

USO OPORTUNO DE VASOPRESORES EN CHOQUE SÉPTICO

Fátima B Ortiz ^a, Jorge Luis Ranero ^b

^a Estudiante de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala. Electivo en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos del Adulto.

^b Internista-Intensivista. Jefe de Servicio Médico, Unidad de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos del Adulto. Hospital General de Enfermedades, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

INTRODUCCIÓN

El estado de choque séptico es una afección grave que ocurre en presencia de una posible infección con posterior fallo multiorgánico, corresponde a una de las primeras causas por las que pacientes son ingresados a la unidad de cuidado intensivo y ocurre con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada por ello es de vital importancia la temprana identificación, manejo guiado mediante metas y la acertada resolución, para ello se establece el oportuno uso de vasopresores como parte de la terapia.

PALABRAS CLAVE: Choque séptico, sepsis, vasopresores, norepinefrina

La sepsis corresponde a “una respuesta sistémica del huésped causando una disfunción orgánica secundaria a una infección documentada o no”¹ Para el año 2002 se crea la campaña para sobrevivir la sepsis por la Sociedad Americana de Medicina Crítica, la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos, y el Foro Internacional de Sepsis y se presentó en la reunión anual de la ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) en Barcelona en 2002 con la presentación del plan para desarrollar directrices y promover la “Declaración de Barcelona”. Manejado por un comité directivo formado por tres representantes de cada una de las tres sociedades para el 2003, para junio de ese mismo año se reúnen representantes de 11 sociedades internacionales convocados en el Reino Unido para establecer los lineamientos del manejo de choque séptico y sepsis severa, en marzo y abril de 2004 se publica la primera guía de medicina de cuidados críticos y medicina de cuidados intensivos. Con posteriores actualizaciones para los años 2012 y 2016.

La Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos y la Sociedad de Medicina Crítica junto con la campaña para sobrevivir la sepsis para el 2016- sepsis ³, define la sepsis como “una disfunción orgánica potencialmente mortal debido

a una respuesta desregulada del huésped a la infección”.¹

El choque séptico definido como “un subconjunto de la sepsis en el que las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas particularmente profundas aumentan sustancialmente la mortalidad”¹ La definición de sepsis ³ propone además criterios clínicos de diagnóstico para operacionalizar las nuevas definiciones.

Se definió además la hipotensión inducida por sepsis como “una presión arterial sistólica (PAS) < 100 mmHg o una presión arterial media (PAM) ≤ 65 mmHg”.¹ Y la hipoperfusión tisular inducida por sepsis como “hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria”²

Criterios para el diagnóstico de Sepsis ^{1,2}

Los pacientes con shock séptico pueden identificarse clínicamente mediante un requerimiento de vasopresor para mantener una presión arterial media de 65 mmHg o mayor y un nivel de lactato sérico mayor de 2 mmol/L (>18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia. Esta combinación se asocia con tasas de mortalidad hospitalaria superiores al 40%. Los pacientes adultos con sospecha de infección pueden ser rápidamente identificados como más propensos a tener malos resultados típicos de la sepsis. (sepsis³)

Parece ser que los datos siguientes corresponden a sepsis 2 del año 2002, favor que el autor lo rectifique o rtifique.

1. Variables generales: Fiebre ($>38,3^{\circ}\text{C}$) hipotermia, frecuencia cardíaca $>90/\text{min}$ o más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal según la edad, taquipnea, estado mental alterado, edema importante o equilibrio positivo de fluidos ($>20\text{ mL/kg}$ durante más de 24hrs) hiperglucemia (glucosa en plasma $>140\text{mg/dL}$) en ausencia de diabetes.

2. Variables inflamatorias: Leucocitosis ($> 12\ 000\ \mu\text{L}$) Leucopenia ($< 4\ 000\ \mu\text{L}$) recuento de glóbulos blancos normal con más del 10% de formas inmaduras, proteína C reactiva en plasma superior a dos desviaciones estándar por encima del valor normal, Procalcitonina en plasma superior a dos desviaciones estándar por encima del valor normal.

3. Variables hemodinámicas: Presión arterial sistólica (PAS) $< 90\text{ mmHg}$, PAM $\leq 70\text{ mmHg}$.

4. Variables de disfunción orgánica: Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$) oliguria aguda (diuresis $< 0,5\text{ml/kg/h}$ durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos) aumento de creatinina $> 0,5\text{mg/dL}$, anomalías en la coagulación (INR $> 1,5$. Ileo. ausencia de borborigmos, trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100\ 000\ \mu\text{L}$) hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma $> 4\text{mg/dL}$).

5. Variable de perfusión tisular: Hiperlactatemia (Lactato por encima de los límites máximos normales de laboratorio) a pesar de la reanimación con volumen adecuado y reducción en llenado capilar o moteado.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Para la identificación de la disfunción orgánica se recomienda el uso de la escala SOFA (evaluación secuencial de fallo orgánico, por sus siglas en inglés) con una puntuación basal de 0. Una puntuación de SOFA ≥ 2 refleja una de mortalidad global de un 10%. Entre las variables evaluadas se encuentran la respiración ($\text{SaO}_2/\text{FIO}_2$) coagulación (plaquetas) bilirrubina, ten-

sión arterial, estado de consciencia (escala de coma de Glasgow) y función renal (creatinina o flujo urinario).³ Sepsis³ introdujo una nueva herramienta para la identificación de forma rápida a los pacientes en riesgo de sepsis con una mayor probabilidad de muerte en el hospital, el Quick SOFA el cual se define como un "indicador que permite identificar a pacientes con sospecha de infección que corren un mayor riesgo de mal resultado fuera de la unidad de cuidados intensivos" para ello utiliza tres criterios, presión arterial baja (PAS $\leq 100\text{ mmHg}$) frecuencia respiratoria alta (≥ 22 respiraciones por minuto) o una alteración mental basado en la escala de coma de Glasgow < 15 . El Quick SOFA corresponde además un predictor de la estancia de más de tres días de un paciente no crítico⁴

MANEJO DE SEPSIS^{1,2,5}

Sepsis y choque séptico son emergencias médicas y se recomienda el tratamiento y resucitación de inicio rápido. Se ha establecido como objetivo que en las primeras tres horas se debe medir el nivel de lactato, extraer hemocultivos (antes del inicio de la administración de antibióticos de forma inmediata ya que la toma de estos no debe retrasar el inicio de los mismos) se recomienda la extracción de al menos dos hemocultivos (en frascos para cultivo de aerobios y anaerobios) con al menos uno recogido por vía percutánea y otro de cualquier acceso vascular (que se haya colocado recientemente < 48 horas) y la administración de 30ml/kg de cristaloides para la hipotensión o un lactato $>2\text{ mmol/l}$.

Para las posteriores 6 horas se deberán aplicar vasopresores (para la hipotensión que no responde a la reanimación inicial de fluidos) con el objeto de mantener una presión arterial media (PAM $\geq 65\text{ mmHg}$) en caso de persistir la hipotensión a pesar de la reanimación de volumen se deberá medir la PVC ($\geq 8\text{ mmHg}$) y la saturación venosa central ($\text{ScvO}_2 \geq 70\%$)

Para el manejo de la sepsis se recomienda iniciar con la reanimación protocolizada en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis, se debe iniciar tan pronto se identifique la hipoperfusión y durante las seis primeras horas deberá cumplirse los objetivos de la reanimación inicial los cuales incluyen:

1. PVC 8–12mm Hg 2. PAM \geq 65mm Hg 3. Diuresis \geq 0,5 mL/kg/hr 4. Saturación de oxígeno de la vena cava superior (ScvO₂) o saturación de oxígeno venosa mixta (SvO₂) 70 % o 65 %, respectivamente. La reanimación se deberá dirigir con el fin de normalizar el lactato en los pacientes que lo presenten elevado como un marcador de hipo perfusión tisular.

Posterior a ello se deberá realizar una detección de sepsis en pacientes que presenten un cuadro grave para la aplicación precoz del tratamiento. Como parte del diagnóstico se recomienda además de los hemocultivos el uso de estudios de imágenes para constatar el posible foco de infección. Uno de los principales objetivos del tratamiento es la administración de antibióticos intravenosos de amplio espectro dentro de la primera hora. Este tratamiento antiinfeccioso deberá incluir fármacos que han demostrado actividad contra los patógenos probables (bacterianos y/o fúngicos o víricos) que penetren en concentraciones adecuadas en los posibles focos de infección. Deberá evaluarse diariamente con objetivo de reducción del foco infeccioso. Se recomienda además el tratamiento empírico combinado para pacientes con patógenos difíciles de tratar y resistentes tales como el *Acinetobacter* y la *Pseudomonas*, para pacientes además con infecciones severas asociadas a insuficiencias respiratoria y la poli terapia de espectro extendido con betalactámicos y aminoglucósidos o fluroquinolonas para bacteriemia por *P. Aeuruginosa*. Para los pacientes con *Streptococcus Pneumoniae* se deberá administrar una combinación más compleja asociando betalactámicos y macrólidos. Los tratamientos combinados empíricos no deberán administrarse durante un periodo superior a 3-5 días y el ajuste al tratamiento deberá realizarse tan pronto como se conozca el perfil de sensibilidad. La duración normal del tratamiento es de 7-10 días. Se permiten periodos prolongados si el paciente presenta una respuesta clínica lenta, en presencia de focos de infección no drenados, bacteriemia con *S. Aureus*, las infecciones fúngicas y víricas o la deficiencia inmunitaria. Los agentes antimicrobianos no se deberán utilizar en pacientes con estados inflamatorios graves en los que se determina una causa no infecciosa.

ASISTENCIA HEMODINÁMICA

El gasto cardiaco corresponde al volumen de sangre expulsada (volumen sistólico, la canti-

dad de sangre que expulsa por cada ventrículo llamado también volumen de eyección) por cada ventrículo en un minuto (frecuencia cardiaca, la cantidad de ciclos cardiacos) por lo que son 5 litros aproximadamente por minuto. El gasto cardiaco se encuentra regulado por tres factores, la precarga (el grado de estiramiento de los ventrículos). Basados en la ley de Frank-Starling la cual indica que mientras más se estire un ventrículo al llenarse mayor será la fuerza de eyección) la contractibilidad (la fuerza con la que se contraen los ventrículos durante la eyección, depende de la precarga) y la post carga (la presión de las arterias que debe sobrepasar para realizar la eyección).

Durante el choque séptico se produce un deterioro en el flujo sanguíneo producido por un aumento en la permeabilidad capilar con pérdida de plasma, vasodilatación como respuesta inflamatoria, lo que provoca incapacidad en el cuerpo para mantener la irrigación sanguínea del tejido y mantener la demanda de oxígeno, lo cual brinda una explicación a la disminución de la presión arterial, arritmia y perfusión deficiente en los órganos, oliguria y alteración conductual. La campaña para la supervivencia de sepsis recomienda inicialmente el tratamiento con fluidos; para ello se emplea el uso de cristaloides como opción inicial en la reanimación con el objeto de recuperar el gasto cardiaco y con ello la elevación de presión arterial (PA= gasto cardiaco x resistencia vascular sistémica), evitar el uso de hidroxietilalmidón (coloide artificial que se obtiene del almidón utilizado como expansor artificial y coloidal del plasma) para la reanimación. Se recomienda el uso de albúmina cuando los pacientes requieran cantidades significativas de cristaloides.²

Los vasopresores corresponden a fármacos que aumentan la resistencia vascular sistémica. Se recomiendan al inicio para lograr un objetivo de presión arterial media (PAM) de \geq 65 mmHg. La norepinefrina es el vasopresor de primera elección, y la epinefrina añadida a la norepinefrina como posible sustituto cuando se necesita de otro agente para mantener una presión arterial adecuada. Se recomienda añadir 0.03 U/min de vasopresina a la terapia con norepinefrina, como intento para aumentar la PAM o disminuir la dosis de norepinefrina. La vasopresina a baja dosis no se recomienda como vasopresor inicial único y las dosis altas se deben reservar para tratamiento de rescate.

La dopamina como agente vasopresor alternativo en pacientes con riesgo bajo de taquiarritmias y bradicardia absoluta. No se recomienda el uso de fenilefrina excepto en los casos de uso de norepinefrina asociada a arritmias graves, gasto cardiaco alto y presión arterial continuamente baja, es un tratamiento de rescate. No se recomienda el uso de dopamina a baja dosis como protección renal.^{2,6}

El choque es un estado de falla cardiocirculatoria por una inadecuada perfusión tisular que produce un déficit de oxígeno y nutrientes en la célula y con ello la muerte celular. La respuesta cardiovascular a ésta hipovolemia constituye la disminución de la precarga y como mecanismo compensatorio aumenta la frecuencia cardiaca y se mantiene el gasto cardiaco temporalmente. El choque séptico está fuertemente relacionado con la rapidez con que se administre la antibiótica terapia y se maneje la hemodinámica (administración de líquidos y vasopresores para mantener una PAM >65 mmHg).

Es por ello que se establecen cinco razones de porqué del inicio temprano de los vasopresores (norepinefrina).

La duración y el grado de hipotensión están asociados con aumento de la mortalidad

Se ha evaluado el impacto de las variables hemodinámicas en las primeras seis horas y en las primeras 48 horas incluyendo dentro del manejo hemodinámico la reanimación con líquidos y la norepinefrina como vasopresor de primera línea con el objetivo planteado de alcanzar una PAM >65 mmHg concluyendo que la presión arterial diastólica corresponde a un factor pronóstico de mortalidad la cual disminuye cuando se restaura una presión arterial diastólica >50 mmHg con norepinefrina en las primeras 48 horas. La presión arterial diastólica se encuentra relacionada con el tono arterial, una baja PAD refleja vasoplegía global. Estos estudios apoyan que la disminución de la presión arterial por periodos prolongados se asocia a una mayor mortalidad, por lo cual se debe aplicar el uso temprano de norepinefrina en hipotensión grave.

El inicio tardío de vasopresores está asociada con aumento de la mortalidad

El inicio tardío de los vasopresores conduce a una hipotensión a causa del tono vascular disminuido, lo que no mejora con la infusión de fluidos. Los estudios han sugerido que el inicio de los vasopresores antes de una resucitación adecuada con líquidos puede conducir a una alteración micro circulatoria e Isquemia periférica. Se han demostrado mejores resultados al administrar norepinefrina en las dos horas siguiente a la identificación del choque séptico, los pacientes reciben menos líquido y la hipotensión es de corta duración. Por otra parte, se ha demostrado que por cada hora de retraso en la iniciación de la norepinefrina (dentro de las primeras seis horas), la tasa de mortalidad aumenta en un 5,3% Otro hallazgo importante de mencionar es que la administración temprana de norepinefrina puede dar lugar a una retirada temprana de la misma.

La administración temprana de noradrenalina también aumenta el gasto cardíaco por aumento de la precarga

La administración temprana de norepinefrina puede aumentar el retorno venoso sistémico, lo que resulta en un aumento de la presión auricular derecha y la precarga cardiaca, debido a una redistribución venosa de la sangre, aumenta la precarga y con ello el gasto cardiaco. Este efecto hemodinámico es importante en los pacientes con choque séptico, ya que el paciente como respuesta a la disminución de resistencias vasculares sistémicas (principal condición fisiopatológica del choque séptico) hace que el volumen circulante sea un "volumen intravascular inefectivo", condición que se revierte con la administración vigorosa de líquidos, favoreciendo así la fuga a tercer espacio y perpetuando el "volumen ineficaz o inefectivo".

La administración temprana de la noradrenalina en la hipotensión severa mejoran la microcirculación en los pacientes.

Se evaluó los efectos micro circulatorio de la administración temprana de norepinefrina en los pacientes con shock séptico e hipotensión grave a pesar de la resucitación inicial con líquido

Todos los pacientes tenían baja la presión arterial diastólica lo que sugiere un tono vascular disminuido (George et al) indicar la cita bibliográfica. La restauración de una PAM >65 mmHg con norepinefrina resultó en un aumento significativo de la SatO₂ lo que refleja la capacidad de los micro vasos para dilatar y/o para ser reclutados en respuesta al estímulo isquémico local. Lo que se traduce en que la corrección de la hipotensión con norepinefrina resulta en mejor oxigenación al tejido muscular y capacidad de reserva de la micro circulación.

La administración temprana de noradrenalina impide la sobrecarga de líquido

El modelo de choque endotóxico (Bai et al.) mostro que el uso temprano de la norepinefrina está asociada con la expansión de volumen que se traduce en una disminución de la cantidad de líquido infundido. Los pacientes que se le administra tempranamente la norepinefrina, reciben menos líquidos en las dos primeras horas.

CONCLUSIONES

Se define la sepsis como una “disfunción orgánica potencialmente mortal debido a una respuesta del huésped desregulada a la infección; y el choque séptico como un subconjunto de la sepsis en el que las anormalidades circulatorias, celulares y metabólicas profundas, aumentan la mortalidad. Dentro de los mecanismos para la evaluación inicial se encuentran la perfusión periférica, la diuresis, medición de lactato, saturación venosa central. La reanimación inicial consiste con la administración de fluidos guiada por parámetros dinámicos de respuesta, hasta normalizar el objetivo de perfusión. Una vez alcanzado el volumen

intravascular adecuado se debe iniciar el uso temprano de norepinefrina por 5 razones básicas: 1. La duración y el grado de hipotensión están asociados con aumento de la mortalidad, 2. El inicio tardío de vasopresores está asociada con aumento de la mortalidad, 3. La administración temprana de noradrenalina aumenta el gasto cardíaco por aumento de la precarga, 4. La administración temprana de la noradrenalina en la hipotensión severa mejoran la microcirculación y 5. La administración temprana de noradrenalina impide la sobrecarga de líquidos.

Referencias Bibliograficas:

1. Dellinger P, Levy M, Rhodes A, Djillali A, Gerlach H, Steven M, Sevransky J, et al. Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico, 2012. Revisado 20 de febrero 2017. (En Línea) Disponible en: <http://www.survivingsepsis.org/ SiteCollectionDocuments/Guidelines-Spanish.pdf>
2. Mervyn S, Clifford S. Deutschman, C, Warren S, Manu Si, Djilali A, Bauer M, et all. JAMA 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) Revisado 20 de febrero 2017. (En Línea) Disponible en: <http://sems.org/sites/default/files/archivos/Los-Nuevos-Criterios-De-Sepsis.pdf>
3. Seymour C, Liu V, Iwashyna T, Brunkhorst F, Rea T, Scherag A, Singer M, Escobar G, Angus D, et al. q SOFA. Revisado 20 de febrero 2017. (En Línea) Disponible en: <http://www.qsofa.org/>
4. Bruhn A, Pairumani R, Hernández G. Management of the septic shock patient. Revista medicina clínica CONDES 2011. Revisado 20 de febrero 2017. (En Línea) Disponible en: https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2011/3%20mayo/293-301-dr-bruhn-8.pdf
5. Rodríguez D. shock y uso de vasopresores. Universidad Nacional Experimental Rómulo Gallego. Venezuela 2014. Revisado 20 de febrero 2017. (En Línea) Disponible en: <https://es.sli-deshare.net/daniusarodriguez/shock-y-uso-de-vasopresores>
6. Vincent J, Jozwiak X, Monnet, Teboul J. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2016. Norepinephrine in Septic Shock: Five Reasons to initiate it early. Revisado 23 de marzo 2017.