la primera prioridad en el manejo de estos pacientes. A pesar de ser una medida aplicada prácticamente en forma universal, existen múltiples retos a la hora de tomar las decisiones con respecto a las especificaciones de la misma. ⁽⁸⁾

Existen estudios que demuestran una increíble variabilidad en las prácticas alrededor del mundo respecto del tipo de fluidos utilizados, la cantidad, la velocidad de administración, los objetivos buscados, entre otros. ⁽¹¹⁾

En el año 2001, Rivers y sus colaboradores publicaron los resultados de un protocolo de terapia temprana guiado por metas clínicas y hemodinámicas en pacientes con shock séptico. Este protocolo tomaba en cuenta variables como la saturación venosa central de oxígeno, la presión venosa central y metas hemodinámicas en las primeras 6 horas de abordaje, y lo comparaba con el manejo usual, en el cual prevalecía la decisión de médico tratante basada en historia clínica y examen físico ⁽¹²⁾.

Varios de los puntos del protocolo de Rivers han sido sujetos de controversia y se ha cuestionado si realmente existe necesidad de colocar un catéter venoso central a todos los pacientes en shock séptico para brindar una terapia guiada por metas hemodinámicas, además del impacto real que esto tiene en la morbimortalidad de los pacientes. ⁽¹²⁾ Recientemente, varios ensayos clínicos han fallado en reproducir los resultados positivos del protocolo de Rivers. Los más importantes son 3 ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos: Protocolized Care of Early Septic Shock (ProCESS), Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation (ARISE) y el Protocolized Management of Sepsis (ProMISE), los cuales no encontraron reducción en la mortalidad de los pacientes que fueron manejados con este protocolo versus manejo usual. ^(13,14,15) De igual forma, otros estudios han demostrado que no existe realmente utilidad en medir la saturación venosa de dióxido de carbono y que esta medida no modifica la mortalidad intrahospitalaria en pacientes sépticos cuando se compara con otras medidas menos invasivas, como la depuración de lactato. ⁽¹²⁾

Los resultados de estos estudios volvieron a dejar en evidencia la poca claridad existente con respecto al manejo adecuado de los pacientes con shock séptico y generaron aún más interrogantes, muchas de las cuales siguen sin respuesta.

La guía internacional “Campaña sobreviviendo a la sepsis, 2021” brinda ciertas recomendaciones en relación con el tiempo de inicio, el volumen de inicio y el tipo de fluidos por utilizar, la mayoría con bajo nivel de evidencia científica que las respalde.

Respecto del tiempo de inicio y volumen de fluidoterapia, esta guía recomienda la administración de soluciones a dosis de 30mL/kg en forma inmediata, los cuales deben completarse en las primeras 3h. ⁽⁵⁾ Esta recomendación surge de varios estudios observacionales, pero es considerada como mejor práctica clínica debido a que ningún estudio ha encontrado mejores resultados con un abordaje diferente. Dentro de los estudios que respaldan el inicio temprano de fluidos, está uno retrospectivo de cohorte publicado en el año 2014, donde se comparó la proporción de fluidos intravenosos administrados en las primeras 3 horas de

atención entre pacientes que sobrevivieron y pacientes que fallecieron con sepsis severa y shock séptico. Este artículo concluyó que la reposición temprana de líquidos (dentro de las primeras 3 horas) se asoció con un mayor número de sobrevivientes. ⁽¹⁶⁾

Asimismo, un estudio llevado a cabo por Leisman, *et al.* (2016) en pacientes con sepsis e hipotensión buscó determinar la prevalencia de respuesta a fluidos y los factores predictores más importantes. Este estudio utilizó solución salina en bolos de 500mL repetidos a una frecuencia de 500mL/15 minutos. El 64% de los pacientes lograron mantener presiones arteriales sistólicas mayores a 90 mmHg y presiones arteriales medias mayores a 65mmHg por 24 horas sin necesidad de vasopresores. Los pacientes que respondieron tuvieron menor mortalidad intrahospitalaria, menor necesidad de ventilación mecánica, menor admisión a unidades cuidados intensivos y menor tiempo de hospitalización. Como dato relevante para el respaldo de las recomendaciones actuales de inicio temprano, en este estudio, el factor predictivo más importante en pacientes refractarios al tratamiento fue el inicio tardío de fluidos, definido en este estudio como un inicio después de 2 horas del diagnóstico. ⁽¹⁷⁾

No obstante, otros estudios han fallado en reproducir esta recomendación en forma universal. Por ejemplo, Lane, *et al*, en un estudio de cohorte que incluyó 1871 pacientes con sepsis, encontraron que el inicio temprano de fluidos por parte de los paramédicos en el abordaje inicial logró reducir la mortalidad intrahospitalaria con un *odds ratio* de 0.67 solo en pacientes que inicialmente se encontraban hipotensos, con presiones arteriales sistólicas de 100mmHg, y que aquellos normotensos no mostraron ninguna ventaja. ⁽¹⁸⁾

En resumen, al día de hoy, la mayoría de datos orientan a que el inicio temprano de fluidos es efectivo en la mayoría de pacientes con sepsis o shock séptico, aunque los detalles de si es mejor que se ofrezcan en el abordaje prehospitalario, en la primera hora, en la segunda hora o en la tercera hora siguen sin tener respuesta. ⁽¹⁹⁾

En relación con el volumen inicial recomendado (30 mL/kg), al día de hoy, no existen estudios prospectivos intervencionales que comparen diferentes volúmenes

de inicio o que hayan encontrado un beneficio superior con 30 ml/kg en comparación con otros volúmenes. La recomendación sobre este volumen específico se inició en la guía denominada “Campaña sobreviviendo a la sepsis, 2016”, la cual justifica esta indicación a partir de evidencia observacional tomada del promedio de volumen administrado a los pacientes en los estudios ProCESS, ARISE y ProMISE. ⁽²⁰⁾

Otra parte de la justificación se basa en los resultados de dos estudios longitudinales observacionales realizados por los mismos autores de la guía “Campaña sobreviviendo a la sepsis”, en los cuales se observa reducción en la tasa de mortalidad hospitalaria y reducción del riesgo relativo de mortalidad en pacientes con sepsis severa y shock séptico al aplicar las medidas recomendadas por la guía. ^(21, 22)

Como es de esperar, esta recomendación ha recibido críticas por su fundamento, pues utiliza el manejo usual de administración de fluidos para dar una recomendación fuerte en favor de la misma práctica, lo cual constituye un problema al ser un ejemplo de razonamiento circular. ⁽²³⁾ Además, en ninguno de los dos estudios longitudinales mencionados, ^(21,22) se analiza el componente de resucitación de fluidos como elemento independiente del grupo de medidas descritas en la “Campaña sobreviviendo a la sepsis” ⁽²³⁾. Finalmente, no existen estudios intervencionales prospectivos que comparen diferentes volúmenes de fluidos para la resucitación en el paciente con sepsis.

Es importante destacar que el exceso de fluidoterapia es peligroso y puede llevar a disfunción orgánica y muerte en los pacientes con shock séptico. ⁽⁸⁾ Por lo tanto, se debe buscar un balance que la mayoría de las veces no es fácil de lograr.

De igual forma, la guía “Campaña sobreviviendo a la sepsis, 2021” recomienda el uso de cristaloides como primera línea de fluidos de resucitación con preferencia hacia cristaloides balanceados sobre solución salina. Asimismo, recomienda el uso de albúmina en pacientes que requieren alta cantidad de cristaloides y desaconseja el uso de almidones o gelatinas. ⁽⁵⁾

Varios estudios aleatorizados, controlados y meta-análisis no han logrado encontrar evidencia convincente que favorezca el uso de coloides sobre el uso de cristaloides en el tratamiento de shock séptico. ⁽¹⁶⁾ Un meta-análisis que incluyó 65

ensayos controlados aleatorizados concluyó que utilizar almidones, dextranos, albúmina, plasma fresco congelado, o gelatinas en comparación con cristaloides logra poca o ninguna diferencia en la mortalidad en el paciente crítico, con un nivel de evidencia moderada a baja. En cuanto a efectos adversos, los almidones aumentan levemente la necesidad de transfusiones sanguíneas y de terapia de reemplazo renal. ⁽²⁴⁾

El manejo usual por varias décadas fue el uso de solución NaCl 0.9%, pero ésta tiene varios efectos adversos potenciales que incluyen: acidosis metabólica hiperclorémica, vasoconstricción y lesión renal aguda. ⁽⁵⁾ Por ello, la guía internacional “Campaña sobreviviendo a la sepsis, 2021” recomienda el uso de cristaloides balanceados sobre la solución NaCl 0.9%. Una revisión sistemática y meta-análisis, que incluye 14 estudios, comparó los efectos en mortalidad de varios fluidos para resucitación.

Dicho estudio demostró que existe una reducción en mortalidad con el uso de los cristaloides balanceados versus solución salina, almidón de bajo o alto peso molecular. Además, obtuvo resultados de mortalidad similares al comparar el uso cristaloides balanceados y albúmina. ⁽²⁵⁾ De igual forma, un estudio retrospectivo demostró menor riesgo de mortalidad en los casos en los que se usan soluciones balanceadas en comparación con solución NaCl 0.9%. ⁽²⁶⁾ Asimismo, se tiene claridad en que la solución hipertónica no tiene ningún rol en el manejo de los pacientes con shock séptico. ⁽²⁷⁾

B. Antibioticoterapia

Cuando se tiene en frente un paciente en estado de shock, es imprescindible dirigir la historia clínica y el examen físico para determinar el tipo de shock y la etiología de éste. En el caso del shock séptico, el origen infeccioso de este proceso lleva a la necesidad del uso de antibióticos en forma precoz con la finalidad de controlar el foco. ⁽⁸⁾

Si bien existe claridad en la necesidad de antibióticos en caso de shock séptico, múltiples dudas con respecto al tiempo de inicio, dosis, vía de administración y familia de antibióticos por utilizar como terapia empírica han ido

surgiendo con el paso del tiempo y han llevado a la realización de estudios para definir, con base en evidencia, la mejor práctica clínica.

En relación con el tiempo de inicio de antibióticos, se ha dicho que el retraso en su administración se asocia a un aumento en la mortalidad intrahospitalaria. ⁽²⁸⁾ Por ende, la guía internacional “Campaña sobreviviendo a la sepsis, 2021” recomienda fuertemente, con bajo nivel de evidencia, la administración de antibióticos en la primera hora en casos de alto riesgo de sospecha de shock séptico. ⁽⁵⁾

Dentro de los estudios que respaldan esta recomendación, se encuentra uno llevado a cabo en hospitales de New York, el cual incluyó a más de 49000 pacientes con sepsis y demostró que cada hora de retraso en la administración de antibióticos desde la llegada al servicio de emergencias estaba asociada a un aumento de 1.04 en la probabilidad de mortalidad intrahospitalaria en aquellos pacientes que ameritaron vasopresores. ⁽²⁹⁾

Por su parte, otro estudio llevado a cabo en California mostró que cada hora de retraso en la administración de antibióticos estaba asociada a un incremento en la probabilidad de mortalidad intrahospitalaria de 1.14 en pacientes con shock séptico, lo cual significó un aumento del riesgo absoluto de 1.8%. ⁽³⁰⁾

Asimismo, otro estudio de cohorte retrospectivo, con más de 10000 pacientes, encontró que cada hora adicional que pasaba entre la llegada a la puerta del servicio de emergencias y la colocación de la primera dosis de antibióticos estaba relacionada con un aumento del 10% de la probabilidad de mortalidad a un año en forma lineal. ⁽³¹⁾

Los estudios anteriores, así como otros más, parecen orientar a que la recomendación de la guía “Campaña sobreviviendo a la sepsis, 2021” es adecuada; sin embargo, es importante tomar en cuenta que todos son estudios observacionales con baja calidad de evidencia y que muchos otros estudios han fallado en reproducir dichos resultados.

Por ejemplo, en el año 2019, se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo con 1184 pacientes diagnosticados con sepsis severa y se relacionó la mortalidad intrahospitalaria con el tiempo de inicio de antibióticos desde el

reconocimiento de sepsis. En ese sentido, los resultados mostraron que los pacientes que recibieron antibióticos en la primera hora tuvieron mayor mortalidad que aquellos que los recibieron entre la primera y la segunda hora, por lo cual el estudio concluye que no se encontró asociación entre la administración temprana de antibióticos y la reducción de la mortalidad intrahospitalaria. ⁽³²⁾

Por su parte, otro estudio observacional, multicéntrico, publicado en el año 2020, dividió a 2250 pacientes con shock séptico en cuatro diferentes grupos, según el tiempo transcurrido entre el *triage* y la administración de antibióticos (menos de una hora, entre una y dos horas, entre dos y tres horas y más de tres horas). De los resultados de este estudio, se obtuvo que, en promedio, los pacientes recibían la primera dosis de antibióticos a las 2.29 horas, pero la relación entre la mortalidad y el tiempo de inicio no fue clara. La mortalidad del grupo de pacientes que recibió la primera dosis entre una y tres horas fue mayor que aquellos que recibieron la primera dosis en la primera hora; sin embargo, los pacientes, que recibieron antibióticos más de tres horas después de su ingreso, no mostraron mayor mortalidad que los demás grupos. Esto concluyó que, si bien parece ser que la administración temprana de antibióticos reduce la mortalidad intrahospitalaria, no se cumple siempre la regla de que cada hora aumenta linealmente la mortalidad. ⁽³³⁾

De igual forma, un metaanálisis llevado a cabo con 13 estudios observacionales prospectivos o cohortes retrospectivos, todos de baja calidad de evidencia, no logró demostrar diferencia en mortalidad entre los pacientes con sepsis que recibieron antibióticos en la primera hora desde el ingreso versus aquellos que los recibieron entre la primera y la tercera hora. ⁽³⁴⁾

En los resultados de los diferentes estudios que han buscado estandarizar el tiempo de inicio de antibióticos en pacientes con sepsis o shock séptico, la falta de concordancia hace que ésta siga siendo una gran interrogante y que exista gran heterogeneidad en la práctica clínica.

Múltiples grupos y sociedades de enfermedades infecciosas han criticado las recomendaciones promulgadas por las guías internacionales, pues indican que éstas llevan a un uso inadecuado e irracional de tratamientos antibióticos y a un alto riesgo de aumentar las tasas de resistencia. ⁽³⁵⁾

A nivel nacional, no existen datos sobre la práctica clínica más utilizada y el tiempo promedio que se tarda desde el momento en que se realiza el diagnóstico de sepsis o shock séptico y el inicio de la primera dosis de antibióticos en los servicios de emergencias. Como parte del buen manejo del paciente, es primordial que los diferentes centros de salud realicen análisis críticos sobre aquellos factores que retrasan el inicio del tratamiento antibiótico y se obtengan datos locales que permitan realizar constantemente mejoras y corregir errores. En otras latitudes, se ha visto que el retraso del inicio de antibióticos va desde una indicación médica tardía, hasta problemas de despacho rápido a nivel de farmacia o de aplicación precoz por parte de enfermería. ⁽³⁶⁾; sin embargo, esta información local se desconoce.

Otro de los retos en el manejo del paciente con shock séptico es el cálculo de la dosis adecuada de antibiótico debido a las alteraciones hemodinámicas que esta patología conlleva. Es importante que el médico tratante tome en cuenta la vasodilatación, la fuga capilar y el aumento del volumen de distribución que ocurre debido a la alta cantidad de fluidos intravenosos que reciben los pacientes en las primeras horas. Aún no se tiene claridad sobre el beneficio que tiene el uso de antibióticos en infusiones continuas versus bolos intermitentes, por lo que la decisión se toma según cada caso. ⁽³⁷⁾

Con respecto a la elección del antibiótico por utilizar, esto debe hacerse tomando en cuenta aspectos como historia clínica del paciente, comorbilidades, inmunodeficiencias, sospecha de foco infeccioso, presencia de invasiones y contexto clínico, lo cual se debe a que los resultados de los cultivos y laboratorios suelen tardar y bajo ningún motivo deben atrasar el inicio de las medidas terapéuticas. ⁽³⁸⁾ En el caso de shock séptico, se recomienda el inicio de tratamiento con la combinación de al menos dos antibióticos de clases diferentes, que cubran, tanto gram positivos, como gram negativos. Dentro de los microorganismos más aislados en este contexto clínico, se encuentran la *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus pneumoniae*. ⁽³⁹⁾

Dentro de los regímenes más utilizados, se encuentran la combinación de vancomicina con cefalosporinas de tercera generación, vancomicina con

carbapenémicos, vancomicina con fluoroquinilonas o con aminoglucósidos. En caso de que clínicamente la sospecha sea un patógeno gram negativo no pseudomónico, se ha demostrado la posibilidad de tratamiento con monoterapia dirigida a este grupo de microorganismos. ⁽⁴⁰⁾; sin embargo, la decisión siempre recae en el médico tratante y en el conocimiento que tenga de las tasas de resistencia y epidemiología de su zona.

C. Vasopresores

El shock séptico está caracterizado por hipotensión, la cual ocurre, en parte, por la hipovolemia absoluta y relativa presentada por estos pacientes. La primera aparece como resultado de la fuga vascular provocada por la lesión endotelial y la segunda es el resultado de la vasodilatación sistémica que ocurre debido a la producción excesiva de óxido nítrico, los cambios en las señales de los receptores y la deficiencia de hormonas vasoactivas. ⁽¹⁰⁾

Los vasopresores intravenosos son útiles en pacientes que permanecen hipotensos a pesar de una adecuada resucitación con fluidoterapia o en aquellos que desarrollan edema pulmonar cardiogénico.

La guía internacional “Campaña sobreviviendo a la sepsis, 2021” recomienda el uso de norepinefrina como agente de primera línea, y vasopresina como agente de segunda línea cuando la norepinefrina se encuentra en dosis de 0.25-0.5 ug/kg/min y la presión arterial media (PAM) permanece por debajo del 65 mmHg⁽⁵⁾. La norepinefrina es un potente agonista adrenérgico que actúa sobre los receptores α -1 y β -1, lo cual lleva a vasoconstricción y aumento de la PAM, con mínimo efecto en la frecuencia cardiaca. Existen estudios que han comparado norepinefrina versus fenilefrina ⁽⁴¹⁾, vasopresina ^(42,43), terlipresina ⁽⁴⁴⁾, epinefrina ⁽⁴⁵⁾ y dopamina ⁽¹⁰⁾ con resultados heterogéneos.

Una revisión sistemática publicada en el 2015, que incluyó 32 estudios y un total de 3544 pacientes, demostró que, al comparar norepinefrina versus dopamina, la primera presenta un mejor perfil hemodinámico, reducción en eventos adversos como arritmias y mayor sobrevivencia, con una reducción del riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa de 0.89, lo cual implica una reducción del riesgo

absoluto del 11% y un número necesario de tratar (NNT) de 9. Esta revisión tampoco encontró beneficios en el uso de epinefrina, fenilefrina, terlipresina o vasopresina versus norepinefrina. ⁽⁴⁶⁾ Gracias a esta publicación y a sus 32 estudios analizados, el uso de norepinefrina como primera línea es una de las recomendaciones actuales con mayor respaldo en evidencia científica.

Respecto del agente de segunda línea, los dos mayores estudios en los que la guía “Campaña sobreviviendo a la sepsis, 2021” respalda su recomendación de usar vasopresina son el VASST y el VANISH, ninguno con resultados que demuestren un beneficio claro. El VASST se trata de un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado y multicéntrico, que comparó el uso de norepinefrina sola versus norepinefrina con vasopresina, el cual no demostró una reducción significativa en la mortalidad con el uso de vasopresina como segunda línea ⁽⁴⁷⁾. Por su parte, el VANISH fue un estudio cuyo objetivo era demostrar protección ante lesión renal en pacientes con vasopresina versus norepinefrina. El estudio concluyó que el uso de vasopresina no mejoró el número de días libres de falla renal en pacientes con shock séptico. ⁽⁴⁸⁾

Asimismo, en relación con su uso como monoterapia, un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados sobre uso de vasopresina en shock séptico no encontró diferencias en la mortalidad a 28 días y asoció a este medicamento con un mayor riesgo de isquemia digital y con menor riesgo de arritmias ⁽⁴⁹⁾.

En general, el uso de vasopresina se ha asociado con una baja en la frecuencia de fibrilación atrial en pacientes con shock séptico en tratamiento con norepinefrina; sin embargo, no se ha demostrado de forma consistente una diferencia significativa en la mortalidad, arritmias ventriculares o estadía hospitalaria y aún hace falta más estudios que logren respaldar la recomendación del uso de este medicamento como segunda línea ^(50,51). En casos de shock refractario al tratamiento con norepinefrina, es válido el uso de inotrópicos como dobutamina o el uso de epinefrina ⁽⁵²⁾.

En relación con el tiempo de inicio de los vasopresores, la guía “Campaña sobreviviendo a la sepsis, 2021” no brinda ninguna recomendación estricta y deja

esto a decisión de cada médico, orientado en valores de presión arterial media meta de 65mmHg tras el inicio de fluidoterapia en la primera hora.

Un estudio de cohorte, retrospectivo y llevado a cabo en el año 2014 con 213 pacientes con shock séptico investigó la relación entre la administración tardía de norepinefrina y la mortalidad intrahospitalaria. Sus resultados mostraron que, por cada hora de retraso en el inicio de norepinefrina en las primeras 6 horas de diagnóstico de shock séptico, ocurría un aumento de 5.3% en la mortalidad. La conclusión de este estudio fue que la administración de norepinefrina de forma temprana se asocia a mayor tasa de supervivencia. De igual forma, este estudio mostró que la administración temprana de norepinefrina redujo la duración y dosis total de vasopresores necesarios, así como también redujo la duración del shock y llevó a reducir las necesidades de fluidos hasta en un 10% en las primeras 24 horas. (53)

Una revisión sistemática de cinco estudios con 929 pacientes demostró que la mortalidad a corto plazo es estadísticamente menor en aquellos pacientes con shock séptico que reciben norepinefrina de forma temprana. Asimismo, el inicio temprano de vasopresores se asoció con menor tiempo de espera para lograr metas de presión arterial media y menor volumen de fluidos intravenosos necesarios en las primeras seis horas. (54)

Dentro de los estudios incluidos en la revisión sistemática, existe una heterogeneidad importante en la definición de “inicio temprano de vasopresores”. Por ejemplo, Bai, *et al.* (53) lo definió como el inicio en las primeras dos horas desde el establecimiento del diagnóstico de shock séptico, mientras que Permpikul, *et al.* (55) incluyó en este grupo a aquellos que hubieran recibido su primera dosis de antibióticos en los primeros 93 minutos desde su llegada a emergencias. Colon Hidalgo, *et al.* (56) definieron inicio temprano de vasopresores como aquel que ocurre en las primeras seis horas; mientras que Ospina, *et al.* (57) catalogaron como inicio temprano a aquellos pacientes en los cuales los vasopresores fueron iniciados en la primera hora o aún antes que el primer bolo de fluidos.

Debido a esta variedad de definiciones, aunque la recomendación de inicio temprano parece estar respaldada en la evidencia científica, la realidad es que aún

no existe ningún estudio que haya demostrado el momento ideal para su inicio y los resultados positivos obtenidos varían desde inicio aún antes que la fluidoterapia hasta 6 horas después del diagnóstico. Por tanto, aún hacen falta estudios comparativos que ayuden a dilucidar si realmente existe un minuto u hora específica donde el beneficio sea superior.

Ante la necesidad de uso de vasopresores, las guías internacionales se inclinan por la preferencia de colocación de accesos venosos centrales, principalmente en aquellos casos que ameritan uso prolongado de dichos vasopresores a dosis altas o necesidad de combinar varios medicamentos a la vez, siempre y cuando el inicio de estos medicamentos no se vea retrasado por la colocación del acceso venoso. ⁽¹⁰⁾

D. Guía Internacional “Campaña sobreviviendo a la sepsis, 2021”

En el año 2001, la campaña sobreviviendo a la sepsis fue formada por la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM), la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM) y el Foro Internacional de Sepsis. El objetivo principal era desarrollar guías y recomendaciones basadas en evidencia para la reanimación y el manejo de los pacientes con sepsis. Las recomendaciones iniciales se publicaron en el año 2004 y se han revisado y actualizado cada cuatro años a partir de entonces, siendo la actualización del 2021 la más reciente.

Las recomendaciones con mayor fuerza y moderada-alta calidad de evidencia científica incluyen el evitar el uso del qSOFA como única herramienta de tamizaje, buscar objetivos de presión arterial media sobre 65 mmHg, la administración de tratamiento antibiótico en la primera hora ante casos de alto riesgo de sospecha de shock séptico y el uso de cristaloides y norepinefrina como fluido y vasopresor de primera línea de resucitación, respectivamente ⁽⁵⁾.

Llamadas “declaración de mejor práctica clínica”, se encuentran aquellas recomendaciones que, según los autores, deben formar parte del actuar usual del médico. Incluyen la clasificación del shock séptico como una emergencia que debe atenderse de inmediato, la búsqueda de diagnósticos alternativos en pacientes sin aislamiento infeccioso, el uso de antibióticos de amplio espectro en caso de riesgo

de infección por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y el retiro de invasiones. ⁽⁵⁾

Por su parte, otras recomendaciones tales como la medición del lactato sérico, el inicio de fluidos a 30mL/kg en las primeras 3 horas de resucitación, el uso de mediciones dinámicas para guiar el abordaje, el uso del descenso del lactato sérico como guía de buena respuesta, entre otras, cuentan con baja evidencia y respaldo científico, a pesar de ser algunas de las medidas más usadas en la práctica clínica. ⁽⁵⁾

A pesar de la importancia que tienen estas guías en la práctica clínica, no toda la comunidad científica apoya su creación y promulgación. Dentro de las críticas más duras, se encuentra el hecho de que se trata de una guía que brinda fuertes recomendaciones basadas en débil evidencia científica que las respalde. De hecho, el estudio que brindó la mayor parte de las recomendaciones iniciales, conocido como “el protocolo de Rivers”, ha sido refutado en muchos de sus elementos. Al ser comparado con otros protocolos, no ha demostrado beneficio real en el abordaje de los pacientes con sepsis o shock séptico; sin embargo, la guía internacional insiste en promover muchos de sus puntos. ⁽¹⁵⁾

De igual forma, múltiples médicos han alzado la voz para indicar que los limitados tiempos propuestos para el inicio de las medidas de resucitación iniciales podrían provocar más daño que beneficio. Dentro de los peligros que corren los pacientes al ser manejados con ventanas de tiempo cortas, se encuentran el riesgo de errores diagnósticos, el uso deliberado de antibióticos que lleva a mayores tasas de resistencia, la sobrecarga de volumen iatrogénica y el riesgo de desarrollo de otras infecciones como *Clostridium difficile*. ⁽³⁵⁾

Según algunos autores, estas guías brindan recomendaciones rígidas no individualizadas según la clínica del paciente y con riesgo de provocar daño, sin fuerte evidencia científica que las respalde. ⁽⁵⁸⁾

Por lo anterior, analizar, en forma crítica y científica, las medidas llevadas a cabo a nivel país se vuelve primordial. Por medio de los datos y del análisis de éstos, se pueden buscar mejoras en un tema que, a nivel de la comunidad científica, aún no se tiene claridad.

III. METODOLOGÍA

A. Definición de caso

Pacientes con edad mayor a 12 años, quienes se presenten al Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios en el periodo de octubre de 2021 hasta octubre de 2022, en los cuales se establece, en EDUS, el diagnóstico de choque séptico o choque no especificado con sospecha o infección documentada asociada a uno o más de los siguientes criterios:

1. Paciente con soporte vasopresor (este criterio debe estar presente en todos los pacientes).
2. Temperatura mayor o igual a 38.3°C o menor o igual a 35.6°C.
3. Frecuencia cardiaca mayor o igual a 90 latidos por minuto.
4. Frecuencia respiratoria mayor o igual a 20 respiraciones por minuto o necesidad de ventilación mecánica.
5. Presión arterial media menor o igual a 65 mmHg
6. Llenado capilar mayor a 2 segundos.
7. Niveles fríos o moteado en piel.
8. Al menos una manifestación de disfunción orgánica:
 - Alteración del estado de consciencia.
 - Hipoxemia.
 - Lactato mayor o igual a 2 mmol/L.
 - Diuresis menor o igual a 0.5 cc/kg/h.

B. Criterios de inclusión

1. Edad superior a 12 años.
2. Paciente que, en EDUS, tenga diagnóstico de choque séptico y cumpla con el concepto de shock séptico, el cual se define como el cuadro clínico que sigue a la sepsis y lleva a la necesidad del uso de vasopresores para

mantener una presión arterial media al menos de 65 mmHg y un lactato sérico mayor a 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia.

3. Paciente que, en EDUS, tenga diagnóstico de choque no especificado, cumpla con los criterios clínicos de shock séptico y con el concepto de shock séptico, el cual se define como el cuadro clínico que sigue a la sepsis y lleva a la necesidad del uso de vasopresores para mantener una presión arterial media al menos de 65 mmHg y un lactato sérico mayor a 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia.
4. Pacientes cuyo abordaje inicial sea llevado a cabo en el Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios.

C. Criterios de exclusión

1. Pacientes que fallecen en las primeras tres horas después de su ingreso al Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios.
2. Paciente que ingrese en paro cardiorrespiratorio.
3. Pacientes trasladados de otros centros médicos donde ya se implementaron medidas de reanimación iniciales.
4. Pacientes con enfermedad terminal en curso (cardiopatía terminal, lesión renal crónica en fase V sin posibilidad de trasplante, insuficiencia hepática sin posibilidad de trasplante, enfermedad oncológica de manejo paliativo).

D. Tipo de estudio y procedimiento de recolección de datos

- Estudio retrospectivo observacional

Con la base de datos EDUS, se identificaron los cubos de pacientes que fueron ingresados en el Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios en los meses de octubre de 2021 a octubre de 2022 con el diagnóstico de Choque séptico y Choque no especificado que cumpla con los criterios clínicos de shock, se obtuvo una muestra inicial de 111 pacientes, a los cuales se les realizó una revisión del expediente electrónico para identificar los que cumplen los criterios de inclusión y exclusión, al realizar este filtro encontramos que 63 pacientes no cumplen criterios

de inclusión y que de estos 25 no tienen registros en EDUS, lo que nos da una muestra final de 48 pacientes que fueron incluidos en el estudio. Una vez identificados, se procedió a registrar en la hoja de recolección de datos las variables de estudio. Finalmente, se realizó un análisis comparativo entre los datos obtenidos y las recomendaciones de la Guía Internacional “Campaña sobreviviendo a la sepsis, 2021”.

IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El presente capítulo contiene los resultados obtenidos del análisis de los tiempos de inicio de las medidas de reanimación en los pacientes que se presentaron al Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios con criterios de shock séptico durante el periodo de octubre de 2021 a octubre de 2022 en relación con las recomendaciones de la Guía Internacional “Campaña sobreviviendo a la sepsis, 2021”.

Los resultados obtenidos permiten caracterizar la muestra de pacientes de forma que brinde información sobre los tiempos reportados de uso de antibióticos y vasopresores, además de identificar cuáles fueron los antibióticos, vasopresores y, en caso de requerirse, los cristaloides más utilizados. Adicionalmente, se presentan resultados sobre las características sociodemográficas y las variables clínicas de los pacientes en el momento del ingreso.

Para la realización del estudio, se contó con una muestra total de 48 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión. Sin embargo, se observaron faltantes graves de información en el registro de algunos indicadores de importancia de los pacientes bajo estudio.

En aras de complementar el análisis descriptivo, se estudian algunas comparaciones entre variables relevantes en el estudio. Esencialmente, estas variables se asocian al uso de cristaloides, vasopresores y antibióticos, y se comparan sus interacciones.

Esta sección está conformada por cinco partes: la primera parte describe la obtención de la muestra final para el estudio; la segunda parte describe las variables

sociodemográficas de los pacientes; de seguido, en la tercera parte, se presenta un análisis descriptivo de las principales variables clínicas, de forma que se pueda tener un contexto de las condiciones de ingreso de cada persona; la cuarta parte muestra los resultados agregados sobre el uso de cristaloides, vasopresores y antibióticos. Finalmente, en la cuarta sección, se analizan algunas comparaciones entre variables de interés del estudio.

A. Registros utilizados en el estudio

La construcción del conjunto de información sobre pacientes que cumplieren con las características de interés para el estudio (pacientes con shock séptico en el Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios de octubre de 2021 hasta octubre de 2022) inició con una consulta de información que identificó a 111 pacientes potenciales. Luego de la revisión, se encontró que alrededor de 25 pacientes (23%) no contaban con información detallada de su condición de salud registrada en el servicio EDUS, lo cual generó una submuestra de 86 registros. Adicionalmente, al aplicar los criterios de inclusión del estudio, se descartaron 38 pacientes adicionales (34%). Por último, se identificaron 48 pacientes que cumplieron todas las características definidas en la investigación, lo que equivale a un 43% de la muestra original (tabla 1).

Tabla 1. Desglose de la información consultada e identificación de los registros que cumplieron los criterios de inclusión.

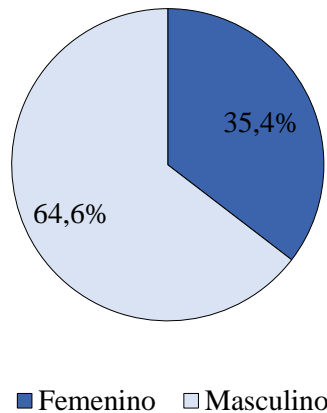
Consulta inicial	Registros	%
		111
Sin registro en EDUS	25	23%
Subtotal	86	
Cumple criterios de inclusión	<u>48</u>	<u>43%</u>
No cumple criterios de inclusión	38	34%

Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Características sociodemográficas

A continuación, se describen las principales características sociodemográficas de los individuos. De la totalidad de pacientes bajo estudio, se encontró que un 35% correspondía a personas de género femenino mientras que el restante 65% correspondía a personas del género masculino (figura 1).

Gráfico 1. Distribución de la muestra según sexo de los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022



Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Adicionalmente, se observó que las edades de los pacientes se encontraban en un rango comprendido entre los 19 y 91 años. La edad promedio fue de aproximadamente 57 años, la cual es la desviación media con respecto al promedio de 17 años aproximadamente (tabla 2). Por su parte, el peso registrado varía en un rango comprendido, desde los 39, hasta los 200 kilogramos. El peso promedio fue de aproximadamente 76 kilos y la desviación media con respecto al promedio de peso fue de 26 kilogramos.

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de edad y peso de pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022

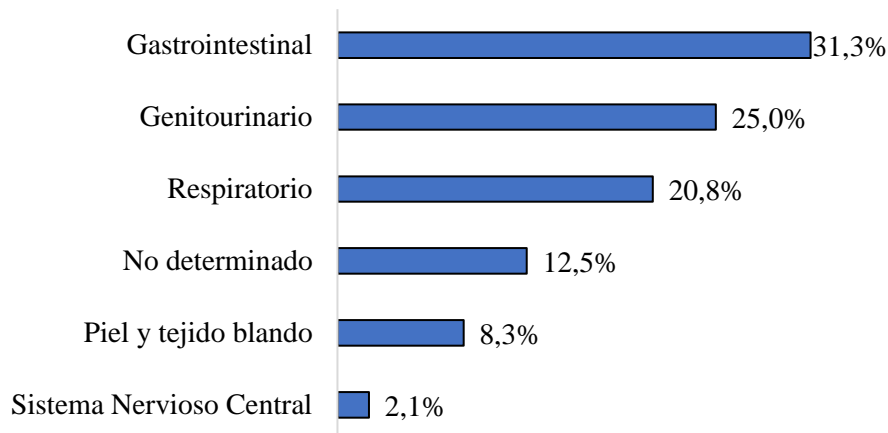
Estadístico	Edad	Peso
Mínimo	19.0	39.0
Promedio	57.0	75.6
Desviación Estándar	16.7	26.3
Máximo	91.0	200.0
No disponible	0	13

Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Indicadores de shock del paciente

El principal foco infeccioso observado fue el gastrointestinal (31% de los casos), seguido del genitourinario (25%) y el respiratorio (21%) (figura 2). Se observa que, para alrededor del 12.5% de los pacientes, no fue posible determinar el foco infeccioso. Los casos menos comunes de infección correspondieron a focos en piel y tejido blando, y a foco infeccioso, en el sistema nervioso central.

Gráfico 2. Distribución de la muestra según el sitio de infección de los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022.



Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Como parte del esfuerzo de caracterizar a los pacientes, la tabla 3 presenta los principales estadísticos descriptivos de las variables clínicas de los individuos. En la tabla, se enfatiza en los valores mínimos, máximos, promedio y en la desviación media de esos valores respecto de su promedio. Por ejemplo, se puede observar que la temperatura registrada mínima al ingreso de los pacientes fue de 35.0°C. Por su parte, el valor máximo fue de 38.5°C, la temperatura promedio correspondió a un valor de 36.4°C y el valor de la desviación media fue de 0.6°C. Es decir, en general (en promedio), los valores de la temperatura se ubicaron 0.6°C por encima o por debajo del valor promedio de 36.4°C.

Tabla 3. Estadísticos descriptivos de las principales variables clínicas de los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022

Estadístico	PAS (en mmHg)	PAD (en mmHg)	PAM (en mmHg)	Temperatura °C	Frecuencia respiratoria (por minuto)	Frecuencia cardiaca (por minuto)	Saturación oxígeno %
Mínimo	49.0	25.0	38.0	35.0	14.0	34.0	75.0
Promedio	96.7	58.3	70.8	36.4	19.2	106.6	92.5
Mediana	92.5	52.5	65.0	36.2	18.0	101.0	94.0
Desviación Estándar	27.7	20.9	22.7	0.6	3.7	31.6	5.4
Máximo	178.0	128.0	144.0	38.5	32.0	188.0	100.0

Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Por su parte, el análisis de otros indicadores, tales como la presencia de niveles fríos o moteado en la piel y la alteración de conciencia se observan en la tabla 4. Del total de pacientes bajo estudio, un 30% presentaron niveles fríos o moteado en la piel. Sin embargo, para un 46% de los pacientes, no se recopiló dicha información. Adicionalmente, se encontró que el 46% de los pacientes presentó alteración de conciencia.

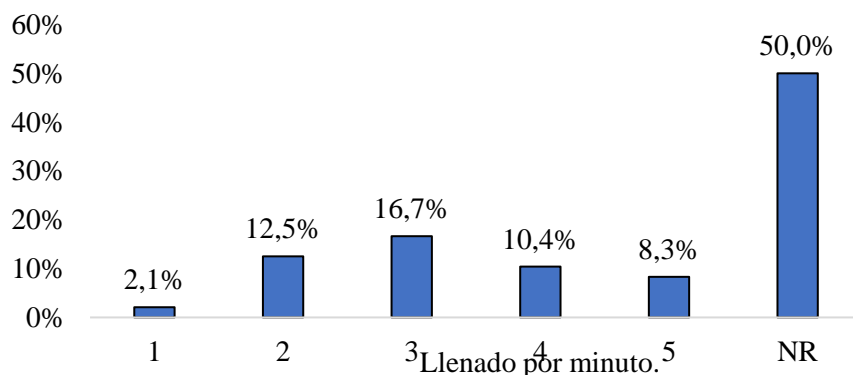
Tabla 4. Distribución de la muestra según el niveles fríos o alteración de conciencia en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022

Indicador	No	Sí	No recopilado	Total
Niveles fríos o moteado en la piel	25.0%	29.2%	45.8%	100%
Alteración de consciencia	54.2%	45.8%	0.0%	100%

Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

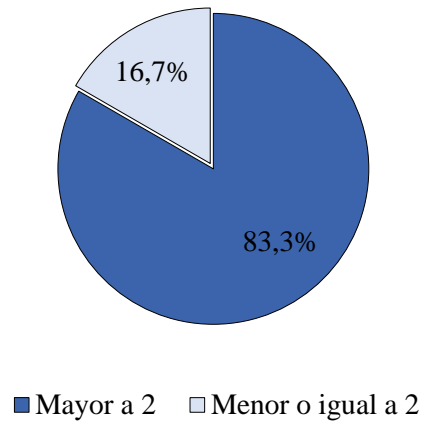
Finalmente, las figuras 3 y 4 muestran la distribución de la muestra acorde con el llenado capilar por minuto y el nivel de lactato presente en los pacientes. A nivel general, se observa que la mitad de los pacientes no presentaron registros de este indicador. Dentro del grupo de pacientes para los cuales sí se registró, el promedio corresponde a 3,20. Por su parte, se observó que un 83% de la muestra presentó niveles de lactato superiores a 2.

Gráfico 3. Distribución de la muestra según el llenado capilar por minuto registrado en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022.



Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Gráfico 4. Distribución de la muestra según el nivel de lactato registrado en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022



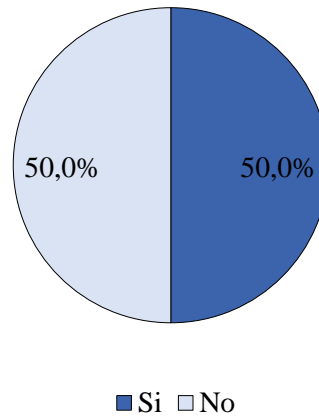
Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Uso de cristaloides, vasopresores y antibióticos

Con respecto al uso de cristaloides, se observó que el 50% de los pacientes recibió este tipo de medicamento (figura 5). Además, todos estos pacientes recibieron solución salina al 0,9% durante las primeras 3 horas de atención.

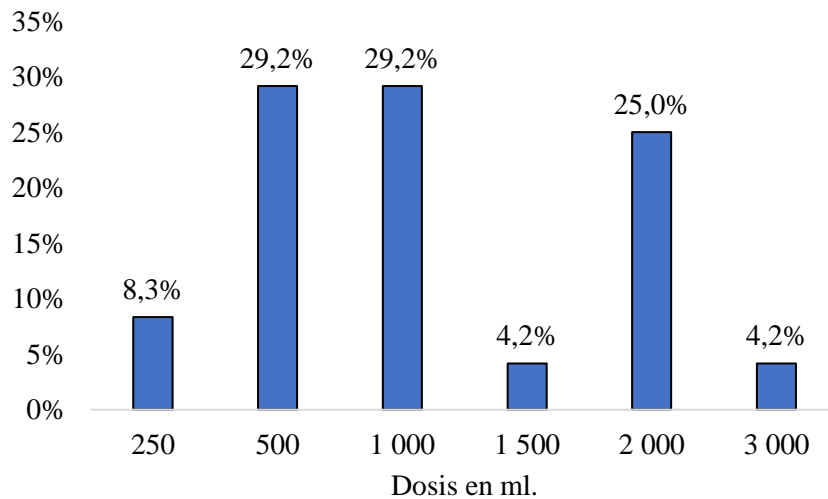
La dosis de cristaloides aplicada en los pacientes varió entre 250 ml y 3 000 ml. El tratamiento promedio fue de 1146 ml.

Gráfico 5. Distribución de la muestra según el uso de cristaloides en pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022



Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Gráfico 6. Distribución de la dosis de cristaloides administrada en las primeras 3 horas en pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022



Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

El análisis del uso de vasopresores y antibióticos permite identificar dos aspectos relevantes para cada tratamiento. El primero corresponde a cuál fue el medicamento utilizado más frecuentemente y el segundo al tiempo después de ingreso al que fue administrado el medicamento.

En la totalidad de la muestra, se tiene información sobre los detalles del uso de vasopresores para el 83% de los pacientes (para el 16.7% de pacientes no se dispone información del tipo de vasopresor utilizado ni el tiempo de aplicación). Mientras tanto, en el caso de los antibióticos, se tiene información sobre los detalles del uso de antibióticos para el 97.9% de la muestra (para el 2.1% de pacientes no se dispone información del tipo de antibiótico utilizado ni el tiempo de aplicación) (tabla 5).

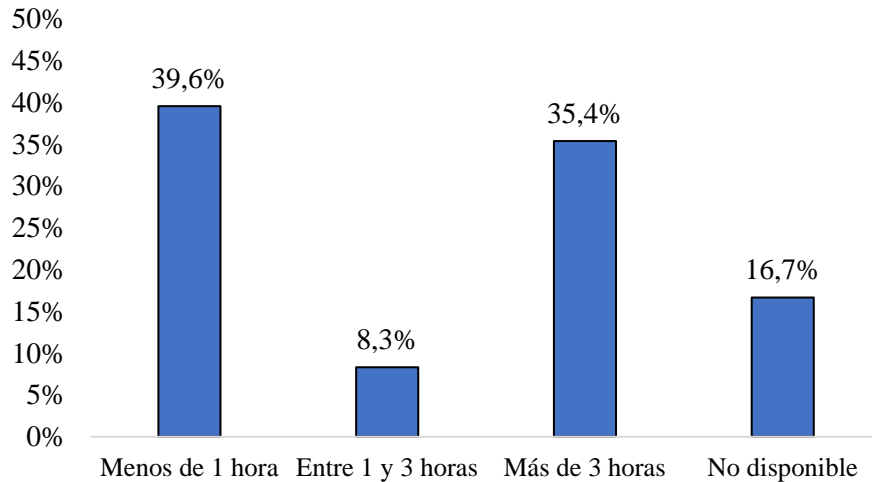
Tabla 5. Distribución de la muestra según el uso de vasopresores y antibióticos en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022

Tratamiento	Información	Información	Total
	completa	no disponible	
Vasopresores	83.3%	16.7%	100%
Antibiótico	97.9%	2.1%	100%

Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Respecto del uso de vasopresores, se observó que el medicamento utilizado fue únicamente de un tipo: norepinefrina. Por su parte, el estudio del tiempo de administración mostró que aproximadamente un 40% de los pacientes recibieron el medicamento en menos de una hora, un 8% lo recibió entre 1 y 3 horas, mientras que el 35% lo recibió en más de 3 horas luego de su ingreso. Adicionalmente, se observó que, para un 16.7% de los pacientes, no fue posible identificar el tiempo que se tardó en administrar el medicamento (figura 7).

Gráfico 7. Distribución de la muestra según el tiempo de inicio de vasopresores en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022



Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Asimismo, se observó que la dosis de vasopresores recibida por los pacientes se ubicó en el rango entre 0.06 y 0.96 mcg por kilogramo por minuto, y la dosis promedio es de 0.27 mcg por kilogramo por minuto. Para un total de 18 pacientes, no se registra la información de la dosis de vasopresores (tabla 6).

Tabla 6. Estadísticos descriptivos de la dosis de vasopresores aplicada a los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022

Estadístico	Dosis vasopresores
Mínimo	0.06
Promedio	0.27
Desviación Estándar	0.21
Máximo	0.96
No disponible	18

Nota: dosis medida en mcg x kg x minuto

Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Por su parte, los antibióticos que mayormente se utilizaron se pueden identificar en la tabla 7. Se observa que la mitad de los pacientes recibe, como tratamiento, la cefotaxima únicamente o en conjunto con algún otro medicamento. En total, un 79% de los pacientes se encuentra bajo esta situación (cefotaxima sola o junto a otro medicamento). Además, entre los pacientes que reciben una terapia dual de antibióticos, las combinaciones más utilizadas corresponden a cefotaxima y vancomicina, y cefotaxima y metronidazol.

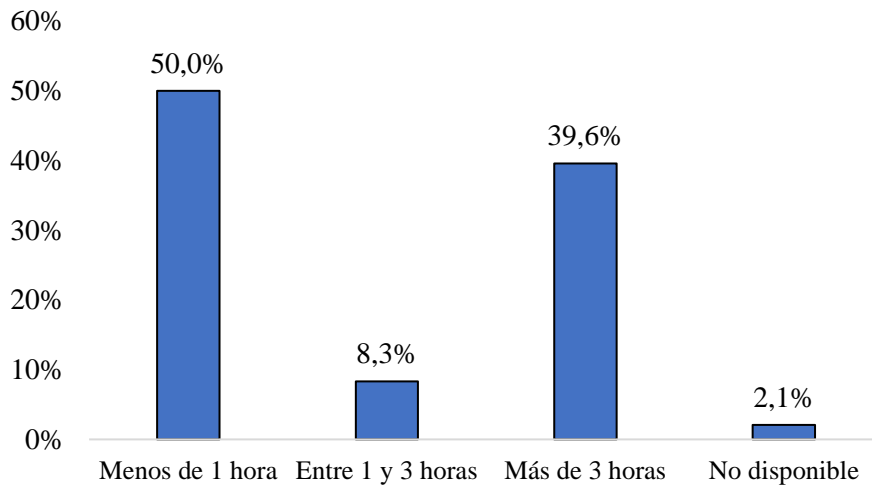
Tabla 7. Distribución de la muestra según los antibióticos suministrados a los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022

Antibióticos utilizados	Frec.	%
Cefotaxima	24	50.0%
Cefotaxima y Vancomicina	9	18.8%
Cefotaxima y Metronidazol	5	10.4%
Vancomicina	2	4.2%
Amikacina y Ceftazidima	2	4.2%
Meropenem y Anfotericina	1	2.1%
Meropenem y Vancomicina	1	2.1%
Vancomicina y Ceftazidima	1	2.1%
Meropenem	1	2.1%
Clindamicina	1	2.1%
No disponible	1	2.1%
Total	48	100%

Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Con respecto al tiempo de administración, un 50% de los pacientes bajo estudio recibieron su dosis en menos de una hora luego de su ingreso, aproximadamente un 8% la recibió entre 1 y 3 horas, mientras que un 40% recibió el medicamento más de 3 horas luego de su ingreso (figura 8).

Gráfico 8. Distribución de la muestra según el tiempo de inicio de antibióticos en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022

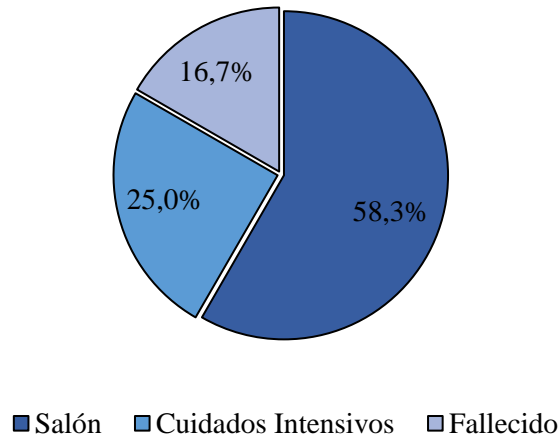


Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Disposición final de los pacientes

Finalmente, la figura 9 evidencia cuál fue la disposición final de los pacientes con shock séptico. A pesar de que los pacientes deberían ser atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos, se observa que, de la totalidad de los pacientes, un 58% fue asignado a salón, un 25% efectivamente fue tratado en cuidados intensivos y un 17% falleció durante el tratamiento.

Gráfico 9. Distribución de la muestra según la disposición final de los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022



Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Comparaciones de interés

Para complementar el análisis de los resultados de las secciones anteriores, a continuación, se analiza el comportamiento conjunto observado entre variables de interés, como las interacciones entre la aplicación de cristaloides, vasopresores y antibióticos y el foco infeccioso considerando el uso de cristaloides, y el tiempo de aplicación de vasopresores y antibióticos.

Los análisis se realizan utilizando dos distintos tipos de pruebas estadísticas. La primera prueba consiste en el contraste chi cuadrado de independencia. Mientras la segunda prueba corresponde a la prueba ANOVA. En esta prueba, se permite evaluar la posible relación existente entre una variable cualitativa con un número específico de categorías contra una variable cuantitativa.

En ambas pruebas, se utilizará un nivel de significancia del 5%, es decir, para encontrar relaciones significativas entre las variables, el valor p de la prueba debe ser inferior a 5%.

Aplicación de cristaloides, vasopresores y antibióticos

Primeramente, se evalúan las potenciales interacciones que se podrán observar entre los usos de cristaloides, vasopresores y antibióticos. Para los análisis de esta subsección, se descartan los casos para los cuales no se tenía información sobre el tiempo de aplicación de vasopresores o de antibióticos.

Al respecto, la tabla 8 muestra la comparación de la distribución de individuos respecto de dos variables: el volumen aplicado de cristaloides y el uso de vasopresores. Si se observa la distribución del uso del uso de vasopresores segmentada por el volumen de cristaloides, se percibe que, en general, cuando los pacientes no recibieron cristaloides, la aplicación de vasopresores tendía a suceder con mayor frecuencia dentro de la primera hora de atención.

Por el contrario, si al paciente se le aplicaron cristaloides, entonces, se tardaba más en aplicarse los vasopresores. Para evaluar esta relación de una manera más formal, se utiliza la prueba de independencia chi cuadrado. Los resultados de la prueba son los siguientes: valor chi cuadrado=8.83, grados de libertad=2 y valor $p=0.01$. Como el valor p de la prueba es inferior al nivel de significancia (5%), se puede rechazar la hipótesis nula de que las variables son independientes, es decir, hay evidencia estadística para asumir que el uso de cristaloides afecta de alguna manera el tiempo cuando se aplican los vasopresores.

Tabla 8. Comparación entre el volumen aplicado de cristaloides y el uso de vasopresores en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022

Volumen cristaloides	Uso de vasopresores		Total
	Menos de 1 hora	Más de 1 hora	
No aplica	68.2%	31.8%	100.0%
De 0 hasta 1,000 ml	16.7%	83.3%	100.0%
Más de 1,000 ml	33.3%	66.7%	100.0%

Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Por su parte, la tabla 9 muestra la comparación entre la distribución de individuos con respecto al volumen aplicado de cristaloides y el uso de antibióticos. Al observar la distribución del uso de antibióticos segmentada por el volumen de cristaloides, se percibe que, cuando los pacientes no recibieron cristaloides, la aplicación de antibióticos tendía a suceder con mayor frecuencia dentro de la primera hora de atención.

Por el contrario, si al paciente se le aplicaron cristaloides, entonces, se tardaba más en aplicarse los antibióticos, pero únicamente si el volumen se encontraba en el primer rango. Para evaluar esta relación de una manera más formal, se utiliza la prueba de independencia chi cuadrado. Los resultados de la prueba son los siguientes: valor chi cuadrado=5.91, grados de libertad=2 y valor $p=0.06$. Como el valor p de la prueba es superior al nivel de significancia (5%), no se puede rechazar la hipótesis nula de que las variables son independientes, es decir, no hay evidencia estadística para asumir que el uso de cristaloides afecta, de alguna manera, el tiempo de aplicación de los antibióticos.

Tabla 9. Comparación entre el volumen aplicado de cristaloides y el tiempo de uso de antibióticos en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022

Volumen cristaloides	Uso de antibióticos		Total
	Menos de 1 hora	Más de 1 hora	
No aplica	66.7%	33.3%	100.0%
De 0 hasta 1000 ml	26.7%	73.3%	100.0%
Más de 1000 ml	50.0%	50.0%	100.0%

Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Finalmente, la tabla 10 muestra la comparación entre la distribución de individuos con respecto al tiempo de uso de vasopresores y el tiempo de uso de antibióticos. En este caso, en general, se percibe que, si al paciente se le aplican vasopresores en la primera hora de atención, es muy frecuente que también se le apliquen antibióticos durante la primera hora de atención. Lo mismo sucede si se aplican vasopresores después de la primera hora de atención. En este caso, es muy frecuente que los antibióticos también se apliquen después de la primera hora de atención.

En ese sentido, se observa una clara correspondencia entre los tiempos de aplicación de vasopresores y antibióticos. Utilizando la prueba de independencia chi cuadrado, se puede comprobar si estadísticamente existe una relación entre ambas variables. Los resultados de la prueba son los siguientes: valor chi cuadrado=22.76, grados de libertad=1 y valor p=0.00. Como el valor p de la prueba es inferior al nivel de significancia (5%), se puede rechazar la hipótesis nula de que las variables son independientes, es decir, hay evidencia estadística para asumir que el tiempo de uso de vasopresores está asociado con el tiempo de uso de antibióticos.

Tabla 10. Comparación entre el tiempo de aplicación de vasopresores y el tiempo de aplicación de antibióticos en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022

Uso de vasopresores	Uso de antibióticos		Total
	Menos de 1 hora	Más de 1 hora	
Menos de 1 hora	94.7%	5.3%	100%
Más de 1 hora	14.3%	85.7%	100%

Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Foco infeccioso

En esta última sección, se presentan los resultados obtenidos de comparar el foco de infección de los pacientes contra el uso de cristaloides y el tiempo de aplicación de vasopresores y antibióticos. Sin embargo, las comparaciones son meramente descriptivas, ya que se tiene la limitante del tamaño de muestra dentro de cada segregación, lo cual impide obtener resultados confiables para las pruebas de hipótesis.

Al respecto, la tabla 11 contiene, tanto la frecuencia absoluta, como el porcentaje de personas dentro de cada categoría de foco infeccioso que recibieron cristaloides. En general, se observa que el porcentaje de personas que recibieron cristaloides fue más alto en los pacientes con un foco genitourinario. Mientras tanto, los pacientes para los cuales no se determinó el foco de infección fueron los que, con mayor proporción, no recibieron cristaloides.

Tabla 11. Comparación entre la locación del foco infeccioso y el uso de cristaloides en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022

Foco de infección	Uso de cristaloides				Total	
	No		Sí			
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Gastrointestinal	8	53.3%	7	46.7%	15	100%
Genitourinario	4	33.3%	8	66.7%	12	100%
Respiratorio	6	60.0%	4	40.0%	10	100%
No determinado	4	66.7%	2	33.3%	6	100%
Piel y tejido blando	2	50.0%	2	50.0%	4	100%
Sistema nervioso Central	0	0.0%	1	100.0%	1	100%

Nota: Abs. (valor absoluto)

Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

La tabla 12 contiene la frecuencia absoluta y el porcentaje de personas dentro de cada categoría de foco infeccioso según el tiempo de aplicación de vasopresores. Se observa que, en general, las personas con un foco infeccioso en piel y tejido blando fueron los que recibieron en forma más pronta vasopresores. Mientras tanto, los pacientes con un foco infeccioso respiratorio fueron los pacientes que, con mayor frecuencia, recibieron vasopresores más de una hora después de ser atendidos.

Tabla 12. Comparación entre la locación del foco infeccioso y el tiempo de uso de vasopresores en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022

Foco de infección	Uso de vasopresores						Total	
	Menos de 1 hora		Más de 1 hora		No indicado			
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Gastrointestinal	5	33.3%	8	53.3%	2	13.3%	15	100%
Genitourinario	4	33.3%	5	41.7%	3	25.0%	12	100%
Respiratorio	3	30.0%	6	60.0%	1	10.0%	10	100%
No determinado	4	66.7%	0	0.0%	2	33.3%	6	100%
Piel y tejido blando	3	75.0%	1	25.0%	0	0.0%	4	100%
Sistema nervioso Central	0	0.0%	1	100.0%	0	0.0%	1	100%

Nota: Abs. (valor absoluto)

Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

Finalmente, la tabla 13 evidencia la frecuencia absoluta y el porcentaje de personas dentro de cada categoría de foco infeccioso según el tiempo de aplicación de antibióticos. En este caso, se encuentra que, en general, las personas con un foco infeccioso no determinado fueron los que recibieron en forma más pronta antibióticos. Mientras tanto, los pacientes con un foco infeccioso respiratorio fueron los pacientes que, con mayor frecuencia, recibieron antibióticos más de una hora después de ser atendidos.

Tabla 13. Comparación entre la locación del foco infeccioso y el tiempo de uso de antibióticos en los pacientes con shock séptico, Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, octubre 2021 – octubre 2022

Foco de infección	Uso de antibióticos						Total	
	Menos de 1 hora		Más de 1 hora		No indicado			
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Gastrointestinal	7	46.7%	8	53.3%	0	0.0%	15	100%
Genitourinario	6	50.0%	6	50.0%	0	0.0%	12	100%
Respiratorio	4	40.0%	6	60.0%	0	0.0%	10	100%
No determinado	5	83.3%	0	0.0%	1	16.7%	6	100%
Piel y tejido blando	2	50.0%	2	50.0%	0	0.0%	4	100%
Sistema nervioso Central	0	0.0%	1	100.0%	0	0.0%	1	100%

Nota: Abs. (valor absoluto)

Fuente: Elaboración propia del investigador para efectos del presente trabajo investigativo

B. Discusión

La mayoría de los pacientes que se incluyeron en el estudio con diagnóstico de choque séptico eran hombres (65%) con una edad promedio de 57 años. Los principales focos infecciosos fueron los siguientes: gastrointestinal (31,3%), genitourinario (25%) y respiratorio (20,8%). Estos datos obtenidos coinciden con los resultados epidemiológicos a nivel mundial. ^(3,39)

En el análisis de variables clínicas, la PAM promedio al ingreso fue de 70mmHg, con una FC promedio de 106 latidos por minuto. Llama la atención que una minoría de los pacientes se encontraba con fiebre durante su ingreso e incluso se encontró un promedio de temperatura de 36,4 grados centígrados, lo cual no coincide con la literatura, ya que se puede encontrar que más de la mitad de los pacientes se pueden presentar febriles. ^(6,9) Otra variable en la cual se obtiene un resultado que no coincide con el perfil mundial es la FR con un promedio de 19,2 respiraciones por minuto, lo cual genera incertidumbre, ya que, dentro de las descripciones acerca de las variables clínicas, el gasto urinario y la taquipnea aparecen tempranamente en los pacientes con shock. ^(2,6) Como una teoría a estos resultados, se podría plantear un subregistro o no cuantificación adecuada desde la puerta de *triage*.

Con respecto al examen físico, se encontraron datos inconsistentes y faltantes de la exploración que todo paciente con sospecha de sepsis debe tener. Por ejemplo, se evidenció, en un 45,8%, el no registro si el paciente tenía moteado o niveles fríos y un 50% tampoco registró el tiempo de llenado capilar. En los pacientes que si se logró determinar el tiempo, se documentó que un 35,4% tenían un llenado capilar mayor de 2 segundos. En cuanto al nivel de lactato, se logra evidenciar que un 83% tenía un nivel superior a 2 mosm/L, lo cual coincide con la literatura donde incluso se recomienda como variable de seguimiento, mortalidad y diagnóstico del paciente con sepsis. ⁽⁹⁾

En relación con el análisis de las variables de manejo, se estudia el uso de cristaloides con el propósito de determinar el volumen administrado en las primeras tres horas desde el ingreso al Servicio de Emergencias. En ese sentido, se determinó que un 50% de los pacientes recibieron cristaloides y que el volumen

promedio fue de 1146ml. Aunque la guía de sepsis del año 2021 recomienda una dosis de 30cc/kg, en este estudio, no es posible determinar cuánto volumen por kilogramo de peso fue administrado, ya que, en ningún paciente, se anotó el peso en el expediente durante la atención.

Otra variable de estudio fue la solución utilizada, donde, en el registro, se anota que el 100% de pacientes fue reanimado con solución salina al 0,9%. Aunque en la literatura, a nivel mundial, es objeto de estudio y de debate, sí se ha determinado que las soluciones balanceadas tienen un mejor perfil vs. la solución salina al 0,9%, solución hipertónica y coloides. ^(24,25,27) Sin embargo, a nivel institucional, solo se cuenta con solución salina al 0,9%.

El uso de antibióticos se establece como un pilar en el manejo de pacientes con sepsis. Se dividió el tiempo de aplicación en menos de 1 hora (50%), de 1 a 3 horas (8%) y más de 3 horas (40%). Al respecto, se identifica, de manera clara, que hay un atraso en la administración de antibiótico en al menos un 50% de los pacientes, lo cual contrasta con la guía y las referencias internacionales, donde las pautas actuales recomiendan iniciar en la primera hora desde el reconocimiento del paciente. ^(5,30,33,34) El antibiótico administrado con mayor frecuencia fue cefotaxima (50% de los casos), una cefalosporina de tercera generación contra bacilos gram negativos y *Streptococo pneumoniae*, y terapia dual contra cocos gram positivos se evidenció en un 18,8% de los casos, donde el medicamento administrado fue vancomicina. Únicamente, en tres casos, se administró carbapenémico, lo que evidencia el uso de terapia de amplio espectro en la mayoría de los casos como lo sugiere la literatura. ^(38,39)

El uso de vasopresores se convierte en una terapia de soporte fundamental en el manejo de los pacientes con choque séptico. ⁽⁵¹⁾ Al respecto, se determinó que el 40% de los pacientes recibió la terapia en la primera hora, el 8% entre 1 a 3 horas y el 35% más de 3 horas. El vasopresor más utilizado en el 100% de los casos fue norepinefrina y no fue posible determinar la dosis en mcg/kg/min, ya que no hay registro del peso en ningún paciente, lo cual hace evidenciar que las dosis utilizadas son estimadas y sin objetividad. Al igual que con el uso de antibióticos, hay un contraste con respecto a la guía y la literatura, donde incluso hay algunas

recomendaciones de iniciar vasopresores desde el reconocimiento del paciente y otra literatura establece como meta al menos las primeras tres horas. (54,55)

De la misma forma, se evalúan las potenciales interacciones que se podrán observar entre los usos de cristaloides, vasopresores y antibióticos. Si se observa la distribución del uso de vasopresores segmentada por el volumen de cristaloides, en general, se percibe que, cuando los pacientes no recibieron cristaloides, la aplicación de vasopresores tendía a suceder con mayor frecuencia dentro de la primera hora de atención. Por el contrario, si al paciente se le aplicaron cristaloides, entonces, se tardaba más en aplicarse los vasopresores con un valor chi cuadrado=8.83, grados de libertad=2 y valor $p=0.01$. Es decir, hay evidencia estadística de que el uso de cristaloides afecta el tiempo cuando se inician los vasopresores, es un punto de discusión ya que hay literatura que apoya el uso de fluidos temprano, pero cada vez hay más recomendaciones donde el inicio temprano o en conjunto de fluidos con vasopresores se asocia a mejores resultados y un retraso en el inicio del vasopresor se asocia con mayor de la mortalidad. (16,17, 55,56)

En relación con la comparación entre la distribución de individuos con respecto al volumen aplicado de cristaloides y el uso de antibióticos. Se observa que, cuando los pacientes no recibieron cristaloides, la aplicación de antibióticos tendía a suceder con mayor frecuencia dentro de la primera hora de atención. Por el contrario, si al paciente se le aplicaron cristaloides, entonces, se tardaba más en aplicarse los antibióticos con un valor chi cuadrado=5.91, grados de libertad=2 y valor $p=0.06$. Es decir, no hay evidencia estadística para asumir que el uso de cristaloides afecta, de alguna manera, el tiempo cuando se aplican los antibióticos, a pesar de no tener diferencia estadística la literatura si es clara, en cuanto a la relación entre el retraso en el inicio de antibiótico y aumento de la mortalidad. (5,28,29)

La distribución de individuos con respecto al tiempo de uso de vasopresores y el tiempo de uso de antibióticos evidencia que, si al paciente se aplican vasopresores en la primera hora de atención, es muy frecuente que también se le apliquen antibióticos durante la primera hora de atención con un valor chi cuadrado=22.76, grados de libertad=1 y valor $p=0.00$. Es decir, hay evidencia

estadística para asumir que el tiempo de uso de vasopresores está asociado con el tiempo de uso de antibióticos.

A nivel mundial, se han establecido protocolos de manejo una vez que el paciente con sepsis se reconoce. ^(13,14,15) Con respecto al uso de soluciones, hay debate en cuanto a la cantidad que se debe administrar y cuánto atrasar el inicio de vasopresores. Nuevos modelos recomiendan pruebas con bajos volúmenes de 250ml a 500ml, con una rápida reevaluación para determinar si un paciente es respondedor o no. Por ende, sí es claro que hay una asociación entre el tiempo de volumen y el inicio de vasopresores. Por otro lado, hay otras corrientes que recomiendan el uso concomitante de vasopresores desde que se reconoce a un paciente con choque séptico. ^(23,25,56,57)

A pesar de que no hay significancia estadística, se evidenció que, en varios casos en los que se administró cristaloides como medida de reanimación inicial, había atraso en el inicio de antibióticos y vasopresores. Como una teoría a esto, se puede asumir que lo anterior se debe a los tiempos de revaloración que pueden tener algunos pacientes, lo cual resulta en un retraso en el inicio de medidas de reanimación.

C. Limitaciones

Al finalizar octubre del 2022, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) fue víctima de un jaqueo que afectó sus sistemas de información, lo cual provocó la caída del sistema de registros médicos EDUS. En dicho sistema, se encontraba la información para realizar la base de datos y el análisis de pacientes, por tanto, se generó un subregistro por los meses cuando se mantuvo fuera de servicio.

Otra limitante es el subregistro de la información por parte de los médicos, ya que no en todos los pacientes se hace el registro de choque séptico, lo cual disminuye la captación de los casos en la base de datos. Propiamente, cuando se hacía la revisión de expedientes, había registros incompletos. Algunos datos como el peso del paciente y los datos del examen físico y de manejo no se encontraban registrados.

Dentro de las limitaciones, también se encuentra que, en el país, no hay protocolos de manejo del paciente con sepsis. Esto provoca que exista heterogeneidad en cuanto al diagnóstico y manejo de los pacientes. Al no existir protocolos institucionales, no se puede comparar si se cumplen o no las medidas de atención. Por lo anterior, se realizó la comparación con las guías internacionales de manejo de la sepsis.

V. CONCLUSIONES

Los pacientes con shock séptico tuvieron un perfil epidemiológico similar al que se encuentra en revisiones internacionales, fueron mayoritariamente hombres con una edad promedio de 57 años, donde los focos infecciosos principales fueron gastrointestinal, genitourinario y respiratorio.

Las variables clínicas presentaban subregistros y datos inconsistentes con respecto a la literatura. Dentro de los hallazgos encontrados, se confirma una vez más que la hiperlactatemia está presente en la mayoría de los casos al igual que el retraso en el llenado capilar.

Con respecto al uso de cristaloides, se utilizó en la mitad de los pacientes, con un volumen promedio que es inferior al recomendado por las guías de manejo, el cristaloides utilizado con mayor frecuencia fue la solución salina al 0,9%, lo cual es secundario a que no se cuenta con soluciones balanceadas a nivel institucional.

En el SEM HSJD el uso de antibióticos se inició forma tardía en más de la mitad de los pacientes, los tiempos de inicio de esta terapia están por encima de lo recomendado en las guías internacionales.

El fármaco empleado con mayor frecuencia fue cefotaxima. Este estudio no se extiende más allá como para determinar los perfiles de sensibilidad, pero sí contrasta con las recomendaciones brindadas por la literatura mundial.

Con el uso de vasopresores en el SEM HSJD, la mayoría de pacientes tenían un tiempo de inicio mayor al recomendado en las guías internacionales. La norepinefrina fue utilizada todos los casos y no fue posible determinar las dosis en mcg/kg/min, debido a que no hay registro del peso de los pacientes, lo cual deja en evidencia que la dosis administrada no era objetiva.

En la asociación de la administración de volumen con el inicio de vasopresores y antibióticos, se logra establecer que aquellos pacientes en los cuales se administran cristaloides, tienen un atraso en el inicio de vasopresores. Sin embargo, a pesar de que hay algunos casos donde se identifica esta relación con el inicio de antibióticos, dicha asociación no tenía significancia estadística.

La disposición final de los pacientes con shock séptico en el SEM del HSJD se dio en salón general en la mayoría de casos, un bajo porcentaje a la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad fue del 16,7%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marshall, J. Sepsis Definitions: A Work in Progress. Elsevier, Crit Care Clin; 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.004>
2. Scott, M. Defining and Diagnosing Sepsis. Elsevier, Emerg Med Clin Am; 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2016.08.002>
3. Gaieski, D.F., Edwards, J.M., Kallan, M.J., et al. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. Crit Care Med; 2013,41(5): 1167–74.
4. Worapratya P., & Wuthisuthimethawee, P. Septic shock in the ER: diagnostic and management challenges. Open Access Emerg Med; 2019,11:77-86. doi: 10.2147/OAEM.S166086.
5. Evans, L., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Critical Care Medicine; 2021, Volume 49-Issue 11: 1063-1143. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337
6. Solligård, E., Damås, J. SOFA criteria predict infection-related in-hospital mortality in ICU patients better than SIRS criteria and the qSOFA score. Evidence-based medicine; 2017, 22(6), 211. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2017-110727>
7. Gaieski, D.F., & Mikkelsen, M. Definition, classification, etiology, and pathophysiology of shock in adults. UpToDate, Waltham, MA; 2016.
8. Backer, D., Cecconi, M, Lipman, J., & Machado, F. Challenges in the management of septic shock: a narrative review. Springer, Intensive Care Med; 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05544-x>
9. Kaukonen, K.M., Bailey, M., Pilcher, D., Cooper, D.J., & Bellomo, R. Systemetic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. N Engl J Med; 2015, 372:1629–1638. doi:10.1056/NEJMoa1415236
10. Schmidt, G.A., Mandel, J., Parsons, P., Sexton, D., Hockberger, R., & Finlay, G. Evaluation and management of suspected sepsis and septic shock in adults. Uptodate Online; 2018, 1-29.

11. Cecconi, M., et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive care medicine*; 2015, 41(9), 1529–1537. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3850-x>
12. Hernández, M.A., et al. Terapia temprana dirigida por metas en sepsis: ¿Es momento para un nuevo algoritmo? *Acta Colomb. Cuid. Intensivo*; 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acci.2016.05.003>
13. ProCESS Investigators, Yealy, D.M., Kellum, J.A., et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*; 2014, 370:1683.
14. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake, S.L., et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*; 2014, 371:1496.
15. Osborn, T. Severe Sepsis and Septic Shock Trials (ProCESS, ARISE, PROMISE), What is Optimal Resuscitation. Elsevier, *Crit Care Clin*; 2017, 33, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.004>
16. Lee, S.J., Ramar, K., Park, J.G., et al. Increased fluid administration in the first three hours of sepsis resuscitation is associated with reduced mortality: a retrospective cohort study. *Chest*; 2014, 146(4): 908–915. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2702>
17. Leisman, D., Wie, B., Doerfler, M., et al. Association of fluid resuscitation initiation within 30 minutes of severe sepsis and septic shock recognition with reduced mortality and length of stay. *Ann Emerg Med*; 2016; 68:298–311.
18. Lane, D., et al. Association Between Early Intravenous Fluids Provided by Paramedics and Subsequent In-Hospital Mortality Among Patients with Sepsis. *JAMA*; 2018;1(8) doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.5845
19. Morley, P. Early Fluid Management in Sepsis: Yes. *Critical care medicine*; 2018, 46(2): 327–328. <https://doi.org/10.1097/CCM.000000000000288020>.
20. Rhodes, A., Evans, L., Alhazzani, W., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016. *Intensive care medicine*; 2017, 43(3), 304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>

21. Levy, M.M., Dellinger, R.P., Townsend, S.R., et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive care medicine*; 2010, 36(2): 222–231. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1738-3>
22. Levy, M., Rhodes, A., Phillips, G., et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Critical Care Medicine*; 2015, 43(1):3-12. doi:10.1097/CCM.0000000000000723
23. Marik, P.E., Byrne, L., Van Haren, F. Fluid resuscitation in sepsis: the great 30 mL per kg hoax. *Journal of thoracic disease*; 2020, 12(1):37–47. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.84>
24. Lewis, S.R., Pritchard, M.W., Evans, D.J., et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *The Cochrane database of systematic reviews*; 2018, 8(8)
25. Rochwerg, B., Alhazzani, W., Sindi, A., et al. Fluids in Sepsis and Septic Shock Group: Fluid resuscitation in sepsis: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*; 2014, 161:347–35
26. Sethi, M., Owyang, C.G., Meyers, C., et al. Choice of resuscitative fluids and mortality in emergency department patients with sepsis. *Am J Emerg Med*; 2018, 36:625.
27. Asfar, P., Schortgen, F., Boissrame, J., et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERS2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med*; 2017, 5:180.
28. Ferrer, R., Martin Loeches, I., Phillips, G., Osborn, T.M., Townsend, S., Dellinger, R.P., et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Critical care medicine*; 2014, 42(8): 749–1755. <https://doi.org/10.1097/CCM.000000000000033029>.
29. Seymour, C.W., Gesten, F., Prescott, H.C., et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med*; 2017, 376:2235–2244

30. Liu, V.X., Fielding Singh, V., Greene, J.D., et al: The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*; 2017, 196:856–863
31. Peltan, D., et al. ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. *Chest*; 2019, 155(5): 938-946. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.00832.
32. Abe, T., Kushimoto, S., Tokuda, Y., et al; JAAM FORECAST group: Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: A descriptive analysis of a prospective observational study. *Crit Care*; 2019, 23:360
33. Ko, B.S., Choi, S.H., Kang, G.H., et al. Korean Shock Society (KoSS) Investigators: Time to antibiotics and the outcome of patients with septic shock: A propensity score analysis. *Am J Med*; 2020, 133:485–491
34. Rothrock, S.G., Cassidy, D.D., Barneck, M., et al. Outcome of immediate versus early antibiotics in severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*; 2020, 76:427–441
35. IDSA Sepsis Task Force. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Position Statement: Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Clin Infect Dis*; 2018, 66:1631.
36. Amaral, A.C., Fowler, R., Pinto, R., et al. Patient and Organizational Factors Associated With Delays in Antimicrobial Therapy for Septic Shock. *Crit Care Med*; 2016, 44:2145.
37. Roberts, J.A., Abdul Aziz, M.H., Davis, J.S., et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*; 2016, 194:681.
38. Septimus, E.J., Coopersmith, C.M., Whittle, J., et al. Sepsis National Hospital Inpatient Quality Measure (SEP-1): Multistakeholder Work Group Recommendations for Appropriate Antibiotics for the Treatment of Sepsis. *Clin Infect Dis*; 2017, 65:1565.
39. Savage, R.D., Fowler, R.A., Rishu, A.H., et al. Pathogens and antimicrobial susceptibility profiles in critically ill patients with bloodstream infections: a descriptive study. *CMAJ Open*; 2016, 4: E569.

40. Safdar, N., Handelsman, J., & Maki, D.G. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*; 2004, 4:519.
41. Morelli, A., Ertmer, C., Rehberg, S., et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit Care*; 2008, 12: R143.
42. Gordon, A.C., Mason, A.J., Thirunavukkarasu, N., et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients with Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 2016, 316:509.
43. Lauzier, F., Lévy, B., Lamarre, P., & Lesur, O. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med*, 2006; 32:1782.
44. Liu, Z.M., Chen, J., Kou, Q., et al. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. *Intensive Care Med*; 2018, 44:1816.
45. Myburgh, J.A., Higgins, A., Jovanovska, A., et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*; 2008, 34:2226.
46. Avni, T., Lador, A., Lev, S., Leibovici, L., Paul, M., et al. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*; 2015, 10(8): e0129305. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129305>
47. Russell, J.A., Walley, K.R., Singer, J., et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *The New England Journal of Medicine*; 2008, 358(9): 877–887. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067373>
48. Gordon, A.C., Mason, A.J., Thirunavukkarasu, N., et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients with Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 2016, 316(5):509–518. doi:10.1001/jama.2016.10485
49. Nagendra, M., Russell, J.A., Walley, K.R., Brett, S.J., et al. Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive care medicine*; 2019, 45(6): 844–855. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05620-2>

50. McIntyre, W.F., Um, K.J., Alhazzani, W., et al. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone with Atrial Fibrillation in Patients with Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*; 2018, 319:1889.
51. Nagendran, M., Maruthappu, M., Gordon, A.C., & Gurusamy, K.S. Comparative safety and efficacy of vasopressors for mortality in septic shock: A network meta-analysis. *J Intensive Care Soc*; 2016, 17:136.
52. Nguyen, H.B., Lu, S., Possagnoli, I., & Stokes, P. Comparative Effectiveness of Second Vasoactive Agents in Septic Shock Refractory to Norepinephrine. *J Intensive Care Med*; 2017, 32:451.
53. Bai, X., Yu, W., Ji, W., Lin, Z., et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Critical care*; 2014, 18(5):532. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0532-y>
54. Li, Y., Li, H., & Zhang, D. Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Critical care*; 2020, 24(1): 488. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03204-x>
55. Permpikul, C., Tongyoo, S., Viarasilpa, T., Trainarongsakul, T., Chakorn, T., & Udompanturak, S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER). A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*; 2019,199(9):1097-105.
56. Colón Hidalgo, D., Patel, J., Masic, D., Park, D., & Rech, M.A. Delayed vasopressor initiation is associated with increased mortality in patients with septic shock. *J Crit Care*; 2020,55:145-8.
57. Ospina Tascón, G.A., Hernández, G., Álvarez, I., et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. *Crit Care*; 2020, 24(1):52.
58. Marik, P.E., Farkas, J.D., Spiegel, R., Weingart, S., Aberegg, S., & Beck Esmay, J. POINT: should the Surviving Sepsis Campaign guidelines be retired? Yes. *Chest*; 2019, 155(1), 12-14.