

**Unidad de Cuidados Intensivos Polivalentes.
Hospital Universitario "Faustino Pérez".
Matanzas.**

**Guías de Práctica Clínica.
Paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis.**



Autores:

MSc. Dr. Alfredo Julián Sánchez Padrón.

MSc. Dr. Alfredo Jorge Sánchez Valdivia.

2011.

"Año 53 de la Revolución"

Guías de Práctica Clínica.

Paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis.

Autores.

Grupo de trabajo:

• Autores principales:

- MSc. Prof. Alfredo Julián Sánchez Padrón. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Auxiliar UCM-Mtzas. Especialista de 2^{do} Grado Medicina Intensiva/Emergencias. Especialista de 2^{do} Grado Medicina Interna. Miembro del Grupo Nacional de Medicina Intensiva/Emergencias.
- MSc. Dr. Alfredo Jorge Sánchez Valdivia. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Instructor UCM-Mtzas. Especialista 1^{er} Grado Medicina Intensiva/Emergencias. Especialista 1^{er} Grado Medicina Interna. Jefe del Grupo Provincial de Medicina Intensiva y Emergencias.

• Co-autores:

- MSc. Dr. Manuel Ernesto Somoza García. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Instructor UCM-Mtzas. Especialista 1^{er} Grado Medicina Intensiva/Emergencias. Especialista 1^{er} Grado Medicina Interna.
- DrC. Prof. Albadio Pérez Assef. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Titular UCM-Habana. Especialista 2^{do} Grado Medicina Intensiva/Emergencias. Especialista de 2^{do} Grado Medicina Interna. Jefe del Grupo Nacional de Medicina Intensiva y Emergencias.

• Colaboradores:

- MSc. Dra. Silvia González Cobo. Máster en Urgencias Médicas. Especialista 1^{er} Grado Medicina Interna. Diplomada en Cuidados Intensivos.
- MSc. Dra. Ada Prior García. Máster en Salud Pública. Especialista 2^{do} Grado Higiene y Epidemiología.
- MSc. Prof. Maricel G. Bello Vega. Máster en Ciencias de la Educación Superior. Profesor Auxiliar UCM-Mtzas. Especialista 2^{do} Grado Medicina Intensiva y 1^{er} Grado Medicina Interna.
- MSc. Dra. Cristina Maria Ruesca Dominguez. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Instructor UCM-Mtzas. Especialista 1^{er} Grado Cirugía. Aspirante a Investigador.

- MSc. Dr. Beraldo Mercader Rosell. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Instructor UCM-Mtzas. Especialista 1^{er} Grado Medicina Intensiva/Emergencias y Medicina General Integral.
- Dr. Antonio García González. Especialista 1^{er} Grado Obstetricia y Ginecología. Diplomado en Cuidados intensivos.
- Dr. Carlos López Guerra. Especialista 1^{er} Grado Nefrología. Diplomado en Cuidados intensivos.
- Lic. Enfermería Laudelino Fernández Medina. Especialista en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente UCM-Mtzas.
- Dr. Román Domínguez Dorta. Especialista 1^{er} Grado Medicina General Integral y Obstetricia y Ginecología.

Agradecimiento.

Al intentar agradecer a todas aquellas personas que de una u otra forma nos ayudaron a escribir estas Guías de Práctica Cínica, muchos nombres acuden a nuestras mentes, pues las Guías son el resultado del esfuerzo de un grupo de profesionales cuya tarea es enfrentar la enfermedad y la muerte.

Al luchar por la vida de una materna muchas veces lo hacemos por dos vidas y siempre por negar la posibilidad de un huérfano. El acto humano más bello no debe trocarse en dolor y sufrimiento.

A ellas y para ellas nuestras madres, es este modesto esfuerzo y nuestro eterno agradecimiento.

Dr. Alfredo Julián Sánchez Padrón.

Dr. Alfredo Jorge Sánchez Valdivia.

Prólogo.

En los últimos años ha existido un creciente interés entre los intensivistas de todo el mundo en unificar criterios sobre la atención de los más acuciantes problemas que debemos enfrentar en nuestra vida profesional para salvar a pacientes con afecciones graves. En esta era de la informática y la globalización, constituye un verdadero reto para el médico dedicado a la asistencia directa de enfermos graves, disponer del tiempo suficiente para revisar al menos una pequeña parte de la enorme avalancha de artículos, presentaciones de casos, conferencias de consenso y libros que diariamente se publican.

Es por eso que disponer de las llamadas **Guías de Práctica Clínica**, donde se resumen en un documento que permita una lectura rápida las mejores recomendaciones en el tratamiento de determinada enfermedad, es una necesidad de todo sistema de salud y una evidencia del desarrollo y madurez del mismo.

Un grupo de particular interés ha sido el tratamiento de pacientes obstétricas con peligro para su vida que cada vez ingresan con mayor frecuencia en las Salas de Cuidados Intensivos. Se considera que el propósito fundamental del cuidado de la mujer embarazada o puerpera ingresada en estas unidades es minimizar el riesgo de morbilidad y mortalidad asociados, tanto para la madre como para su hijo. En este sentido es importante para el equipo médico el conocimiento de las múltiples enfermedades que interfieren con las adaptaciones fisiológicas que ocurren durante la gestación o en el puerperio, así como la influencia que estas últimas pueden provocar en una enfermedad subyacente.

Han sido reconocidas las principales afecciones que por su gravedad pueden motivar el ingreso de las pacientes obstétricas en cuidados intensivos y que

fundamentalmente pueden agruparse en trastornos circulatorios, enfermedad hipertensiva y sepsis en sus diferentes etapas.

La sepsis ocasiona hasta 15% de las muertes maternas. Las causas más comunes diagnosticadas en cuidados intensivos incluyen aborto séptico, corioamnionitis, sepsis puerperal, tromboflebitis pélvica séptica, aunque también pueden existir causas no obstétricas como apendicitis, colecistitis, pielonefritis y neumonía o asociadas a procedimientos invasivos y quirúrgicos (incisión perineal o de la pared del abdomen, amniocentesis, ventilación mecánica, empleo de sondas y catéteres intravasculares). Las complicaciones de la sepsis en el embarazo y puerperio incluyen síndrome de fuga capilar pulmonar con insuficiencia respiratoria refractaria, coagulación intravascular diseminada y Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple.

Es importante destacar que la mortalidad materna es uno de los indicadores considerados importantes para medir el nivel socioeconómico y el estado de salud de la población en un país determinado, pero más que un dato estadístico, una muerte materna afecta dramáticamente la estabilidad familiar y de los diferentes factores de la comunidad que han tenido que ver con ella. Es por ello que, cuando el profesor Alfredo Julián Sánchez Padrón me solicitó que escribiera el prólogo al presente libro, recordé que durante veinte años de trabajo en mi Unidad de Cuidados Intensivos, perfilada en la última década a la atención de pacientes obstétricas graves, en innumerables ocasiones he debido enfrentar este tipo de enfermas, y durante años he sentido la necesidad de disponer de un documento actualizado de fácil manejo en la práctica diaria que me permitiera tomar decisiones científicamente avaladas para el tratamiento de este tipo de pacientes con sepsis grave o choque séptico, que siempre constituyen un reto incluso para los más avezados.

Estas **Guías de Práctica Clínica** presentan de manera condensada las mejores evidencias científicas en el tratamiento de mujeres embarazadas y puérperas gravemente enfermas por sepsis, estructurada para su aplicación en las Unidades de Atención al Grave del Sistema Nacional de Salud, de manera que puedan aplicarse escalonadamente un conjunto de acciones en las primeras seis horas, entre la séptima y vigésimo cuarta hora y finalmente, medidas posteriores encaminadas fundamentalmente al tratamiento de las complicaciones y a la evaluación de la respuesta a las acciones precedentes. Constituyen un documento de obligada referencia para intensivistas, obstetras, cirujanos, clínicos, licenciados en enfermería y todo el personal especializado que tenga la enorme responsabilidad de atender estas pacientes, y llena un importante vacío en la literatura nacional.

Por otra parte, si bien es cierto que en diferentes países desarrollados se han publicado Guías de Práctica Clínica dirigidas al tratamiento de la sepsis grave, el presente texto es único, por cuanto se emiten recomendaciones particulares para la paciente obstétrica.

Escrito por un grupo multidisciplinario de especialistas, fundamentalmente de la provincia de Matanzas, bajo la acertada dirección del Profesor Alfredo Julián Sánchez Padrón, quien durante años ha dedicado enormes esfuerzos en la atención de pacientes obstétricas graves y goza de un reconocido prestigio entre todos los intensivistas cubanos, que se fundamenta no sólo en su trabajo asistencial directo y diario, sino también en la formación de jóvenes especialistas con todo el rigor y la responsabilidad que ello conlleva, así como haber desarrollado una notable actividad investigativa sobre los aspectos particulares de la atención a embarazadas y puérperas en cuidados intensivos, su lectura será una experiencia inolvidable y enriquecedora. Al ser su ideal Ernest Hemingway, no Víctor Hugo, el lector no

perderá el tiempo en descripciones, citas bibliográficas y datos superfluos o para llenar cuartillas. Está lo necesario, la evidencia científica, y todos lo agradecemos.

Dr.C Albadio Pérez Assef

Doctor en Ciencias Médicas.

Profesor Titular UCM-Habana

Jefe del Grupo Nacional de Medicina Intensiva y Emergencias.

Índice.

Contenido.

Capítulo I. Aspectos generales / 12

A. Introducción. / 12

1) Antecedentes. / 12

2) Necesidad y justificación de las Guías. / 13

3) Problema científico. / 14

B. Control semántico. / 15

C. Objetivos. / 17

D. Bibliografía. / 18

Capítulo II. Metodología / 20

A. Diseño metodológico. / 20

1) Pacientes. / 20

2) Ámbito asistencial. / 20

3) Proceso asistencial. / 21

4) Diseño. / 22

a. Revisión sistemática de la literatura médica. / 23

b. Evaluación y síntesis de las evidencias y recomendaciones. / 25

c. Estudios previos. / 29

d. Confección de las Guías. / 30

e. Prueba piloto de las Guías. / 31

B. Aspectos éticos. / 33

C. Implementación. / 33

D. Costos potenciales, recursos y materiales humanos. /34

E. Financiación. / 34

F. Conflictos de intereses. / 34

G. Bibliografía. / 34

Capítulo III. Guías. Resucitación guiada por tiempo y objetivos. / 37

A. Indicaciones de ingreso en cuidados intensivos. / 37

B. Medidas para las seis primeras horas. / 37

- 1) Medidas generales. / 37
- 2) Eliminación y/o control precoz del foco séptico. / 40
- 3) Diagnóstico y muestras de cultivos. / 42
- 4) Inicio precoz del tratamiento antibiótico. / 44
- 5) Antibioticoterapia empírica. / 46
- 6) Actuación en la paciente obstétrica. / 54
- 7) Fluidoterapia. / 57
- 8) Drogas vasoactivas. / 67
- 9) Hipoxemia. / 75
- 10) Uso de componentes sanguíneos. / 84
- 11) Profilaxis de la trombosis venosa profunda. / 86
- 12) Esteroides. / 90
- 13) Corrección de los trastornos del equilibrio ácido - base. / 95

C. Medidas entre las 7 - 24 horas. / 96

- 1) Proteína C activada. / 96
- 2) Inmunoterapia pasiva. / 101
- 3) Glucemia. / 103
- 4) Protección gástrica. / 109

D. Medidas a partir de las 25 horas. / 112

- 1) Re-evaluación del tratamiento antibiótico. / 113
- 2) Neumonía. / 118
- 3) Oligoanuria. / 128
- 4) Coagulación. / 133
- 5) Factor de crecimiento de colonias de granulocitos/monocitos. / 138

E. Bibliografía. / 142

F. Anexos y tablas. / 167

Capítulo I. Aspectos generales.

A. Introducción.

1) Antecedentes.

La Organización Mundial de la Salud ¹ señala que la mortalidad materna es alta de modo inaceptable. Mil mujeres mueren cada día por complicaciones relacionadas al embarazo o parto para un total de 358,000 muertes alrededor del mundo en el año 2008. Casi todas estas muertes son de países en vías de desarrollo y la mayoría se pueden prevenir. La sepsis está entre las primeras causas de morbilidad materna.

Entre los años 1990 y 2008 el número de muertes maternas por 100000 nacidos vivos se reduce sólo un 2,3% y la declinación anual debe ser del 5,5% para alcanzar los objetivos de desarrollo del milenio (*Millennium Development Goals*) adoptados por la comunidad internacional en el año 2000 ¹.

De modo general, más del 1% de las mujeres embarazadas ingresan en las Salas de Cuidados Intensivos (UCI) lo que representa más del 3% de todos los ingresos en este tipo de unidades ².

El Grupo de Trabajo para la atención a la paciente obstétrica grave en Matanzas ha elaborado (2008) y actualizado (2011) para el Grupo Nacional de Medicina Intensiva y Emergencias y el Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba con el propósito de ayudar a alcanzar las metas de salud para el milenio y optimizar la atención del Programa de Atención Maternoinfantil, las siguientes Guías de Práctica Clínica (GPC) para su empleo en las Unidades de Atención al Grave tanto a nivel primario como secundario del Sistema Nacional de Salud. Estas Guías fueron sometidas a una prueba piloto en el año 2007 cuyo resultado autorizó su implantación y su valoración final será en el año 2012.

El objetivo de las Guías es proporcionar recomendaciones sobre intervenciones de terapéutica médica (farmacológica y no farmacológica) basadas en la mejor evidencia científica disponible, dirigidas al tratamiento de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis en las Unidades de Atención al Grave, lo que garantiza una atención progresiva y uniforme (por etapas) y permite homogeneizar y actualizar criterios terapéuticos y una vez publicadas ser referencia para la implementación de estos procesos asistenciales en el Sistema Nacional de Salud.

2) Necesidad y justificación de la aplicación de las Guías.

De las tres posibilidades que señala el modelo de McCarthy y Maine (1992) ³ para reducir las muertes maternas, los médicos que atienden a la paciente obstétrica en las Unidades de Atención al Grave pueden actuar en la que se refiere a reducir las probabilidades de morir entre las maternas que desarrollan una complicación, al considerar que la mayoría de las complicaciones obstétricas no se pueden predecir ni prevenir pero pueden ser tratadas una vez detectadas.

Las Guías de Práctica Clínica son una necesidad por:

1º. El aumento de la sepsis como causa de muerte materna directa en el país en el año 2010 ⁴.

2º. La ausencia de Guías para el tratamiento de la sepsis grave en embarazadas o púerperas en las Unidades de Atención al Grave y la existencia de múltiples publicaciones de desigual calidad.

3º. La importancia de un adecuado nivel de comunicación entre los profesionales implicados en la atención a la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis.

Y se justifican porque:

1º. La situación actual favorece alcanzar distintos resultados clínicos y un consumo desigual de recursos por la ausencia de criterios unánimes.

2º. Las GPC basadas en la mejor evidencia médica disponible benefician tanto a profesionales como a pacientes. A los médicos que participan en la atención directa y toma de decisiones frente al caso, porque les orienta en el mejor manejo terapéutico de esta condición y en una utilización adecuada de los recursos y a las pacientes porque se benefician de una atención homogénea y de calidad.

3º. Las Guías favorecen una adecuada coordinación entre los distintos profesionales (médicos generales integrales, intensivistas, obstetras, cirujanos, anestesiólogos y licenciados en enfermería) que serán los usuarios habituales; a los que se sumarían otros especialistas de ser necesario según el criterio de que la atención a la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis debe ser de un equipo multidisciplinario y no de un especialista y/o especialidad en particular.

4º. La elaboración y posterior actualización de las GPC permite presentar una síntesis de la mejor evidencia médica existente y recomendaciones que se adapten al entorno presente o futuro, al tener como referencia la actualidad internacional y ofrecer la posibilidad dinámica del cambio al surgir el recurso y/o información actualizada que lo permita.

5º. Desde el punto de vista de la producción científica establecen un marco teórico y material de consulta unificador de criterios de actuación.

6º. Las GPC pretenden ayudar a salvar la vida de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis.

3) Problema científico.

El problema se basa en responder la siguiente pregunta:

¿Qué características deben tener las Guías de Práctica Clínica dirigidas a la atención médica integral de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis que ingresa en las Unidades de Atención al Grave de nuestro país, con base científica, a la medida de nuestras necesidades reales y con proyección a un futuro inmediato?

B. Control semántico.

1. A través del tiempo han existido dificultades para usar una terminología común en cuanto a los diferentes estados por los que atraviesa un cuadro séptico. Se aceptan en este estudio los términos propuestos según los criterios acordados en la Conferencia de Consenso de 1991 ⁵ patrocinada por el *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine* y modificados en la Conferencia Internacional para la definición de la Sepsis del 2001 ⁶:

➤ Infección: fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria o presencia de microorganismos o invasión de un tejido huésped normalmente estéril, por la acción de esos organismos.

➤ Bacteriemia: a la presencia de bacterias viables en la sangre; la presencia de otros microorganismos se describe en forma similar ej. viremia, fungemia, etc.

➤ Sepsis: a la evidencia clínica sugerente de infección con signos de respuesta sistémica a la misma como:

- Taquipnea (frecuencia respiratoria igual o mayor a 20 /min o volumen minuto de 10 L/min o más si ventilación mecánica).

- Taquicardia (frecuencia cardíaca mayor de 90 /min).

- Hipertermia (temperatura central mayor de 38.4°C) e hipotermia (temperatura central menor de 35.6°C).

➤ Sepsis severa/Síndrome séptico: a la sepsis asociada con disfunción orgánica, evidencias de perfusión orgánica alterada y/o hipotensión arterial. Las anomalías en la perfusión se manifiestan por:

- Relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no superior a 280 (en ausencia de enfermedad pulmonar o cardiovascular).

- Acidosis Láctica.

- Oliguria (diuresis menor de 0.5 ml/kg de peso real al menos por una hora).

- Alteración aguda del estado mental.

➤ Choque séptico: A la presencia de sepsis severa con hipotensión y anomalías de la perfusión (como antes se definió) que no responden al aporte adecuado de volumen (si responde hay quien le llama choque séptico inicial), con necesidad de vasopresores con respuesta o no a los mismos (hay quien les llama choque séptico refractario a los no respondedores).

➤ Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): es la respuesta a una variedad de insultos que incluye la infección, pancreatitis, isquemia, trauma múltiple, daño tisular, daño orgánico mediado por complejos inmunes etc. El SRIS es manifestado (pero no limitado) por dos ó más de las siguientes condiciones:

- Temperatura mayor de 38°C (o menor de 36°C).

- Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos/min.

- Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones/min o PaCO_2 menor de 32 mmHg.

- Conteo de glóbulos blancos mayor de 12000 cel. /mm³, menor de 4000 cel. /mm³ o más de 10% de formas inmaduras.

Presentándose estos cambios de forma aguda en ausencia de otra causa conocida para estas anomalías.

2. Sepsis grave: término que incluye la sepsis severa y el choque séptico - según Angus ⁷ - y tiene la ventaja de enfocar el problema sepsis, como uno sólo desde el punto de vista evolutivo por etapas progresivas.
3. Sepsis o Infección puerperal: Es la que sigue al parto o al aborto. Se trata de una infección quirúrgica y puede tener lugar en la herida placentaria del parto normal pero también en una episiotomía, desgarro o cesárea ⁸.
4. Presión positiva al final de la espiración (*Peep*) alta: término que en este trabajo se refiere a un valor de $Peep \geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ en mujeres con gestación en curso y en puérperas $\geq 15 \text{ cmH}_2\text{O}$.
5. Población obstétrica: término que comprende a las mujeres con embarazo en curso y a las puérperas hasta 42 días después del parto.
6. Paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis: en este estudio son las pacientes obstétricas portadoras de sepsis severa o choque séptico con riesgo vital.
7. Muerte materna: se nombra así a la muerte de una mujer embarazada o dentro de los 42 días siguientes a la terminación del embarazo, sin relación con la duración o sitio del embarazo, por cualquier causa relacionada o agravada por el embarazo mismo o su atención, pero no por causas accidentales o incidentales ⁹.

C. Objetivos:

General.

- ❖ Ofrecer recomendaciones para optimizar el manejo de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis que ingresa en las Unidades de Atención al Grave del Sistema Nacional de Salud: departamentos de emergencias, unidades de cuidados intensivos de emergencia, hospitales maternos, salón de operaciones y recuperación, unidades de cuidados intensivos municipales y provinciales.

Específicos.

- ❖ Identificar las mejores evidencias disponibles en relación al tratamiento de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis en la literatura revisada.
- ❖ Establecer recomendaciones para el mejor manejo de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis con el fin de actualizar y homogeneizar los diferentes criterios terapéuticos existentes.

D. Bibliografía.

1. World Health Organization. Maternal mortality. Media centre. Fact sheet N°348. Geneva:WHO;2010. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/>
2. Germain S, Wyncoll D, Nelson-Piercy C. Management of the critically ill obstetric patient. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2006; 16: 125 - 133.
3. Romero M, Ramos S, Ábalos E. Modelos de análisis de la morbi-mortalidad materna. *Hoja Informativa OSS y R* 2010; Número 3: 8 p. Disponible en: http://www.ossyr.org.ar/hojas_informativas.html
4. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2010. La Habana (Cuba): Ministerio de Salud Pública; 2011.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al; for the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest* 1992; 101: 1644 - 1655.
6. Mitchell ML, Mitchell PF, Marshall CJ, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2011SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31(4): 1250 - 1256.

7. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303 - 1310.
8. Lynn YM. Tratamiento de la endometriometritis post-cesárea. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas de Norteamérica* 1988; 2: 477- 488.
9. Dirección Maternoinfantil del Ministerio de Salud Pública. Programa de reducción de la mortalidad materna en Cuba. La Habana (Cuba): Ministerio de Salud Pública; 2006.

Capítulo II. Metodología.

A. Diseño Metodológico.

1) Pacientes.

a. Grupo que se considera.

Esta GPC va dirigida a la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis que ingresa en las Unidades de Atención al Grave del Sistema Nacional de Salud.

b. Grupos no considerados.

- Pacientes obstétricas con sepsis no grave (infección o sepsis) ya definidas.
- Mujeres con sepsis severa o choque séptico no maternas o puérperas.

c. Aspectos clínicos que no están cubiertos.

- Las estrategias de prevención primaria y secundaria de la sepsis en la mujer embarazada.
- Los aspectos específicos relacionados al tratamiento de la sepsis urinaria, neurológica grave y a la nutrición de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis no se abordan en estas Guías.
- Los aspectos quirúrgicos del tratamiento de la sepsis grave no se encuentran dentro de la perspectiva de estas Guías.

2) Ámbito asistencial.

a. Las GPC cubren la asistencia de los profesionales de la atención primaria y secundaria especializados en el manejo de enfermos graves y en específico a la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis. Los principales usuarios son los médicos generales integrales, intensivistas, obstetras, cirujanos, anestesiólogos y enfermeros especializados que se encuentran en contacto directo y tomando decisiones para el cuidado de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis.

b. Las áreas de aplicación de las GPC son: departamentos de emergencia, unidades de cuidado intensivo de emergencia, hospitales de maternidad, salones de operaciones y recuperación, salas de terapia intensiva municipal y provincial.

c. Las GPC abarcan áreas que requieren la colaboración entre la atención primaria y hospitalaria del Sistema Nacional de Salud.

3) Proceso asistencial.

Las Guías consideran los siguientes aspectos del manejo clínico de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis.

a. Evaluación del riesgo de sepsis. A fin de identificar las pacientes que se benefician con mayor probabilidad de las intervenciones propuestas es importante tener en cuenta los factores que contribuyen al riesgo de sepsis en una mujer embarazada tales como:

- Factores de riesgo general de infección: estado nutricional, patología previa (sickleemia, diabetes mellitus, inmunocompromiso conocido, etc.), tratamiento esteroideo previo, anemia, vaginosis, amniocentesis, deficiente control prenatal, relaciones sexuales tardías, obesidad, nivel socioeconómico bajo, etc..

- Factores de riesgo relacionados con el parto: duración excesiva del trabajo de parto y parto, tactos vaginales múltiples o innecesarios, rotura prematura de membranas, monitorización fetal interna, corioamnionitis, etc.

- Factores de riesgo relacionados con el tipo y modo de intervención obstétrica: parto vaginal distócico (instrumentado o no), cesárea (tipo de indicación, duración del acto quirúrgico, pérdidas hemáticas, modo de extracción de la placenta), episiotomía, desgarros cervicales y/o vaginoperineales, etc.

Se consideran los factores de riesgo presentes para recomendar un umbral de intervenciones, y basados en su presentación en tiempo y severidad es el tipo de actuación médica y su prontitud.

b. Intervenciones. Las Guías examinan las acciones usadas para tratar a la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis y considera la actuación terapéutica médica en dos grupos: farmacológicas y no farmacológicas.

- Intervenciones farmacológicas. Son examinadas las siguientes:

- Intervenciones autorizadas en la actualidad para el tratamiento médico de la sepsis grave y sus complicaciones: fluidoterapia, antibioticoterapia, heparinoterapia, uso de componentes sanguíneos, antihistamínicos H₂, inhibidores de la bomba de protones, drogas vasoactivas, diuréticos de asa y esteroides.
- Intervenciones aún pendientes de evaluación final: proteína C activada, insulino terapia intensiva y convencional, inmunoglobulinas policlonales endovenosas y factor estimulador de colonias de granulocitos / macrófagos (*GM-CSF*).

La duración de la terapia es considerada en las intervenciones farmacológicas.

- Intervenciones no farmacológicas: oxigenoterapia, abordajes vasculares (arteriales y venosos), monitoreo hemodinámico invasivo, ventilación mecánica invasiva o no, métodos de depuración extrarenal: métodos intermitentes y continuos de hemofiltración (*CVVH*) y hemodiafiltración (*CVVHDF*).

4) Diseño.

Las Guías de Práctica Clínica fueron elaboradas según consideraciones reflejadas en el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 50)*¹, en el *National Institute for Clinical Excellence (NICE)*² y en el Manual Metodológico para la elaboración de Guías de Práctica Clínica³. El método de valoración de la evidencia y gradación de

la fuerza de las recomendaciones fue tomado del *GRADE Working Group* ⁴ y del sistema *SIGN* ¹ y la calidad de la misma fue evaluada por el Instrumento *AGREE* (versión I y II) ^{5,6}.

Estas Guías de Práctica Clínica son el producto de un trabajo prospectivo, longitudinal, de campo y no experimental y surgieron como conclusión de cinco tareas:

- a. Revisión sistemática de la literatura médica relacionada con la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis.
- b. Evaluación y síntesis de las evidencias y recomendaciones.
- c. Resultados de estudios locales previos ^{7, 8, 9, 10, 11, 12, 13}.
- d. Confección de las Guías basadas en la contrastación de toda la información disponible; revisión y actualización de las mismas.
- e. Prueba piloto de las Guías en un período de dos años (2006 y 2007).

- a. Revisión sistemática de la literatura médica para la elaboración de las Guías.

Basadas en una revisión sobre el tema realizada con el motor de búsqueda *Medline*, que incluyó los términos de búsqueda “*sepsis, puerperal sepsis, severe sepsis, septic shock y critically ill obstetric patient*” y empleó bases de datos desde enero de 1990 hasta diciembre del 2010. Hubo además pesquisas en la *Cochrane Library* [*Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)* y en el *Database of Abstracts and Reviews (DARE)*] utilizándose los mismos términos. Hubo también búsquedas con los términos “sepsis y paciente obstétrica” en la Biblioteca Virtual de Salud perteneciente a la Red Telemática de Salud en Cuba (Infomed). Además de una revisión manual de las listas de referencias obtenidas en los artículos de revisión identificados en las búsquedas y en los *abstracts* de los principales eventos

realizados por la *Critical Care Society* entre enero de 1990 y diciembre del 2010 así como en los eventos URGRAV celebrados hasta la fecha. Los *tables of contents* de las principales publicaciones de Medicina Intensiva y de otras revistas relacionadas pertenecientes al *National Institute of Health*, y otras procedentes de Cuba, Estados Unidos de América, Canadá, España y Reino Unido fueron revisadas y se citan a continuación: *Critical Care Medicine*, *Critical Care Clinics*, *Critical Care*, *Critical Care Nurse*, *Intensive Care Medicine*, *Chest*, *Thorax*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *New England Journal of Medicine*, *British Medical Journal*, *The Lancet*, *The Journal of the American Medical Association*, *The American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, *Current Obstetrics & Gynaecology*, *The American Journal of Emergency Medicine*, *Current Opinión in Critical Care*, *Clinics in Chest Medicine*, *Canadian Medical Association Journal*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *Advances in Sepsis*, *Kidney International*, *Medicina Intensiva*, *Revista Electrónica de Medicina Intensiva*, *Nefrología*, *Revista Cubana de Medicina*, *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias*, *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* revisadas en el período comprendido entre enero del 1990 y diciembre del 2010.

Las estrategias de búsquedas fueron definidas por un protocolo prospectivo. Se restringieron los pesquisajes a los idiomas español e inglés. Se realizaron al menos tres intentos para contactar al autor principal o responsable de la correspondencia por correo postal o correo electrónico, en caso de que el artículo seleccionado para su análisis no se presentara de forma íntegra o existiera alguna duda con respecto a algún detalle de la publicación. No fue necesaria la exclusión de algún artículo seleccionado por la causa antes expresada.

b. Evaluación y síntesis de las evidencias y recomendaciones.

Las evidencias que soportan estas Guías de Práctica Clínica están en otros trabajos locales ^{7, 8, 9, 10, 11, 12, 13} y son además el resultado de la revisión sistemática realizada en la literatura nacional e internacional, señalada en la bibliografía acotada en el conjunto o grupo de evidencias, según los criterios de inclusión y/o exclusión que se señalan adelante.

Criterios de inclusión y exclusión para los artículos que soportan las evidencias y recomendaciones.

Criterios de inclusión:

1. Artículos de Guías de Práctica Clínica resultado de reuniones de consenso de organizaciones internacionales sobre sepsis severa y choque séptico en la población general.
2. Artículos de ensayos controlados y aleatorizados, estudios transversales o meta-análisis sobre el tratamiento de la sepsis severa y choque séptico tanto en pacientes embarazadas o puérperas como en la población general.
3. Artículos de revisión sobre el tema en cuestión.
4. Los resultados de los ensayos clínicos publicados tanto en forma de artículos como en forma de *abstracts*.

Criterios de exclusión:

No se incluyeron artículos en otros idiomas que no fuesen español o inglés.

El método de valoración de la evidencia fue tomado por el Grupo de Trabajo del predefinido por el *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group* ⁴ que evalúa el tipo de evidencia establecida en el siguiente orden:

– Alto nivel de evidencia: procedente de estudios aleatorizados.

- Bajo nivel de evidencia: procedente de estudios observacionales.
- Muy bajo nivel de evidencia: procedente de cualquier otra evidencia.

El *GRADE Working Group* ⁴ señala que el nivel de evidencia puede aumentar o disminuir al considerar los siguientes elementos: diseño del estudio, calidad del estudio, grado de confiabilidad y seguridad (Anexo # 1); y como resultado del trabajo al respecto sugiere las siguientes definiciones de evaluación de la calidad de la evidencia para estudios humanos que son las usadas en la confección de estas Guías:

- Alto (A): Es muy improbable que investigaciones adicionales cambien la confianza en el efecto estimado.
- Moderado (M): Es probable que investigaciones adicionales tengan un importante impacto sobre la confianza en el estimado o efecto y pueda cambiar el estimado.
- Bajo (B): Es muy probable que investigaciones adicionales tengan un importante impacto en la confianza en el estimado del efecto y es probable que cambie el estimado.
- Muy Bajo (MB): Es muy incierto cualquier estimado del efecto.

Aparte de la calidad de la evidencia científica existen otros factores que pueden afectar la fuerza en mayor o menor grado con que se formula la recomendación. Para la gradación de la fuerza de las recomendaciones se optó por utilizar una combinación de los métodos señalados por el *GRADE Working Group* ⁴ (que incluyen la calidad de la evidencia, relación beneficios/riesgos, valores/preferencias y costos) y del sistema *SIGN* ¹ que utiliza el juicio razonado en el que se valoran los siguientes aspectos: cantidad, calidad y consistencia de la evidencia científica; generalización de los resultados; aplicabilidad e impacto clínico; según la metodología del Manual Metodológico de Elaboración de Guías de Práctica Clínica ³.

La gradación de la fuerza de las recomendaciones tomada del GRADE es sencilla y se consideran sólo dos categorías: recomendaciones fuertes y recomendaciones débiles. Según estos trabajos el nivel de recomendaciones puede ser:

- Fuerte (1): los efectos beneficiosos superan a los perjudiciales o viceversa que los daños superen a los beneficios. En el primer caso la recomendación es fuerte a favor. En el segundo es fuerte en contra.

- Débil (2): Las recomendaciones débiles también pueden ser a favor o en contra. Una recomendación es débil a favor cuando se concluye que los efectos beneficiosos de llevar a cabo la recomendación es probable que superen los perjudiciales aunque no es por completo seguro. En cambio es débil en contra cuando los efectos adversos es probable que superen a los beneficiosos.

La estructura resumida genera recomendaciones que van desde muy fuertes (relación de riesgo/beneficio inequívoco, evidencia de alta calidad, nivel 1A) al muy débil (relación riesgo/beneficio cuestionable, evidencia de baja calidad, nivel 2C). Las recomendaciones tienen un peso progresivamente mayor moviéndose desde un nivel de fuerza grado 2C a 1A.

Se aclara que de forma independiente a la calidad de la recomendación, los médicos usuarios de las GPC deben usar su juicio y considerar circunstancias locales e individuales de los pacientes, así como las valoraciones de los enfermos con toma de decisiones propias y definidas a cada individuo.

Se decidió valorar la fuerza de la recomendación no sólo a través de la propuesta del *GRADE Working Group*⁴ y el *SIGN*¹ sino también se consideró la opinión sobre el nivel de evidencia y fuerza de la recomendación del Grupo de Trabajo, se contrastaron las opiniones de existir discrepancias y se obtuvo una conclusión a través de la discusión, donde por votación de todos los participantes se alcanzaba

un consenso informal en el que la recomendación para ser incluida tenía que tener un 70% o más de votos a favor.

Los niveles de las recomendaciones valorados y aceptados por el Grupo de Trabajo en la confección de las Guías de Práctica Clínica se caracterizaron porque en las fuertes (1) los beneficios sobrepasaban los riesgos mientras que en las débiles (2) los beneficios y riesgos eran cercanos.

Las recomendaciones propuestas fueron las siguientes:

- 1A / Fuerte recomendación y evidencia de alta calidad. Basada en estudios aleatorizados controlados, meta-análisis o revisiones sistemáticas sin importantes limitaciones o evidencias de mucho peso provenientes de estudios observacionales. Se trata de una fuerte recomendación que puede ser aplicada a la mayor parte de pacientes en la mayoría de circunstancias sin reservas.
- 1B / Fuerte recomendación y evidencia de calidad moderada. Basada en estudios aleatorizados controlados, meta-análisis o revisiones sistemáticas con limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos indirectos o imprecisos) o evidencias excepcionalmente fuertes provenientes de estudios observacionales. Se trata de una fuerte recomendación que puede ser aplicada a la mayor parte de pacientes en la mayoría de circunstancias sin reservas.
- 1C / Fuerte recomendación y evidencia de calidad baja o muy baja. Basada en estudios observacionales o en series de casos. Se trata de una fuerte recomendación que puede ser cambiada si una evidencia de más calidad llega a estar disponible.
- 2A / Recomendación débil y evidencia de calidad alta. Basada en estudios aleatorizados controlados, meta-análisis o revisiones sistemáticas sin importantes limitaciones o evidencias de mucho peso provenientes de estudios observacionales.

Se trata de una débil recomendación que puede ser diferida en dependencia de las circunstancias del paciente o de valores sociales.

- 2B / Recomendación débil y evidencia de calidad moderada. Basada en estudios aleatorizados controlados, meta-análisis o revisiones sistemáticas con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos indirectos o imprecisos) o evidencias excepcionalmente fuertes provenientes de estudios observacionales. Se trata de una débil recomendación que puede ser diferida en dependencia de las circunstancias del paciente o de valores sociales.

- 2C / Recomendación débil y evidencia de calidad baja o muy baja. No hay certeza en los estimados de beneficios y riesgos y/o la relación entre beneficios y riesgos es cercana. Basada en estudios observacionales o en series de casos. Recomendaciones muy débiles y otras alternativas pueden ser igualmente razonables.

c. Estudios previos.

Estas GPC toman los resultados del estudio ¹¹ que fue realizado en pacientes obstétricas gravemente enferma por sepsis, que ingresaron en la Sala de Cuidados Intensivos polivalente del Hospital Clínico-Quirúrgico Docente “José Ramón López Tabrane” y del Hospital Universitario “Comandante Faustino Pérez” de Matanzas durante el período comprendido entre el 1^{ero} de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2002. También fueron considerados los resultados de otros estudios locales realizados en nuestro medio ^{7, 8, 9, 10, 12, 13} sobre temas afines a la paciente obstétrica gravemente enferma.

d. Confección de las Guías basadas en la contrastación de toda la información disponible, revisión y actualización de las mismas.

A los miembros del Grupo de Trabajo se les cursó un listado de preguntas clínicas (Anexo # 2) cuyas respuestas fueron discutidas en las reuniones para confeccionar el borrador de las GPC. Se realizaron contrastes entre las respuestas finales al listado de preguntas y los resultados de los estudios previos con los elementos obtenidos después de la revisión sistemática de la literatura médica, las opiniones del grupo de especialistas del Grupo de Trabajo y de los revisores externos (Anexo # 3) y como resultado surgió el borrador de las GPC.

La revisión de estas Guías de Práctica Clínica se realizó por el Grupo de Trabajo según lo establecido en los instrumentos *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) I y II*^{5, 6} y además fue sometida a una revisión externa independiente. El propósito de la revisión externa fue mejorar la calidad de las Guías y reunir opiniones sobre el borrador de las recomendaciones, y fue realizada a través del método de preguntas abiertas.

Se aplicó una variante de consulta al Grupo Revisor Externo (GRE) que consistió en:

- Envío del borrador de las GPC vía electrónica a cada uno de los revisores.
- Discusión e interrelación por correo electrónico dada la lejanía de cada uno de esos especialistas y la necesidad de consultar con ellos.

Se decidió la utilización de las tecnologías de la información y las comunicaciones por la diversa procedencia de los integrantes que hizo imposible una reunión formal. Todos los miembros del GRE tuvieron acceso al borrador de las Guías, a las diferentes opiniones y a la posibilidad de intercambiar con el resto del grupo por

igual vía, pues se pudo circular entre los participantes los criterios de unos y otros para llegar al consenso final.

A partir de su confección inicial (2007) las Guías de Práctica Clínica han sido presentadas en congresos internacionales y nacionales (XIII Congreso de la Sociedad Cubana de Obstetricia y Ginecología 2007 y V Congreso Internacional de Urgencias, Emergencias y Cuidados Intensivos 2009); así como provinciales (Jornada Provincial de Protocolización en el tratamiento a la materna grave 2006) y las opiniones vertidas se tuvieron en cuenta para su actualización.

En relación a la actualización de las Guías de Práctica Clínica, se planificó que fuesen revisadas y publicadas en el año 2008 y actualizadas cada tres años a partir de ese momento (2011) o con anterioridad de existir alguna nueva evidencia científica disponible.

e. Prueba piloto de las Guías.

Estas Guías de Práctica Clínica fueron aplicadas en los años 2006 y 2007 en el manejo de 19 pacientes obstétricas gravemente enferma por sepsis ingresadas en la Sala de Cuidados Intensivos del hospital "Faustino Pérez" en el período de tiempo señalado. Hubo otra embarazada séptica que resultó excluida por tener persistencia del foco infeccioso original por 36 horas antes del ingreso en Cuidados Intensivos por lo que no pudo aplicarse el protocolo.

Este estudio fue diseñado de tal forma que el objetivo primario de valoración fue la supervivencia en cuidados intensivos y el secundario la aparición de complicaciones propias a la terapéutica.

Se comparó el riesgo relativo, el riesgo absoluto y el número necesario de pacientes a tratar en estos dos años con los resultados obtenidos entre 1993 y 2002.

Con la aplicación de estas Guías de Práctica Clínica se logró en dos años (2006 – 2007) no tener muertes por sepsis severa en 12 embarazadas o puérperas (mortalidad 0%) siendo el valor histórico de 68 pacientes ingresadas con 3 fallecidas (4,4%); mientras que por choque séptico se trataron 7 pacientes con un solo fallecido (mortalidad 14,2%) y en el período de referencia (1993 – 2002) hubo 8 embarazadas o puérperas en choque séptico con 3 fallecidas (37,5%) (Anexo # 4 Tabla # 1).

El análisis estadístico (Anexo # 5) de la aplicación de las Guías de Práctica Clínica para la terapéutica de la sepsis severa o choque séptico en la embarazada o puérpera grave arrojó el siguiente resultado:

En los casos con choque séptico o de choque séptico asociado a sepsis severa no se logró demostrar asociación estadística pues el valor de Chi cuadrado es de 0,1841 (y tendría que ser mayor de 3,84) lo que no permite decir con una confianza del 95% que el mejor desenlace estuvo asociado con la aplicación de las Guías. Sin embargo hubo una reducción del riesgo absoluto (*ARR*) igual a 0,232 o lo que es lo mismo la aplicación de las Guías de Práctica Clínica a la embarazada o puérpera en choque séptico redujo el riesgo del evento indeseado en un 23,2 % v/s 2,6 % cuando se analizan en conjunto (choque séptico + sepsis severa). Además en este caso el número de pacientes necesarios a tratar para evitar un evento indeseado (muerte) *NNT* es igual a 5 mientras que en el análisis conjunto es de 38, lo que equivale a decir que habría que tratar con la terapéutica habitual a 38 pacientes para obtener un solo éxito, y en cambio usando las Guías en los casos con choque se evitaría una muerte cada 5 pacientes tratados con este método. En el grupo de sepsis severa el *Odds Ratio* no se puede calcular por existir una celda en cero.

Este resultado autorizó a continuar con el uso de las Guías en la práctica médica diaria con el fin de lograr una mayor muestra de estudio dada su potencial efectividad. No se reportaron reacciones adversas importantes con la aplicación de los medicamentos y procedimientos señalados en las Guías.

B. Aspectos éticos.

Las Guías propuestas y la investigación subsecuente se realizaron bajo los principios de la bioética personalista donde las pacientes obstétricas gravemente enferma por sepsis fueron siempre un fin y nunca un medio. La actuación médica estuvo relacionada con los cuatro principios bioéticos básicos: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. Los procedimientos invasivos descritos requirieron del consentimiento informado (Anexo # 6) de las pacientes y en caso de que las mismas no fuesen capaces físicamente del familiar más allegado o tutor legal. De no ser posible ninguna de las opciones citadas se tomó la decisión en forma colegiada por el colectivo médico de asistencia.

C. Implementación.

Las Guías en versión electrónica pueden ser publicadas a través de la Red Informática de Infomed y para facilitar su implementación es aconsejable la impresión en papel de algún tipo de herramienta de ayuda a la toma de decisiones para facilitar su aplicabilidad, sea en forma de una Selección de Recomendaciones Relevantes o de unas Guías de Referencias Rápidas y Algoritmos.

D. Costos potenciales, recursos materiales y humanos.

La implementación de estas Guías de Práctica Clínica requiere de recursos humanos y técnicos de alta calificación, y de toda una estructura administrativa y organizativa disponible en las unidades implicadas tanto a nivel primario como secundario del Sistema Nacional de Salud, y no implican recalificación de personal ni costo adicional alguno al aportado por el estado cubano.

E. Financiación.

Las Guías de Práctica Clínica se desarrollaron sin financiación externa, sólo con los recursos destinados a la educación para la salud y a la salud pública por el estado cubano.

F. Conflictos de intereses.

Los autores, colaboradores y revisores externos de las Guías han declarado la ausencia de conflictos de intereses.

G. Bibliografía.

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developer's handbook. Edinburgh (Scotland); 2008. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section9.html>
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE 2009. The guidelines manual. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009. Disponible en: www.nice.org.uk
3. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el

SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/01.

4. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328:1490

5. The AGREE collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. Manual de Formación 2003 Versión electrónica. [Consultado 5 de Junio 2006]. Disponible en: <http://www.agreecollaboration.org>

6. AGREE Next Steps Consortium 2009. El Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. Hamilton (Canadá): Universidad McMaster; 2009. Versión electrónica. [Consultado 10 de Febrero 2010]. Disponible en <http://www.guiasalud.es>

7. Sánchez Valdivia A. Morbimortalidad materna. Algunos aspectos clínicos y epidemiológicos. [Trabajo de Terminación de Residencia Medicina Interna]. Hospital Universitario "Faustino Pérez". Facultad de Ciencias Médicas de Matanzas. Universidad de La Habana; 2001

8. Sánchez Padrón A, Sánchez Valdivia A, Somoza García M, Bello Vega M. Uso de esteroides en la sepsis severa y choque séptico. *Rev Cub Med* 2003; 42 (6).

9. Sánchez Padrón A, Sánchez Valdivia A. Distrés respiratorio agudo en el embarazo. *Rev Cub Obstet Ginecol* 2006; 32 (1).

10. Sánchez Padrón A, Sánchez Valdivia A, Fernández Morín J. Distrés respiratorio agudo y embarazo: algunos aspectos de interés. *Rev Cub Obstet Ginecol* 2006; 32(3).

11. Sánchez Padrón A, Sánchez Valdivia A. Sepsis y Embarazo en Cuidados Intensivos (1993– 2002). Algunos aspectos terapéuticos. Trabajo premiado en la II

Jornada Provincial de Mortalidad Materna. I Coloquio Provincial de Medicina Intensiva. 2007 Oct. 22 - 23; Matanzas 2007.

12. Sánchez Padrón A; Sánchez Valdivia A; Bello Vega M. Enfermedad hipertensiva del embarazo en terapia intensiva. Rev. Cub Obstet Ginecol 2004; 30 (2).

13. Sánchez Valdivia A, Sánchez Padrón A. Marcadores humorales en la sepsis severa. Rev Cub Med 2006; 45 (4).

Capítulo III.

Guías de Práctica Clínica de la paciente gravemente enferma por sepsis.

La terapéutica de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis debe de ser individual, dinámica, guiada por objetivos y etapas progresivas (1A).

Resucitación guiada por tiempo y objetivos ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17.}

A. Indicaciones de ingreso en cuidados intensivos.

1. Persistencia de la severidad de la sepsis con o sin foco determinado a pesar de un tratamiento enérgico (1A).
2. Compromiso hemodinámico por sepsis responda o no al tratamiento con reposición de volumen (1A).
3. Necesidad de apoyo con aminas a cualquier dosis (1A).
4. Asociación al Daño pulmonar agudo / Síndrome de dificultad respiratoria aguda (Dpa/Sdra) (1A).
5. Asociación a trastornos de la coagulación (1A).
6. Disfunción/fallo renal agudo con o sin tratamiento depurador extrarenal (1A).
7. Disfunción/fallo de dos o más órganos (1A).
8. Siempre en el choque séptico (1A).

B. Medidas para las seis primeras horas (departamento de emergencias, unidad de cuidados intensivos de emergencias, hospital materno, salón de operaciones y recuperación, salas de terapia intensiva municipales y provinciales). (Anexo # 7).

1. Medidas Generales.

- a. Reposo en posición de 30° - 45° (si intubación endotraqueal y/o ventilación mecánica) o en decúbito supino si estado de choque, siempre según estado de la paciente (1A).

b. Vía oral suspendida hasta lograr estabilidad clínica de la paciente. Sonda nasogástrica determinada por estado de la paciente (1A).

c. Oxigenoterapia si la saturación por oxígeno de la hemoglobina medida por oximetría periférica (S_{HbO_2}) < 90% y/o existen elementos clínicos de edema pulmonar o existiera hipoxemia al estudio gasométrico (relación presión arterial de oxígeno [P_aO_2] entre fracción de oxígeno en aire inspirado [F_iO_2] o sea P_aO_2/F_iO_2 menor o igual a 300) entonces identificar a esta paciente como portadora de Daño pulmonar agudo/Síndrome de distrés respiratorio agudo (Dpa/Sdra) y diferenciarla con un seguimiento más estrecho y/o medidas específicas (1A).

d. Sonda vesical y diuresis horaria. Garantizar gasto urinario mayor de 0,5 ml/kg/h (sin diuréticos) (1A).

e. Anamnesis y examen físico orientado a su enfermedad (1A).

f. El tratamiento debe iniciarse en la ubicación original del enfermo mientras se prepara el traslado a la unidad correspondiente o a la realización de pruebas de imagen (1A). La administración de volumen, fármacos vasopresores y la canulación venosa periférica no deben demorarse (1A).

g. Accesos vasculares:

- Canulación de dos vías periféricas de grueso calibre para la extracción de análisis, hemocultivos y administración inmediata de líquidos y antibióticos de amplio espectro (1A).

- Realizar cateterización centro-venosa de preferencia abordaje de vena yugular profunda por cualquier vía, para aporte de fluidos y monitoreo de la presión venosa central (PVC) después de lo anterior de no existir riesgo vital inminente, de lo contrario proceder de inmediato (1A).

- Realizar cateterización arterial (radial o femoral) para monitorización invasiva de la tensión arterial si cuadro de choque en cuidados intensivos o quirófano (1A).
- No colocar de rutina catéter en arteria pulmonar (Swan - Ganz) para mediciones hemodinámicas en cuidados intensivos, su indicación es por discusión colegiada (1B).

Indicaciones del cateterismo arterial pulmonar en la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis (1A).

- Uso de dosis importantes de volumen sobre todo si fallo renal agudo.
- Inestabilidad hemodinámica severa con necesidad de uso de dopamina a dosis mayores de 15 ug/kg/min o noradrenalina a más de 0.15 ug/kg/min .
- Ventilación mecánica y altos niveles de presión positiva al final de la espiración.
- Síndrome de distrés respiratorio agudo.
- Sepsis asociada a preclampsia grave o eclampsia con hipertensión severa, edema pulmonar u oliguria persistente.
- Cardiopatía previa.

Contraindicaciones del cateterismo arterial pulmonar en la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis (1A).

- No hay contraindicaciones absolutas en realidad todas serán relativas.
- Coagulopatía, trombocitopenia o trombolisis previa (rara esta posibilidad).
- Válvula tricúspide protésica.
- Marcapaso endocárdico.
- Enfermedad vascular periférica severa.
- Hipertensión pulmonar primaria o secundaria.
- Personal no entrenado para la colocación y manejo del catéter en arteria pulmonar.

h. Evitar y/o tratar aquellas situaciones que impliquen incremento en las demandas tisulares de oxígeno: fiebre, taquiarritmia, dolor, ansiedad, respiración laboriosa, etc. (1A).

i. Se debe considerar siempre el factor de riesgo previo y la actuación médica seguida ante el mismo (1A).

j. Monitoreo continuo del electrocardiograma, pulsioximetría y signos vitales (frecuencia cardíaca y respiratoria, tensión arterial, temperatura, diuresis, presión venosa central); otros elementos de monitoreo (hemodinamia, presión intrabdominal, presión intracraneal, etc.) serán indicación del médico actuante (1A).

k. Realizar complementarios que soporten el accionar médico, se sugieren como mínimo inicial: hematócrito, hemoglobina, leucograma con diferencial, lámina periférica, conteo de plaquetas, tiempo de protombina, INR, tiempo parcial de tromboplastina, fibrinógeno, glucosa, creatinina, gasometría en sangre arterial y venosa mezclada o central, ionograma, ácido láctico (de ser posible). Así como los estudios imagenológicos que se requieran radiografías (tórax, abdomen simple); ultrasonido abdominal, tomografía computarizada y cualquier otro estudio que sea necesario para orientar u confirmar diagnóstico (1A).

2. Eliminación y/o control precoz del foco séptico ^{3, 4, 6, 11, 12, 13, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25.}

Evidencias.

➤ Se impone un diagnóstico anatómico específico de la infección (endometritis, peritonitis difusa, apendicitis, colangitis, etc.) y su remoción temprana con eliminación de ser posible por métodos quirúrgicos: incisión y drenaje de abscesos, debridamiento de tejidos no viables, resección de órganos, etc. valorando siempre la relación riesgo / beneficio (A).

- La paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis es esencialmente una paciente quirúrgica complicada; así vemos como de 76 embarazadas o puérperas con sepsis severa o choque que ingresaron entre los años 1993 y 2002 fueron intervenidas 75 (98,6%) y de las 304 maternas graves en general que ingresaron en las salas de terapia intensiva de los hospitales referidos (entre los años 1989 y 2000) 213(70%) eran portadoras de sepsis a cualquier nivel y 228 (75%) fueron intervenidas quirúrgicamente (M).
- La cesárea como forma de terminación del embarazo fue el factor de riesgo más frecuente en la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis (A). Se constató como antecedente en 66 puérperas (61,6%) de las 107 pacientes que ingresaron por sepsis puerperal entre los años 1989 y 2000 en las unidades referidas (M), y no es raro que tuviesen que acudir varias veces al quirófano. Los reportes internacionales se comportan de igual manera.
- La localización endometrial de la sepsis (endometritis/endomiometritis) estuvo presente en 69 (92%) de las 75 pacientes obstétricas gravemente enfermas con sepsis que fueron intervenidas quirúrgicamente en las salas de terapia intensiva referidas en el período del 1993 al 2002 (M); lo que señala la importancia del producto y/o sus membranas como fuente de localización de la sepsis (A).
- La localización no quirúrgica de la sepsis fue de menor incidencia (pulmonar 70 casos/32,8%, urinaria 8/3,7% y meníngea 3/1,4%) en el trabajo referido al período 1989-2000 en Matanzas (M). La literatura revisada ofrece resultados similares.

Recomendaciones.

- Seleccionar el método menos invasivo y más fisiológico (punción y drenaje percutáneo de un absceso vs cirugía, cirugía de mínimo acceso vs cirugía convencional, etc.) de permitirlo el estado de la paciente (1C).
- La paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis debe ser atendida por el obstetra de mayor experiencia en el equipo de guardia del hospital materno (1A) y después de lograr estabilidad clínica remitirla a la unidad de cuidados intensivos municipal o de referencia provincial previa coordinación con el Grupo de Atención a la Materna Grave (GAMG) (1A).
- De no ser posible su traslado el GAMG acudirá al escenario (1B) hasta lograr estabilidad clínica de la paciente y entonces trasladarla a la unidad de referencia provincial.
- El seguimiento posterior en la UCI se realiza por un equipo multidisciplinario integrado al menos por obstetra, cirujano e intensivista que será siempre el mismo en su evolución (1C).
- Proceder a la eliminación temprana del foco séptico de ser posible por el medio más radical siempre considerando la relación riesgo/beneficio para la paciente (1A).
- Valoración rigurosa y no demorada de la cesárea como forma de terminación del embarazo (1C).

3. Diagnóstico y muestras de cultivos ^{9, 12, 13, 14, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29.}

Evidencias.

- La realización de un extendido de la secreción o medio a cultivar con tinción de Gram (de ser posible técnicamente) puede ser de gran ayuda en la orientación terapéutica (A).

- El empleo de biomarcadores en la sepsis [procalcitonina, proteína C reactiva, interleucinas (*IL* - 1, 6, 8, 10), factor de necrosis tumoral alfa (*TNF-alfa*), etc.] como medio diagnóstico de sepsis severa tiene aún un papel no bien definido (B).
- Medios de diagnóstico rápido (reacción en cadena de la polimerasa, etc.) aún no están disponibles pero pudieran ser en un futuro cercano una rápida forma de identificación de bacterias así como de los principales determinantes de resistencia (M).
- Una rápida esterilización de la sangre puede ocurrir a las pocas horas después de la primera dosis de antibióticos por lo que obtener la muestra a cultivar antes del inicio de la terapéutica es esencial para poder identificar el germen causal (A).
- No se discute el valor de tomar muestras para cultivos de las distintas fuentes (sangre, orina, colecciones intra y extraperitoneales, secreciones respiratorias, etc.) antes del inicio de la antibioticoterapia a pesar de la negatividad frecuente de los mismos (A).

Recomendaciones.

- Tomar muestras de cualquier sitio que pueda ser foco de la sepsis (1A).
- De ser posible técnicamente tomar muestra para extendido de la secreción o medio a cultivar para coloración con técnica de Gram, lo que podrá servir como orientación terapéutica (1C).
- Tomar muestras de sangre periférica por venopunción percutánea (dos o más muestras) previo a la intervención quirúrgica y toma de muestras en el transoperatorio (1A).
- De no existir criterios quirúrgicos obtener muestras para hemocultivos con intervalos entre 10 y 30 minutos hasta tomar no menos de tres muestras (de no producir retraso importante al inicio de la antibioticoterapia), que no tienen que

coincidir con picos febriles y después iniciar tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro en la primera hora (1A).

➤ Si hace más de 48 horas que tiene insertado un catéter endovenoso central tomar muestras de sangre a través del mismo además de otra por venopunción percutánea (al menos una muestra de cada uno) (1A). Si coincide el germen aislado en ambos aumenta la posibilidad de que sea el causante de la sepsis (1A). Si sólo se aísla en la muestra del catéter la posibilidad de que esté contaminado y no sea la fuente de la sepsis se incrementa (1C); entonces debe cambiarse el mismo (1A) y el proceder con la antibioticoterapia se subordina a la evolución clínica del paciente (1C).

4. Inicio precoz del tratamiento antibiótico ^{6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30.}

Evidencias.

➤ La paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis tiene una serie de características (A) que la distinguen e impactan en la estrategia antibiótica como:

- Acentuada variación de la farmacocinética antibiótica (aumentado nivel de droga libre plasmática por hipoalbuminemia, volumen de distribución aumentado, etc.).

- Alta frecuencia de disfunción/fallo orgánico sobre todo pulmón, hígado y riñón.

- Alta prevalencia de disfunción inmune (inmunidad mediada por células).

- Predisposición a infección con gérmenes multiresistentes.

- Además la frecuente asociación a otras entidades (vaginosis previa, enfermedad hipertensiva del embarazo, etc.) y ser instrumentadas muchas veces de forma compleja y múltiple aumenta la predisposición a infectarse (A).

➤ Son varios los trabajos que apoyan el uso precoz de los antibióticos en el paciente séptico grave. Se advierte que cada hora de retraso de la antibioticoterapia durante

las primeras 6 horas de hipotensión arterial persistente, se asocia a un incremento en la mortalidad de 7,6% (rango 3,6% - 9,9%). Se señala un “*odds ratio*” para la mortalidad de 1,67 (95% de intervalo de confianza, 1,12 -2,48) si el retraso es de una hora, pero de continuar puede llegar a un valor máximo de 92,54 (95% de intervalo de confianza, 44,92 - 90,53) para retrasos de más de 36 horas desde el inicio de la hipotensión (A).

➤ La paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis no es ajena a esta realidad, al contrario en ocasiones la instrumentación - en ocasiones múltiple - a que es sometida asociada a otros factores (enfermedad de base, vaginosis previa, etc.) la convierte en terreno propicio para la instalación de la sepsis (A).

➤ Se debe usar una antibioticoterapia que aunque empírica se corresponda en el mayor grado con los posibles gérmenes causales, pues se demuestra un incremento de la mortalidad de 1,4 - 8 veces si los antibióticos iniciales son inadecuados (A).

Recomendaciones.

➤ Suministrar antibioticoterapia profiláctica previa a la instrumentación en los casos donde esta normado o si por las condiciones de la paciente hay un alto índice de posibilidad de sepsis (1A).

➤ La literatura revisada recomienda el inicio del tratamiento antibiótico en el paciente séptico grave (aplicable a la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis) del siguiente modo:

- En las tres primeras horas si el paciente es atendido en urgencias (1A).
- En la primera hora si es atendido en terapia intensiva y no procede de urgencias (1A).
- Siempre antes de la intervención quirúrgica (1A).

5. Antibioticoterapia empírica ^{4, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38.}

(Ver anexo # 8).

Evidencias:

➤ Se sugiere la elección de antibióticos de amplio espectro en el tratamiento empírico de la sepsis, lo que no significa que deban cubrirse todos los microorganismos posibles sino los probables en cada caso según los antecedentes y cuadro clínico (A).

➤ El uso de antibióticos múltiples es preferido en la terapia empírica. Los probables patógenos deben ser cubiertos al menos por 2 antimicrobianos con diferentes mecanismos bactericidas (A).

➤ En la sepsis severa o choque escoger los antibióticos que reúnan las siguientes condiciones (A) :

-Ser activos frente a los probables patógenos predominantes en un foco determinado.

-Ser bactericidas.

-Tener buena penetración tisular con óptimo nivel en el probable foco de sepsis.

-Tener un prolongado efecto postantibiótico.

-Tener menos posibilidades de efectos secundarios.

-Ser fáciles de administrar.

-No precisar monitorización de sus concentraciones plasmáticas.

➤ En las décadas de los 70's y 80's predominan los gérmenes Gram negativos y a partir de los 90's los Gram positivos, que llegan a sobrepasar a aquellos como agentes etiológicos de la sepsis grave en la población general (A). No obstante, el carácter polimicrobiano de la sepsis en la embarazada o puerpera grave es reconocido por muchos autores (A), y por ello se sugiere una terapéutica empírica

inicial con antibióticos de amplio espectro para bacterias aerobias y anaerobias tanto Gram negativas como Gram positivas (A).

- Los cultivos bacterianos rara vez están disponibles para guiar la selección inicial de antimicrobianos (A). Hasta más del 50% de los cultivos iniciales realizados son negativos en pacientes sépticos de una población general (B); y el porcentaje de hemocultivos iniciales positivos en la sepsis severa o choque séptico es del 30 - 50% (B) mientras que la severidad del cuadro no permite esperar (A).
- Los antibióticos elegidos deben iniciarse a las dosis máximas recomendadas (para alcanzar concentraciones plasmáticas óptimas) y continuarse con dosis adaptadas a la función renal (según aclaramiento de creatinina endógena) y/o hepática en casos de disfunción orgánica (A).
- Entre los años 1993 y 2002 en las salas de terapia intensiva de Matanzas la asociación antibiótica de una Cefalosporina de 3^{ra} generación + un Aminoglucósido + metronidazol fue usada en 56 (82,3%) embarazadas o puérperas con sepsis severa de un total de 68 pacientes; se asoció a una sobrevida del 96,4% (54 casos) y fallecieron 2 mujeres (3,5%) de las portadoras de sepsis severa (B). La combinación de ceftriaxona + amikacina + metronidazol fue empleada en 43 enfermas (63,2%) de las 68 gestantes o puérperas con sepsis severa sobrevivieron 41 pacientes (95,3%) y 2 mujeres (4,6%) fallecían (B). En los casos con choque séptico la muestra fue pequeña (8 pacientes) lo que no permitió llegar a conclusiones; aunque el predominio de la sobrevida no fue similar (57,1 % y 50 % respectivamente) las pacientes son más graves e influyeron otros factores.
- La paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis debe emplear la vía endovenosa para asegurar lo antes posible una elevada concentración plasmática y tisular de los antibióticos (A).

- En la gestación en curso se debe cuidar por la seguridad del feto más aún en el primer trimestre cuando la organogénesis es más importante (A).
- El éxito de la antibioticoterapia empírica depende de una serie de factores en los que se destacan la precocidad de su uso y la remoción temprana de la fuente séptica (A).
- La exposición reciente a antibióticos se asocia a una tórpida evolución relacionada al incremento de la resistencia bacteriana, por lo que el uso previo de los mismos es un elemento a considerar (A).

Recomendaciones.

Según los resultados de los estudios previos, la revisión de la literatura y el carácter polimicrobiano de la sepsis en la paciente obstétrica gravemente enferma, el Grupo de Trabajo recomienda el siguiente protocolo de antibióticos como primera línea terapéutica empírica:

- Primer esquema: “Antibioticoterapia inicial empírica” (1C).

Una Cefalosporina 3^{era} / 4^{ta} generación + Aminoglucósido + metronidazol.

- Forma de uso

Siempre por vía endovenosa.

- Dosis:

- Cefalosporinas de 3^{era} generación:

- Ceftriaxona: 1 - 2 g/ EV/ d. La infusión continua es superior al bolo endovenoso c/12h por sobrepasar este último la capacidad de unión a la proteína transportadora.

- Cefotaxima: 3 - 12 g/ EV/d.

- Si fallo renal ajustar dosis (Anexo # 9 Tabla # 2).

Estas fueron las Cefalosporinas iniciales desde el 1993 hasta el momento y su recomendación se basa en la experiencia local, aunque en la actualidad su empleo

debe condicionarse a la severidad clínica de la sepsis y considerar que la literatura al presente señala un incremento de la resistencia a la ceftriaxona por el abuso de su empleo, por lo que se sugiere de inicio valorar el uso de una Cefalosporina de 4ta generación como:

- Cefepime: 2 g/ EV/8 - 12 h.

- Si fallo renal ajustar dosis (Anexo # 9 Tabla # 2).

➤ Aminoglucósidos [si aclaramiento de creatinina ($Cl_{creat.}$) < 90 ml/min ajustar dosis].

1 – Aclaramiento de Creatinina:

$(140 - \text{Edad}) \times \text{peso ideal (kg)} / \text{creatinina sérica (mg/dl)} \times 72.$

Por ser mujer multiplicar por 0,85.

2 – Peso ideal:

♀: $45 + [0,91 (\text{altura en cm.} - 152,4)].$

3 – Obesidad: si peso actual $\geq 20\%$ del peso ideal o $> 30\%$ del índice de masa corporal (BMI) calcular el Cl_{creat} según fórmula:

$$Cl_{creat.} = \frac{(146 - \text{Edad}) \times [(0,287 \times \text{peso (kg)} + (9,74 \times \text{altura (m)})]}{60 \times \text{creatinina sérica (mg/dl).}$$

- Gentamicina:

- Es el aminoglucósido inicial.

- Dosis Múltiples: dosis carga de 2 mg/kg/EV y seguir con 1,7 mg/kg/EV cada 8 horas. Diluir en 50- 100 ml de solución salina y pasar en no menos de 30 minutos.

- Si fallo renal ajustar dosis (Anexo # 9 Tabla # 3).

- *Dosis única: 5,1 (7 si paciente crítico) mg/kg/EV/d.

- Si fallo renal ajustar dosis (Anexo # 9 Tabla # 4).

- Amikacina:

- Por considerarse un antibiótico estratégico se recomienda como segunda opción en sepsis por gérmenes susceptibles si resistencia a la gentamicina.

- Dosis Múltiples: 7,5 *mg/kg/EV* cada 12 *h*. Diluir en 50- 100 ml de solución salina y pasar en no menos de 30 minutos.

- Si fallo renal ajustar dosis (Anexo # 9 Tabla # 3).

- *Dosis única: 15 *mg/kg/EV/d*.

- Si fallo renal ajustar dosis (Anexo # 9 Tabla # 4).

*El embarazo en curso es una contraindicación para el uso de dosis única de Aminoglucósidos.

➤ Metronidazol: dosis de ataque de 15 *mg/kg/EV* y seguir con 7,5 *mg/kg/EV* cada 6 horas. No exceder 4 gramos en 24 horas.

- Si fallo renal ajustar dosis (Anexo # 9 Tabla # 2).

Si reacción secundaria a Penicilina o β - lactámico usar:

➤ Ciprofloxacina: 400 *mg/EV/12 h* (1200 *mg/24 horas*)* en no menos de 30 minutos.

*Dosis máxima citada en el tratamiento de infecciones graves por *Pseudomona aeruginosa*.

- Si fallo renal ajustar dosis (Anexo # 9 Tabla # 2).

➤ Evaluación posterior diaria de la efectividad de los antibióticos usados.

• Presentación.

➤ Cefalosporina 3^{era} o 4^{ta} generación:

- Ceftriaxona. Bulbo 1 gramo (polvo liofilizado).

- Cefotaxima. Bulbo 1 gramo (polvo liofilizado).

- Cefepime. Bulbo 1 gramo (polvo liofilizado).

➤ Aminoglucósidos:

- Gentamicina. Ampolletas de 10 *mg / 1 ml* y 80 *mg / 2 ml*.

- Amikacina. Bulbo 500 *mg* / 2 *ml*.

➤ Metronidazol. Bulbo 500 *mg* / 100 *ml*.

➤ Ciprofloxacina. Bulbo 200 *mg* / 100 *ml*

• Precauciones.

✓ Ceftriaxona.

• Categoría de riesgo en el embarazo B.

• Lactancia materna compatible.

• El tratamiento de más de 14 días, deshidratación, fallo renal y nutrición parenteral absoluta aumentan el riesgo de precipitación vesicular (seudocolelitiasis).

✓ Cefotaxima.

• Categoría de riesgo en el embarazo B.

• Lactancia materna compatible.

• Puede producir seudocolelitiasis por su alta excreción biliar.

• Hiperbilirrubinemia (por su fuerte unión a las proteínas plasmáticas puede desplazar a la bilirrubina)

✓ Cefepime.

- Categoría de riesgo en el embarazo B.

- Lactancia materna compatible.

- - Insuficiencia hepática, enfermedades hemorrágicas y colitis ulcerosa o enteritis regional evaluar riesgo / beneficio.

✓ Gentamicina.

- Categoría de riesgo en el embarazo C.

- Lactancia materna compatible.

- Estados de hipovolemia absoluta o relativa incrementan la nefrotoxicidad.

- Precaución en estados de debilidad muscular por riesgo de bloqueo neuromuscular.
- ✓ Amikacina (igual a la gentamicina).
- ✓ Metronidazol.
- Categoría de riesgo en el embarazo B. No administrar en el primer trimestre.
- Lactancia materna: evitar si es posible.
- El metronidazol se debe administrar con cuidado si antecedentes de enfermedad neurológica.
- El uso concomitante del metronidazol con anticoagulantes orales puede potenciar el efecto de estos últimos. Su asociación con cimetidina prolonga su vida media y al fenobarbital la reduce.
- ✓ Ciprofloxacina.
- Categoría de riesgo en el embarazo C.
- Lactancia materna: evitar si es posible.
- Si antecedentes de enfermedad neurológica usar con cuidado.
- Miastenia Gravis: puede agravarla.
- Si déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa puede producir hemólisis.
- Reacciones adversas.
 - Cefalosporinas 3^{era} o 4^{ta} generación:
 - Ceftriaxona: diarreas, enterocolitis que puede ser producida por toxinas de Clostridium difficile, prurito, rubor, neutropenia, eosinofilia, linfocitosis, elevación de las aminotransferasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina, seudocoliclitiasis, colecistopancreatitis, alteración del tiempo de protombina y del tiempo parcial de tromboplastina, nefritis intersticial reversible.

- Cefotaxima: diarreas, enterocolitis que puede ser producida por toxinas de *Clostridium difficile*, síndrome emético, prurito, rubor, cefalea, rash, prueba de Coombs positiva, neutropenia, eosinofilia, alteración del tiempo de protombina y del tiempo parcial de tromboplastina, alteración de las enzimas hepáticas, nefritis intersticial reversible.

- Cefepime: rash, Coombs positivo, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia, alteraciones del tiempo de protombina y del tiempo parcial de tromboplastina, alteraciones de las enzimas hepáticas, íctero por colestasis, diarreas, enterocolitis por *Clostridium difficile*.

➤ Aminoglucósidos.

- Gentamicina: nefrotoxicidad, ototoxicidad, afectación vestibular, fiebre, bloqueo neuromuscular, reacciones alérgicas, alteraciones de las enzimas hepáticas, manifestaciones emetiformes, ataxia.

- Amikacina: igual a las anteriores.

➤ Ciprofloxacina: rash, síndrome emetiforme, diarreas, vértigos, cefalea, visión borrosa, percepción alterada de los colores y luces, convulsiones, confusión, hipertensión endocraneana, hipo o hiperglucemia, prolongación del QT que puede conducir a una fibrilación ventricular o a una Torsades de Point por lo que se debe evitar asociar a drogas del mismo efecto.

➤ Metronidazol: náuseas, vómitos, diarreas, cefalea, sabor metálico, vértigos, orinas oscuras, ataxia, confusión, reducir dosis a la mitad si enfermedad hepática descompensada por incrementarse los efectos secundarios, convulsiones, se han reportado lesiones cerebelosas reversibles, meningitis aséptica.

6. Actuación en la gestante (consideraciones generales) ^{19, 20, 22, 24, 30, 33, 38.}

Evidencias:

- Los autores están de acuerdo en que es ético y humano salvar ambas vidas si el feto es viable, pero en situaciones de riesgo vital dar prioridad a la madre a pesar de un posible efecto deletéreo al feto es el criterio más aceptado (A).
- En la paciente embarazada crítica la resucitación es dirigida a la madre pues el bienestar fetal implica que la resucitación materna garantice una perfusión y oxigenación placentaria adecuada con corrección de la acidosis, o sea el feto es resucitado intraútero a través de la resucitación materna (A); es necesario además una correcta valoración de los efectos de las diferentes drogas y del momento del parto (A).
- Si el foco séptico se encuentra en el útero y/o producto gestacional valorar la interrupción del embarazo, por ser casi siempre la evolución fatal de persistir el mismo (A) y estar comprometida la vitalidad fetal de persistir la gravidez (A).
- Si la sepsis es de origen extrauterino la interrupción de la gestación no está generalmente indicada (M). Se recomienda la valoración diaria del bienestar fetal y de la repercusión sobre la hemodinamia materna (A). Pero si hay sepsis severa e hipotensión arterial y/o signos de hipoperfusión tisular o choque séptico, que comprometa la situación del binomio madre/producto, considerar la interrupción del embarazo pues el feto no soportará esta situación (A).
- En todas las circunstancias valorar la edad gestacional y materna al considerar el binomio madre/producto (A).

Recomendaciones.

- La conducta ante el embarazo se decide en discusión colegiada en condiciones normales de trabajo (1B); en situación de urgencia define el obstetra actuante (1C).

- Considerar la evacuación del útero si aborto séptico o productos de la concepción retenidos (1A). Actuar rápido después de una dosis inicial de antibióticos y estabilización de la paciente (1C).
- El parto es la conducta requerida si corioamnionitis con feto viable:
 - Valorar la vía vaginal si hemodinamia materna estable y parto inminente (1C).
 - El parto por cesárea después de la resucitación inicial mejora la sobrevida fetal y disminuye los riesgos maternos por la rápida remoción de la fuente séptica (1B).
- La histerectomía esta indicada si:
 - Hay evidencias de sepsis endometriale (1A).
 - Persiste deterioro clínico a pesar de antibioticoterapia y evacuación uterina (1A).
 - Existe perforación uterina (especialmente si lesión intestinal) (1A).
 - En casos de endometritis necrotizante por Clostridium (1A).
- La participación de los anejos en la sepsis puerperal es frecuente por lo que deben ser removidos (1A).
- Precaución con los antibióticos en el embarazo y lactancia.

Embarazo	Antibióticos	Nivel de riesgo.	Lactancia.
	Amoxicilina/Sulbactam	B.	Evitar.
	Ceftriaxona	B.	Compatible.
	Cefotaxima	B.	Compatible.
	Vancomicina	C.	No datos.
	Amikacina	C.	Compatible.
	Tobramicina	D.	Compatible
	Gentamicina	C.	Compatible.
	Azitromicina.	B.	Compatible.
	Claritromicina	C.	Evitar (Usar si b > R)
	Piperacilina/Tazobactam. Usar sólo si b > R.		
	Clindamicina.	B.	Compatible.
	Meropenem.	B.	No datos.
	Cefepime.	B.	Compatible
	Aztreonam.	B.	Compatible
	Ciprofloxacina	C.	Evitar.
	Levofloxacina	C.	Evitar.
	Metronidazol	B (No 1er Trimestre)	Evitar.
	Linezolid.	C.	No datos.

Legenda: R=riesgo. b=beneficio.

➤ Riesgo en el embarazo de los medicamentos mencionados en estas Guías.

• Categoría A. Los estudios controlados realizados en mujeres embarazadas no han demostrado un aumento del riesgo de anomalías fetales en ningún trimestre del embarazo. El medicamento puede prescribirse en cualquier trimestre del embarazo pues la posibilidad de daño fetal parece remota. El número de fármacos incluidos en esta categoría es muy bajo al no poder garantizar que no aparezcan efectos nocivos.

- Categoría B. Los estudios realizados en animales no han demostrado riesgo fetal, pero no hay estudios adecuados, ni bien controlados, en mujeres embarazadas; o bien los estudios en animales han mostrado un efecto adverso, pero los estudios realizados en mujeres embarazadas no han podido demostrar riesgo sobre el feto en ningún trimestre del embarazo. En este grupo se incluyen los fármacos sobre los que no existen evidencias de riesgo fetal. El uso de estos medicamentos se acepta, generalmente, durante el embarazo.

- Categoría C. Los estudios realizados en animales han demostrado efectos adversos en el feto, pero no hay estudios adecuados, ni bien controlados, en mujeres embarazadas, o bien no se han realizado estudios en animales, ni existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Estos medicamentos deben ser administrados sólo si el posible beneficio deseado justifica el riesgo potencial en el feto.

- Categoría D. Los estudios controlados y observacionales realizados en mujeres embarazadas han demostrado riesgo para el feto. Sin embargo, el beneficio de su uso en mujeres embarazadas puede aceptarse a pesar del riesgo. Por ejemplo, si la vida de la paciente está en riesgo o en enfermedades graves para las cuales los medicamentos más seguros no pueden usarse o son inefectivos.

- Categoría X. Los estudios controlados y observacionales realizados en animales o en mujeres embarazadas han demostrado una clara evidencia de anomalías o riesgo para el feto. El riesgo de la utilización del medicamento en la mujer embarazada sobrepasa claramente cualquier posible beneficio. El medicamento está contraindicado en la mujer que esta o que puede quedar embarazada.

7. Fluidoterapia ^{2, 3, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 22, 23, 24, 25, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55.}

Evidencias:

- Los más importantes objetivos a lograr en cualquier estado de colapso circulatorio son restablecer la perfusión tisular y el transporte de oxígeno (A).
- La resucitación guiada por tiempo y objetivos reduce la mortalidad del paciente de la población general con choque séptico (A). La paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis tiene sus particularidades, pero aún así es aplicable esta estrategia terapéutica (B).
- La gestante o puérpera tiene aumentada la volemia, si hay una enfermedad hipertensiva asociada hay contracción del espacio vascular aunque el agua corporal total está aumentada, con incremento del espacio intersticial por mala distribución en muchas oportunidades (A). El manejo del aporte de volumen debe ser exquisito y tener en cuenta el estado funcional de órganos diana como riñón y corazón sin dejar de considerar el estado vascular periférico, pues el tono vascular no es igual en la paciente sólo séptica que cuando se sobreañade una preclampsia grave - eclampsia (A).
- La presión oncótica plasmática muestra una reducción continua en la embarazada (aún más en el puerperio), que se acentúa al asociarse una preclampsia grave o eclampsia. El significado de esta situación en la relación presión coloidosmótica

plasmática / presión en cuña cuando la misma es de 4 *mmHg* o menos es un incremento del riesgo de edema pulmonar (A).

➤ En la fluidoterapia son 3 los elementos a considerar: tiempo, calidad y cantidad y el tiempo parece ser el factor crucial (A).

➤ Hasta el momento no se demuestra superioridad entre coloides y cristaloides (B). No obstante, se requiere de un mayor volumen de cristaloides para obtener el mismo resultado que con coloides, pues el volumen de distribución de los primeros es mayor lo que puede resultar en más edemas (A).

➤ El manejo de fluidos es muy particular de cada médico y/o paciente (B). La solución cristaloide preferida por el Grupo de Trabajo fue la solución salina fisiológica o cloro sodio 0,9% y dentro de los coloides la albúmina al 4 y 8% sin descartar el uso de la albúmina al 20% (M). El efecto expansor de esta última depende de la cantidad de líquidos que logre “extraer” del espacio intersticial al intravascular y como existe un importante trastorno de la permeabilidad vascular nunca conocemos qué volumen de líquido intersticial puede alcanzar el espacio intravascular y su efecto es impredecible, no obstante es usada (M). Al asociarla con cloro sodio 0,9% se logran soluciones con concentraciones de albúmina al 4 y 8% y se evita el uso significativo de soluciones salinas y la posibilidad de acidosis hiperclorémica y se mantiene el efecto expansor plasmático (M). Por la vasoplejia y el aumento de la permeabilidad capilar, la administración agresiva de líquidos continúa con frecuencia después de las primeras horas y se obtiene un balance hídrico muy positivo.

➤ La situación de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis que se encuentra hipervolémica y/o debuta con un Dpa/Sdra es distinta y cambia la

estrategia de reposición enérgica y temprana de volumen (M), y es probable que la consecución de un balance negativo sea el objetivo inicial en estos casos (B).

➤ Hay estudios que señalan que el manejo conservador de líquidos (tanto en la población general como obstétrica) que logra un balance hídrico negativo en pacientes con Dpa/Sdra mejora el pronóstico, reduce la mortalidad y el número de días con ventilación mecánica (M).

➤ La rápida resucitación con fluidos muchas veces revela una sepsis severa con hipovolemia en casos de aparente choque séptico (A).

➤ La mayoría de los autores están de acuerdo en que el aporte de albúmina parece ser beneficioso en presencia de hipoalbuminemia sérica ($< 20 \text{ g/L}$) (A). Se señala que por cada $2,5 \text{ g/L}$ de reducción de sus valores el riesgo de morir aumenta en un rango de 24 a 56% (M).

➤ El uso de almidones, dextrans y gelatinas se asocia a complicaciones renales, trastornos de la coagulación y reacciones anafilácticas (A).

➤ Las soluciones hipertónicas no se recomiendan en la resucitación de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis hasta el presente (B).

➤ El objetivo hemodinámico de la fluidoterapia en la sepsis grave es restablecer la perfusión tisular (no alcanzar un valor hemodinámico fijo predeterminado) y su temprana optimización se relaciona con menor disfunción orgánica (A).

➤ Si se optimizan las presiones de llenado ventricular el gasto cardiaco y por ende el transporte de oxígeno deben mejorar (A). Hay que tener en cuenta limitaciones reconocidas al uso de las presiones de llenado como indicadores de la volemia como: disfunción diastólica, adaptabilidad ventricular reducida, hipertensión pulmonar previa, elevada presión intrabdominal y elevada presión positiva al final de la espiración (A). No obstante, la medición de la presión venosa central sigue siendo

un parámetro hemodinámico muy empleado por ser posible su realización de forma rápida y en cualquier medio (A).

➤ Los valores de saturación por oxígeno de la hemoglobina en sangre venosa mezclada ($Hb_{vm}O_2$) y central ($Hb_{vc}O_2$) se aceptan como equivalentes; esta última tiene la ventaja de no necesitar cateterismo de la arteria pulmonar y es por tanto más asequible. Ellas dependen de las siguientes variables: gasto cardiaco, cifras de hemoglobina, consumo de oxígeno y presión arterial de oxígeno por lo que son un importante índice a monitorizar (A).

➤ Estudios de pacientes en choque indican que el valor de $Hb_{vm}O_2$ es entre un 5 y 7% más bajo que el de sangre venosa central, y ambos pueden usarse en el monitoreo de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis pues, aunque hayan diferencias en sus valores absolutos los cambios en ambos parámetros ocurren de forma paralela (M). Tener en cuenta que algunos autores señalan que en el choque séptico la $Hb_{vc}O_2$ puede desaturarse más que la $Hb_{vm}O_2$ (alrededor del 8%), a causa de una reducción en el flujo mesentérico y renal con aumento de la extracción de oxígeno (MB).

➤ La cifra de $Hb_{vm}O_2$ a obtener debe ser igual o mayor de 65% aunque algunos autores plantean valores superiores de 70 y aún 75% (M). Se aceptan valores de $Hb_{vc}O_2 \geq 70\%$ y todos serán índices de perfusión global (M).

➤ Un valor de $Hb_{vm}O_2$ o $Hb_{vc}O_2$ normal o alto no siempre indica una resucitación adecuada y debe ser valorado con cuidado en el contexto del cuadro clínico y hemodinámico de la paciente (A); pero si este valor permanece bajo hay que actuar con energía para incrementar el transporte de oxígeno a los tejidos y evitar la evolución a la forma citopática de la hipoxia que una vez establecida no mejora con el incremento del mismo (A).

➤ La elevación de lactato sérico es un importante marcador de afectación de la perfusión tisular incluso sin hipotensión arterial. En pacientes con sepsis grave la concentración sérica de lactato varía en proporción del déficit creciente de la oxigenación tisular y la reducción de la concentración de lactato indica restablecimiento del transporte del O₂ con la resucitación (A) y el no aclaramiento de lactato es un fuerte predictor independiente de mortalidad hospitalaria (B).

➤ No hay diferencias en mortalidad en pacientes con sepsis grave con el uso de protocolos que empleen el aclaramiento de lactato comparado con aquellos que usan la medición de Hb_{vc} O₂ como métodos de medición del metabolismo del oxígeno corporal (M).

➤ El aclaramiento de lactato se calcula según la siguiente fórmula (A):

$$C_L \text{ Lactato} = [(\text{lactato inicial} - \text{lactato tardío}) / \text{lactato inicial}] \times 100\%.$$

Lactato inicial es el medido en sangre al inicio de la resucitación y lactato tardío el medido en no menos de 2 horas después del inicio de la resucitación.

➤ La hipotensión arterial inducida por sepsis en una población general se define como una presión arterial sistólica $\leq 90 \text{ mmHg}$; o una presión arterial media $< 70 \text{ mmHg}$; o una disminución de la presión sistólica de 40 mmHg o más en adultos; o menos de 2 veces lo normal para la edad en relación a las cifras basales en ausencia de otras causas de hipotensión (A).

➤ Se consideran cifras de tensión arterial elevadas en el embarazo valores iguales o superiores a $140/90 \text{ mmHg}$ en reposo; o un incremento mayor de 30 mmHg de la tensión arterial sistólica y/o mayor de 15 mmHg de la tensión arterial diastólica con respecto a los valores previos al embarazo; así mismo si la tensión arterial media es $\geq 90 \text{ mmHg}$ en el primer y segundo trimestre y $\geq 95 \text{ mmHg}$ en el tercer trimestre o $> 20 \text{ mmHg}$ de la tensión arterial media basal (A).

Recomendaciones:

En la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis actuar según el siguiente protocolo:

➤ Alcanzar en cada paciente los objetivos clínicos y hemodinámicos de perfusión global (PG), perfusión regional (PR) y transporte de O₂ (TO₂) [Ver anexo # 10] con el tratamiento impuesto (fluidoterapia, aminas, hemoderivados y soporte ventilatorio):

- Tensión arterial media ≥ 65 mmHg (PG) (1A) :

- La tensión arterial media debe mantenerse entre 65 y 90 mmHg para garantizar una adecuada perfusión orgánica (1A).

- Recordar que la embarazada o puérpera que evoluciona normalmente suele tener cifras bajas de tensión arterial, a no ser que el embarazo se asocie a una preclampsia/eclampsia o a una hipertensión arterial crónica (1A).

- Considerar siempre la tensión arterial basal pues un valor de tensión arterial media aparentemente adecuado puede ser bajo de ser una paciente con hipertensión severa o no controlada (1A).

- Diuresis mayor o igual a 0.5 ml/Kg/h (sin diuréticos) (PG) (1A).

- Corrección de la distermia (gradiente térmico) y llene capilar adecuado (PG) (1A).

- Valores de Hb_{vm}O₂ $\geq 65\%$; se acepta una Hb_{vc}O₂ $\geq 70\%$ (PG) (1B).

- Lactato en sangre ≤ 18 mg/dL (2 mmol/L) o Aclaramiento de lactato $\geq 10\%$ (1A).

- Presión venosa central de 8 a 12 mmHg / 10 - 16 cmH₂O durante las primeras seis horas, luego mantener una PVC de 4 a 8 mmHg / 5 - 10 cmH₂O o una presión de oclusión de arteria pulmonar (presión en cuña o *wedge pressure*) de 8 - 12 mmHg (1A). Si la paciente se encuentra bajo ventilación mecánica o existen evidencias de aumento de la presión intraabdominal (si gestante considerar tamaño del útero) son

necesarios valores superiores de PVC en 3 - 4 *mmHg* / 4 - 5 *cm H₂O* o sea de 12 - 16 *mmHg* / 16 - 21 *cmH₂O* (PG) (1B).

- Una adecuada y temprana reposición de volumen es la piedra angular en la terapéutica de la sepsis grave; el empleo de vasopresores sin alcanzar apropiadas presiones de llenado cardiaco (indicado en situación de riesgo vital inminente) puede incrementar la tensión arterial media sin haber logrado una satisfactoria repleción vascular y facilitar los efectos adversos (1A).
- Mantener gasto cardiaco adecuado a las necesidades de cada paciente (PG y TO) hasta lograr estabilidad clínica (1A).
- El monitoreo cardiaco fetal continuo se recomienda como marcador de perfusión placentaria (PR) en toda embarazada con feto viable de más de 24 semanas de gestación que requiera de terapia vasopresora (1A).
- En la puérpera que no sangra mantener cifra de hematócrito ≥ 30 Vol. % en la fase aguda (primeras 6 horas) y después una hemoglobina entre 7 y 9 *g/dl* (hematócrito aproximado de 21 - 27 Vol. %) en ausencia de enfermedad coronaria, hemorragia o acidosis láctica (TO) (1B).
- Si embarazo en curso en la fase aguda mantener hematócrito en 30 Vol. % y después una hemoglobina entre 10 y 12 *g/dl* pero siempre valorar cifras basales previas, patología de base (anemia drepanocítica, insuficiencia renal, etc.) y complicaciones asociadas (1C).
- Evitar hipoxemia y tratarla con ventilación mecánica precoz (1A) y el uso de modalidades ventilatorias protectoras (TO) (1B).
- Evaluación de la perfusión regional: miocardio (alteraciones eléctricas, enzimas cardiacas [creatinfosfoquinasa fracción - MB, troponina I, etc.], ecocardiografía); hígado (ictericia, enzimas hepáticas, deshidrogenasa láctica, bilirrubina, estado de la

coagulación por defecto de síntesis de factores, hipoalbuminemia); riñón (oliguria, elevación de urea y creatinina en sangre); intestino (íleo, sangrado digestivo) y neurológico (conciencia) (1A).

➤ Una vez evacuado el producto si sepsis severa o estado de choque persistente (hipotensión arterial y/o signos de hipoperfusión periférica) y/o ácido láctico $\geq 4 \text{ mmol/l}$ / 36 mg/dl o aclaramiento de lactato $\leq 10 \%$ actuar según el siguiente protocolo:

a. No retrasar el comienzo de la resucitación con líquidos para colocar catéter venoso central iniciar su aporte en el lugar original por venas periféricas (1A).

b. Iniciar la resucitación con $500 - 1000 \text{ ml}$ de Cloro Sodio $0,9\%$ y alternar con Albúmina Humana 4 u 8% de $300 - 500 \text{ ml}$ cada 30 minutos (Dosis: $20 - 30 \text{ ml/kg}$ en la primera hora) o sea alrededor de 1500 a 2000 ml en la primera hora y después de $500 - 1000 \text{ ml}$ por hora hasta una dosis límite total de 40 ml/kg (si el estado del paciente lo permite) o una dosis inferior que alcance los objetivos propuestos (1A).

c. Límites de seguridad: aparición de signos clínicos de edema pulmonar y/o obtener valores de presión venosa central de $10 - 12 \text{ mmHg}$ / $13 - 16 \text{ cmH}_2\text{O}$) y de ser necesario hasta 14 mmHg / $19 \text{ cm H}_2\text{O}$) (1B).

d. Si después de un aporte total de 40 ml/kg de volumen no se obtienen los objetivos programados y se mantiene baja la presión venosa central (descartar sangrado activo), o es normal, o hay elevación de las presiones de llenado ventricular sin mejoría de la perfusión tisular y la paciente continúa hipotensa considerar desfallecimiento miocárdico; entonces reducir el ritmo de aporte de fluidos y dar el necesario para lograr la euvolemia (1C) y tener presente el uso de aminas presoras, inopresoras o inotrópicas según el caso (1A).

e. Estas dosis de carga son independientes del posterior aporte hídrico. Más tarde se mantiene la administración de volumen de modo individual en una proporción de 2/3 cristaloides y 1/3 de coloides de ser posible según la situación particular de cada paciente (1B).

f. En situaciones particulares como embarazo en curso, insuficiencia cardíaca, preclampsia grave/eclampsia, fallo renal agudo y dpa/sdra individualizar la fluidoterapia pues quizás sea más adecuado un aporte conservador de líquidos, siempre guiándonos por los signos clínicos/ hemodinámicos de perfusión global y regional (1C).

g. Si el paciente no responde a la resucitación con líquidos pensar en disfunción miocárdica, insuficiencia suprarrenal, neumotórax a tensión, taponamiento cardíaco, etc. (1A).

h. La resucitación con líquidos debe iniciarse de inmediato en todos los casos independientemente de la ubicación del enfermo (1A).

i. Si no existe la posibilidad de dosificar ácido láctico podemos guiarnos por el déficit de bases como medida equivalente (1B); así mismo la presencia de acidosis o acidemia metabólica con anión indeterminado ("GAP") elevado lo sugiere en ausencia de otras causas (1C).

➤ Características de las soluciones empleadas en nuestro medio.

✓ Solución salina fisiológica o cloro sodio al 0,9 %.

- Presentación:

Cloruro de sodio al 0,9 %. Frascos de 500 y 1000 *ml*.

- Reacciones adversas:

Serán raras. Podrá producir en altas dosis hipernatremia, hipervolemia, acidosis metabólica (hiperclorémica).

- Precauciones:

- Categoría de riesgo en el embarazo A.
- Tener cuidado en toda situación de retención de líquidos: insuficiencia renal, cardiaca, hepática, preclampsia grave o eclampsia, edema pulmonar no cardiogénico.

- Contraindicaciones.

- Serán relativas y determinadas por la situación funcional de órganos como corazón, riñón, hígado y el grado de retención de líquidos intravascular.

✓ Albúmina humana 20%.

- Presentación.

Albúmina humana al 10 y 20%. Frascos de 50 *ml*.

- Dosis. Rango medio: 0,5 a 1 *g/kg/d* que equivale a 2 - 4 *ml/kg/d*. No administrar más de 6 *g/kg/d*.

- Reacciones adversas. Reacciones por hipersensibilidad.

- Precauciones.

- Categoría de riesgo en el embarazo C.
- Si insuficiencia renal o hepática ajustar dosis.
- Aportar con cuidado en pacientes con baja reserva cardiaca o sin déficit de albúmina.
- Por tratarse de un hemoderivado existe el riesgo con su uso de transmisión de infecciones por agentes biológicos como: sida, hepatitis viral, sífilis, citomegalovirus, Creutzfeldt-Jacob, etc.

- Contraindicaciones.

Antecedentes de reacción por hipersensibilidad al producto, estados congestivos severos, asistolias.

8. Drogas vasoactivas ^{4, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 21, 23, 24, 25, 38, 40, 41, 42, 50, 51, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70.}

Evidencias:

- Por debajo de ciertos valores de presión arterial media la autorregulación en determinados lechos vasculares puede perderse y la perfusión llegar a ser dependiente de modo lineal a la presión (A).
- La dopamina aumenta la presión arterial media y el gasto cardiaco por incremento primario del volumen sistólico y frecuencia cardiaca (inopresor); su efecto inotrópico es indirecto a través de la liberación de catecolaminas de sus depósitos miocárdicos y su efecto presor es más débil que el de la norepinefrina. La norepinefrina tiene un efecto presor mayor que el de la dopamina y aumenta la presión arterial media por su acción vasoconstrictora primaria (vasopresor) y su acción inotrópica ocurre por estimulación directa de los β receptores adrenérgicos miocárdicos. La norepinefrina es más potente para revertir la hipotensión que la dopamina (A), pero esta última es más útil si hay compromiso cardiaco aunque es más taquicardizante y arritmogénica (A); además se ha señalado que la dopamina puede tener un significativo efecto inmunosupresor a través de la supresión de la producción de prolactina por el hipotálamo (M). La dobutamina es una droga β_1 y β_2 agonista y tanto la dopamina como la dobutamina son agentes inotrópicos positivos de elección en el apoyo a corto plazo de la insuficiencia cardiaca (A).
- Entre los años 1993 y 2002 en las salas de terapia intensiva de referencia provincial para la paciente obstétrica gravemente enferma en Matanzas ingresaron 68 pacientes por sepsis severa y se usó aminas en 43 (63,2%), sólo dopamina en 33 (76,7%), sólo dobutamina en 3 (6,9%) y asociadas en 7 (16,2%); sobrevivieron 41/43 pacientes (95,3%) y fallecieron 2/43 (4,6%). Siempre fueron usadas asociadas

en situación de choque (8 casos) y entonces la mortalidad fue del 50%. La norepinefrina fue usada en sólo un caso considerado como terminal (B).

➤ Al presente se recomienda el uso de norepinefrina y dopamina como drogas de primera línea en el tratamiento de la sepsis grave (M) previo aporte de volumen (A), y en algunos casos sin esperar a finalizar el mismo se indican aminas de forma simultánea, aún cuando presiones adecuadas de llenado del corazón no hayan sido alcanzadas si hay peligro inminente para la vida cuidando siempre de lograr al final una adecuada repleción del espacio vascular (A). Cuando esto ocurre se intenta la reducción y quizás suspensión del uso de las aminas de forma simultánea con la infusión de líquidos lo más rápido posible (A).

➤ Si después de cierta dosis de amina (la dosis para valorar la acción de la dopamina es de $15 \mu\text{cg/kg/min}$ y la norepinefrina de $0,25 \mu\text{cg/kg/min}$), no mejoran la tensión arterial ni los índices de perfusión global o regional entonces añadir la otra (M). Si a pesar de ello no mejoran las condiciones hemodinámicas considerar la existencia de un choque refractario (A).

➤ La epinefrina, vasopresina y fenilefrina no deben usarse como aminas iniciales en el choque séptico (M).

➤ Si después de cierta dosis/tiempo no mejora la saturación por oxígeno de la hemoglobina en sangre venosa mezclada y/o central, el hematócrito es normal y hay elementos clínicos de sospecha de depresión miocárdica realizar ecocardiografía y si trastornos de contractilidad miocárdica usar dobutamina siempre asociada al vasopresor (A). De no disponer de ecocardiografía los elementos clínicos (presión venosa central alta, signos de edema pulmonar e hipoperfusión periférica, etc.) pueden soportar esta recomendación (M).

- Tener presente que estos pacientes pueden tener la presión venosa central alta y ser mal interpretados como hipervolémicos y ser en realidad consecuencia de la disfunción miocárdica (A).
- Por otra parte, muchos de los pacientes sépticos tienen un estado hipovolémico subyacente (hipovolemia relativa) y una aparente presión arterial normal pero con significativa hipoperfusión tisular, que se refleja por baja $Hb_{vm}O_2$ o $Hb_{vc}O_2$ con alto nivel de lactato y/o reducción de su aclaramiento; y si entonces se usa dobutamina por su β efecto se produce más vasodilatación periférica en una paciente con un tono vasomotor ya comprometido por la sepsis, se incrementa el conflicto continente / contenido con mayor hipovolemia (relativa), y no aumento o mayor reducción del gasto cardiaco por caída de la precarga (A). De no identificarse la hipovolemia relativa existente e insistir en mayores dosis de aminas aumenta el riesgo de efectos secundarios por las mismas (A).
- Lo cierto es, que después de usar dobutamina la presión venosa central (expresión de la volemia) cae con frecuencia y se requiere del aporte de volumen (A). Por tanto el aporte de dobutamina en el paciente con sepsis grave debe hacerse con adecuada presión arterial media y después de proporcionar volumen y vasopresores, pues su uso en pacientes con hipotensión persistente y taquicardia multifactorial entre otras razones por hipovolemia puede provocar efectos deletéreos (A).
- Es muy difícil mantener viable un embarazo en situación de hipotensión arterial y/o hipoperfusión tisular persistente y disfunción multiorgánica, como puede verse en la sepsis severa mantenida o choque séptico (A).
- No es recomendable mantener un transporte de oxígeno en valores supranormales pues esta estrategia puede ser dañina (A).

- Los niveles de vasopresina están elevados en fases tempranas de la sepsis para luego caer (A). Su deficiencia es común en fases tardías del choque séptico “déficit relativo de vasopresina” (A) por lo que su uso puede ser efectivo en el choque persistente (B).
- La vasopresina se usa - por algunos autores - como terapia suplementaria al tratamiento vasopresor en el choque séptico y se reserva para cuando no se alcanza una adecuada estabilización hemodinámica con el tratamiento convencional (MB).
- La vasopresina no debe usarse como agente único en lugar de las aminas presoras sino asociada a ellas y nunca a dosis altas [> 0,04 unidades (ud)/min], pues puede disminuir el gasto cardiaco cuando la función ventricular está comprometida por sepsis o disfunción ventricular previa; el mecanismo probable es el incremento de la resistencia a la eyección ventricular por vasoconstricción secundaria a la activación de los receptores AVPr1a que puede además comprometer el flujo esplácnico (A). Su efecto es catecolamina independiente (A).
- El Terlipressin (triglicil - lisina -vasopresina) no es una buena opción por su liberación lenta y vida media prolongada (A).
- La epinefrina tiene potente acción vasopresora e inotrópica y no se emplea como primera opción pues puede generar importante taquicardia, isquemia tisular y disturbios metabólicos que se expresan por hipoperfusión esplácnica con hiperlactacidemia (M). Su empleo genera dudas, unos autores la sugieren como primer agente alternativo en el choque séptico cuando hay pobre respuesta de la presión arterial a la norepinefrina o a la dopamina (B) mientras otros la consideran la última opción (MB).
- La fenilefrina (α 1 agonista) con poco o ningún efecto inotrópico tiende a causar bradicardia (activación del reflejo vagal) y por ello es útil en caso de severa

taquicardia o taquiarritmia. Su uso reduce el volumen sistólico y por tanto el gasto cardiaco con tendencia a producir importantes complicaciones isquémicas (A), pero asociada a bajas dosis de dopamina o dobutamina, incrementa la presión arterial media y el índice cardiaco sin cambios en la frecuencia cardiaca (M).

➤ El isoproterenol no es una buena opción por producir incremento del consumo de oxígeno y arritmias en el tratamiento del choque séptico (A).

➤ El apoyo con aminas (dopamina o noradrenalina) asociado al aporte previo del volumen adecuado en la sepsis severa mejora la disfunción orgánica y reduce la posibilidad de evolucionar al choque al mejorar la perfusión tisular, cosa no aceptada por todos (MB). En definitiva la sepsis severa es una fase evolutiva previa de un proceso progresivo al choque de continuar su evolución (A).

➤ Otros agentes inotrópicos como los inhibidores de la fosfodiesterasa: levosimendan, milrinona o enoximone con efectos teóricos muy adecuados para esta situación (inotropismo positivo, acción vaso y broncodilatadora e inhibición de la agregación plaquetaria y producción de citoquinas) no han demostrado una acción superior a la dobutamina aunque son necesarios estudios más amplios (B).

Recomendaciones:

➤ Criterios para la indicación de aminas en la sepsis severa y choque séptico:

- En la sepsis severa con evidencias de hipoperfusión tisular y/o disfunción orgánica progresiva e hipotensión arterial (sin estar en choque), usar primero volumen y si no responde o responde mal a su infusión emplear aminas presoras (2C).

- En la sepsis severa o choque con depresión cardiaca (1A).

- En la sepsis severa o choque si ventilación mecánica con uso de altas presiones ventilatorias y/o desarrollo de importantes presiones intratorácicas (1A).

- Y siempre en el choque séptico (1A).
- La selección de la amina se basa en la valoración individual de las necesidades del paciente, el efecto cardiovascular que se espera del agente vasoactivo basado en la distribución del receptor y en la experiencia del médico (1B).
- Algoritmo de aminas (Anexo # 11).
- Amina inicial: Norepinefrina o Dopamina (1B).
- Forma de uso: siempre por vía endovenosa.
- Dosis: según respuesta (1A); usar siempre la menor dosis posible (1A).
- No esperar al ingreso en cuidados intensivos para administrar las aminas (1C).
- Rangos habituales aceptados:
 - ✓ Norepinefrina: 0,01 - 3,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (dosis/valorar: 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).
 - Efecto mixto (α y β): 0,01 - 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
 - α efecto: > 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
 - Rango promedio: 0,2 - 1,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; valor máximo de 3,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
 - ✓ Dopamina: 1 - 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (dosis/valorar: 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).
 - Efecto dopaminérgico: 1 - 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
 - β efecto: 2,5 - 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
 - α efecto: > 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
- Regla de las 3 aminas:
 - Usar de inicio dopamina o norepinefrina (1B).
 - Hay insuficientes datos para definir objetivos seguros para tratar el choque séptico después de la resucitación inicial, pero los sugeridos son confiables y aceptados por la mayoría de autores (1B).
 - Si después de cierta dosis de la amina inicial (dosis/valorar) no se alcanzan los objetivos propuestos entonces se añade y/o sustituye por la otra (1C).

- Si después de cierta dosis/tiempo no mejora la $Hb_{vm}O_2$ ($< 65\%$) o la $Hb_{vc}O_2$ ($< 70\%$), con adecuada o elevada presión venosa central y hematócrito adecuado y hay elementos clínicos de sospecha de depresión miocárdica, realizar ecocardiografía y si trastornos de contractilidad miocárdica usar :
 - ✓ Dobutamina. Rango promedio: 1 - 15 $\mu g/kg/min$ (valor máximo 20 $\mu g/kg/min$) (1B).
 - Acción β efectora siempre.
- Si no existe la posibilidad de realizar ecocardiografía, ni mediciones de gases en sangre y el aporte de volumen ha sido clínicamente adecuado, con valores normales o elevados de presión venosa central con hematócrito adecuado, y el paciente persiste con hipotensión arterial e hipoperfusión periférica que se valoran como elementos clínicos de depresión miocárdica; asociar no obstante un agente inotrópico al vasopresor o vasopresores usados (dobutamina + norepinefrina y/o dopamina) hasta obtener los objetivos señalados; a estas alturas es adecuado el monitoreo hemodinámico invasivo a través de un catéter en arteria pulmonar (1C).
- El gasto cardiaco a lograr es individual de cada paciente. El gasto adecuado se evalúa por los elementos clínicos, hemodinámicos e imagenológicos. En fase hiperdinámica lo habitual es que sea alto o normal, de ser bajo descartar otra causa (hipovolemia, miocarditis, aumento de la presión intratorácica media, etc.) y tratarla (1B). En fase tardía del choque su valor debe ser normal (1B).
- No pretender alcanzar niveles supranormales de oxígeno con un gasto cardiaco alto en la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis (1A).
- De no existir mejoría hemodinámica y ser el choque persistente sustituir una amina presora (dopamina o norepinefrina) por:
 - ✓ Vasopresina: 0.01–0.04 ud/min (dosis superiores no mejoran la hemodinamia en forma consistente y pueden producir efectos adversos importantes) (2C).

o

✓ Epinefrina (2C):

- β efecto: $< 0,03 \mu\text{g/kg/min}$.

- Efecto mixto: $0,03 - 0,15 \mu\text{g/kg/min}$.

- α efecto: $> 0,15 \mu\text{g/kg/min}$.

- Usar la menor dosis posible por efectos secundarios.

• Si taquicardia severa o taquiarritmia valorar:

✓ Fenilefrina (2C):

- α 1 efectora. Sólo a muy altas dosis tiene β efecto.

- Dosis: $0.5 - 8 \mu\text{g/kg/min}$.

- Usar la menor dosis posible por efectos secundarios.

• Presentación.

- Norepinefrina. Ampolleta $8 \text{ mg} / 4 \text{ ml}$.

- Dopamina. Ampolleta $200 \text{ mg} / 4 \text{ ml}$ y $50 \text{ mg} / 1 \text{ ml}$.

- Dobutamina. Bulbo 250 mg (Polvo liofilizado).

- Epinefrina. Ampolleta $1 \text{ mg} / 1 \text{ ml}$ (1: 1000).

- Vasopresina. Ampolletas *Vasopressin 20 units*, ámpulas $0.5, 1$ y 10 ml .

- Fenilefrina. Ampolleta 10 mg/ml .

• Reacciones adversas.

Son comunes en mayor o menor grado: taquicardia, arritmias, hipertensión arterial, angina; la vasopresina y la epinefrina pueden producir reducción de la perfusión esplácnica (coronaria y mesentérica) y periférica (necrosis distal de los dedos).

• Precauciones.

- Categoría de riesgo en el embarazo C para todas las aminas citadas.

- Hipovolemia.

- Arritmias: Fibrilación auricular crónica, extrasistolias frecuentes.
- La epinefrina, vasopresina y fenilefrina no deben usarse como aminas iniciales en el choque séptico.
- La fenilefrina se debe asociar a una droga inotrópica (dobutamina o dopamina) y la vasopresina se usa asociada a otra amina simpaticomimética y no se usan de forma aislada.
- El uso asociado de:
 - Anestésicos generales incrementa el riesgo de arritmias ventriculares e hipertensión arterial.
 - Difenilhidantoína puede producir hipotensión y taquicardia.
 - Epinefrina y Fenilefrina: pueden producir intensa reducción de la perfusión esplácnica por lo que no se aconseja su uso.
- La retirada del vasopresor es una vez obtenida las metas propuestas procediéndose a reducir la dosis de modo escalonado según tolerancia clínica (1C).

9. Hipoxemia 2, 3, 8, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 38, 51, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89.

Evidencias.

- El embarazo incrementa el espectro de causas de Daño pulmonar agudo/Síndrome de distrés respiratorio agudo (Dpa/Sdra) y complica el manejo de este síndrome (A).
- La capacidad pulmonar total disminuye en un 4 - 5% y la capacidad funcional residual (CFR) disminuye un 20% por reducción tanto del volumen de reserva espiratoria como del volumen residual. La capacidad inspiratoria se eleva del 5 al 10% sin cambios en la capacidad vital. El volumen minuto se incrementa alrededor del 50% por aumento del metabolismo materno, incremento de la demanda fetal,

cambios en la mecánica respiratoria y la elevación de los niveles de progesterona que provoca cambios en el punto de ajuste del CO₂. El aumento del volumen minuto comienza al final del primer trimestre causado por el incremento del volumen corriente y de la frecuencia respiratoria y permanece hasta el final de la gestación (A).

➤ El consumo de oxígeno se eleva un 20% por aumento del tamaño del útero y del metabolismo fetal e incremento del trabajo cardíaco y respiratorio (A).

➤ La adaptabilidad (*compliance*) pulmonar permanece sin cambio durante el embarazo pero la de la pared torácica y la total están disminuidas (A).

➤ La disminución de la capacidad funcional residual y el incremento del consumo de oxígeno disminuye la reserva del mismo en la gestante, lo cual es de importancia en la interpretación de la intolerancia a la hipoxemia de estas pacientes (A).

➤ El choque séptico es un tipo de choque distributivo con una primera fase de gasto cardíaco alto / resistencia vascular periférica baja y como resultado hipotensión arterial y mal distribución del flujo sanguíneo con perfusión tisular comprometida, siendo la disfunción celular (resultado final que determina el pronóstico) causada por diversos mecanismos como: isquemia, disrupción del metabolismo celular, efecto tóxico de los radicales libres y apoptosis; la hipoxia está involucrada en todos ellos y la evolución de no interrumpirse esta situación es a su forma citopática que lo hace refractario (A).

➤ La manera de evitar la forma citopática de la hipoxia no es aumentar el transporte de oxígeno - lo que de inicio puede ayudar - sino previniéndola y tratándola de modo precoz (A).

➤ El Dpa/Sdra es una complicación frecuente de la sepsis grave en la materna (A) y aparece a razón de 1 por cada 1172 partos en Matanzas (B).

- El empleo de una modalidad ventilatoria protectora - según protocolo de la *ARDS Network* - provoca menos complicaciones ventilatorias en la población general de pacientes graves (A).
- La selección del volumen corriente a usar en un paciente con Dpa/Sdra requiere la valoración de parámetros como presión meseta alcanzada, nivel de presión positiva al final de la espiración (*Peep*) seleccionado, grado de elasticidad del compartimiento tóracoabdominal y la fuerza del esfuerzo inspiratorio del paciente (A).
- Aunque se señala que no hay diferencia significativa en cuanto a mortalidad, entre pacientes tratados con el régimen bajo de presión espiratoria al final de la espiración (*Peep*) del *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network* y aquellos tratados con altos niveles de *Peep* (M); es conocido que a mayor nivel de *Peep* mayor injuria pulmonar, cardíaca, renal, cerebral, sistémica y útero-placentaria (A).
- La ventilación mecánica que genera altos niveles de presión intratorácica durante el embarazo, reduce el flujo sanguíneo útero-placentario al reducir el retorno venoso a las cavidades derechas del corazón (A). Se recomienda intentar no usar más de 10 cmH_2O de *Peep* en el embarazo en curso con feto viable (M).
- Hay autores que señalan la utilidad de la ventilación prona, la hipercapnia permisiva y las maniobras de reclutamiento en casos de hipoxemia refractaria en poblaciones de pacientes graves con insuficiencia respiratoria aguda (B).
- Estudios recientes señalan que los ensayos diarios de respiración espontánea reducen la duración de la ventilación mecánica (M).
- El empleo de sedantes (de ser necesario) en bolos o infusión continua es por niveles de prefijación de dosis por escalas con interrupción o reducción de la

misma a diario y permitiendo despertar a la paciente. Se debe aceptar el control de la ventilación por la paciente por períodos de tiempo progresivos determinados por la tolerancia del enfermo hasta volver a la dosis inicial o menor, lo que permite reducir la duración de la ventilación mecánica (M).

➤ El riesgo de debilidad o parálisis muscular prolongada se reduce durante la ventilación mecánica por el uso discontinuo o no uso de los bloqueadores neuromusculares (A).

Recomendaciones.

➤ Garantizar la oxigenación tisular es uno de los grandes objetivos a alcanzar en la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis (1A).

➤ Se recomienda una estrategia conservadora de aporte de líquidos (“vertiente seca”) si Dpa/Sdra asociado a sepsis severa sin hipoperfusión tisular (1C). Si choque es necesario un mayor ingreso de volumen por lo que se requiere de un monitoreo hemodinámico estrecho, entonces seleccionar aquellas pacientes donde las decisiones terapéuticas dependen de la información sólo obtenida por mediciones hemodinámicas invasivas directas y considerar la posibilidad de implantación de un catéter en arteria pulmonar. Si embarazo en curso es una recomendación 2B y de ser una puérpera 1C.

➤ Ser precoz en el uso de la ventilación mecánica (invasiva o no) para obviar el efecto deletéreo de la hipoxemia sostenida (1A).

➤ En la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis con hipoxemia ligera o moderada que se espera responda a bajos niveles de presión (no broncoespasmo, no deficiencia cardiaca, etc.) en la que una recuperación rápida es posible y no esté contraindicada, de inicio puede ser útil la ventilación mecánica no invasiva con máscara de existir una hemodinamia estable y un buen nivel de conciencia, previo

paso de sonda nasogástrica pues la paciente embarazada se considera como de “estómago ocupado”; después se seguirá con estrecha valoración clínica ante la posibilidad de intubación endotraqueal posterior. Si embarazo en curso es una recomendación 2B y de ser una puérpera 1C.

➤ Aplicar estrategia de ventilación protectora (Protocolo de la *ARDS Network*) (1B):

- Elevar la cabecera de la cama a 45° o al menos de 30° a 45° si no está contraindicado (1C).

- Modo Ventilatorio:

- Seleccionar la modalidad ventilatoria que eleve menos la presión torácica media (1A).

- No se ha demostrado superioridad de un modo ventilatorio en relación a otro si tienen como base los mismos principios de ventilación protectora y al aplicarlos se evalúan los elementos causales y fisiopatológicos de la enfermedad base (2B).

- Volumen Corriente:

- Calcular a razón de 6 *ml/kg* de peso corporal predictivo (1B). Disminuir si es necesario hasta 4 *ml/kg* (2C) para lograr una presión meseta menor o igual a 30 *cmH₂O* (1C). Considerar la posibilidad de hipoventilación si embarazo en curso por aumento de la presión intraabdominal con elevación de los diafragmas por crecimiento del útero.

- Presión *plateau* o meseta:

- Mantener en 30 *cmH₂O* o menos (1C). Valorar que aunque la adaptabilidad pulmonar permanece sin cambios durante el embarazo, la de la pared torácica y la total están disminuidas y esto puede provocar que con un volumen corriente inferior se alcance un valor superior de presión meseta y al tratar de optimizarla se hipoventile a la embarazada.

- Frecuencia Respiratoria en función del pH arterial:

- Prefijar de modo variable (según respuesta) a no más de 35 respiraciones/min. con el objetivo de controlar la P_aCO_2 y lograr un pH arterial de 7.30 a 7.45 si es posible (1B).
- Si embarazo en curso evitar una $P_aCO_2 < 35 \text{ mmHg}$ (1A).

- Flujo Inspiratorio en función de la relación inspiración (I) / espiración (E):

- Ajustar el flujo para lograr una relación I / E de 1:1 a 1:3 (1B).

- Objetivos de la ventilación:

- Oxihemoglobina en sangre arterial (Hb_aO_2) $\geq 90\%$ o $\geq 95\%$ (mujer embarazada).
- Oxihemoglobina x pulsioximetría (Hb_pO_2) $\geq 88-90\%$ o $\geq 95\%$ (mujer embarazada).
- Presión arterial de oxígeno (P_aO_2) $> 60 \text{ mmHg}$.
- Presión arterial de CO_2 (P_aCO_2) entre 35 - 45 mmHg ; si embarazo en curso no menos de 35 mmHg pues un valor inferior puede disminuir la perfusión placentaria (1A).

- Uso de la relación fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) / *Peep*:

- Se aconseja no emplear valores altos de presión positiva al final de la espiración en caso de daño pulmonar agudo (1C).
- No usar más de 10 cmH_2O de *Peep* en el embarazo en curso (1A); sólo en situaciones extremas llegar a 15 cmH_2O y con cualquier valor de *Peep* usar monitoreo cardiaco fetal continuo (1C).

Pares de Valores FiO_2 / *Peep*.

FiO_2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
<i>Peep</i>	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20-24

- Valorar el uso de hipercapnia permisiva, maniobras de reclutamiento y ventilación prona no en la gestación en curso y si según tolerancia y posibilidades de la paciente puérpera complicada, si hipoxemia refractaria con empleo de concentraciones de oxígeno que resultan injuriosos (2B).
- No usar hipercapnia permisiva si acidosis metabólica previa o hipertensión endocraneana (1A).
- En la puérpera usar hipercapnia permisiva (con pH > 7,20) si hipoxemia refractaria y uso de concentraciones de oxígeno que resulten injuriosas (1B).
- Si ocurre hipercapnia (algo frecuente con ventilación protectora) capaz de reducir el pH a menos de 7,20 tratarla modificando parámetros ventilatorios (frecuencia respiratoria, relación inspiración/expiración, evitar que el paciente “luche” con el ventilador, evitar causas extraventilatorias de hipercarbia, etc.) (1A). No es adecuado aportar bicarbonato de sodio parenteral en la gestante por el riesgo de alcalosis metabólica, que disminuye la extracción de oxígeno por los tejidos periféricos con incremento de la hipoxia tisular (efecto Bohr) (1A); en la puérpera puede valorarse esta posibilidad terapéutica aunque se debe evitar siempre lo anterior (1B).
- El aporte de sedantes debe ser en bolos endovenosos intermitentes y/o en infusión continua a la menor dosis/efecto y el menor tiempo posible por protocolo de sedación establecido en cada unidad, se debe permitir despertar y controlar la ventilación a la paciente a diario con frecuencias progresivas según tolerancia (1B).
- Evitar en lo posible el empleo de bloqueadores neuromusculares, de ser necesario usarlo el menor tiempo posible y de forma intermitente (1A).
- Usar los protocolos de destete de la ventilación mecánica aceptados en cada unidad y hacer ensayos de respiración espontánea al igual que con cualquier otro paciente crítico de ser la paciente una puérpera (1A). Si es gestante tener en cuenta

las modificaciones fisiológicas inherentes al embarazo y entonces si requiere de una atención diferenciada (1A).

➤ Características de los sedantes y bloqueadores neuromusculares sugeridos.

➤ Midazolam.

- Forma de uso: siempre por vía endovenosa.

- Dosis:

- Dosis de carga: 0,02 - 0,2 *mg/kg*.

- Dosis en infusión: 0,02 - 0,1 *mg/kg/h*.

- Presentación. Ámpulas de 10 *mg / 2 ml*.

- Reacciones adversas.

Somnolencia, confusión, vértigos, hipotensión arterial, reacciones paradójicas (excitación, agresividad), depresión respiratoria.

- Precauciones.

- Categoría de riesgo en el embarazo D. Evitar su uso pues puede causar síntomas de privación en el neonato.

- Lactancia materna. Se excreta por la leche materna. Evitar su uso pues puede producir depresión prolongada del sistema nervioso central.

➤ Propofol.

- Forma de uso: siempre por vía endovenosa.

- Dosis.

- Dosis de carga: 0,005 - 0,01 *mg/kg*.

- Dosis de mantenimiento: 0,25 - 3,0 *mg/kg/h*.

- Presentación. Ámpulas de 20 *ml* al 1 % (10 *mg / ml*).

- Reacciones adversas.

Hipotensión arterial, movimientos involuntarios, bradicardia severa, asistolia, hiperlipemia, acidosis metabólica, rhabdomiólisis, hiperpotasemia, insuficiencia cardiaca, arritmias, bloqueo A-V, pancreatitis, riesgo de convulsión si antecedentes de epilepsia.

- Precauciones.

- Categoría de riesgo en el embarazo B. No usar durante el trabajo de parto.

- Lactancia materna. No hay datos disponibles. Se excreta por la leche materna por lo que no se recomienda su uso.

- Antecedentes de epilepsia.

- No usar si el paciente está con nutrición parenteral (1ml de Propofol tiene 100 mg de lípidos).

- Contraindicaciones.

- En pacientes con discrasias sanguíneas.

- Hipersensibilidad al Propofol o sus componentes.

➤ Bromuro de Pancuronio.

- Forma de uso: siempre por vía endovenosa.

- Dosis.

- Dosis inicial: 0,05 - 0,1 mg/kg.

- Dosis de mantenimiento: 0,01 - 0,02 mg/kg e incrementar según necesidades.

- Presentación. Ampolleta 4 mg / 2 ml.

- Reacciones adversas.

Reacciones de hipersensibilidad, espasmos musculares, taquicardia, incremento de la presión intraocular, aumento o disminución de la tensión arterial, hipersalivación, debilidad muscular prolongada, neuromiopatía aguda.

- Precauciones.

- Categoría de riesgo en el embarazo C.
- Lactancia materna. No hay datos disponibles.
- Si Miastenia Gravis requiere disminución de la dosis.
- Si quemaduras puede requerir aumento de la dosis.
- Interacción con otros medicamentos:
 - Analgésicos opiáceos puede ser aditivo el efecto de depresión respiratoria.
 - Bloqueadores betaadrenérgicos pueden prolongar la acción de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes.
 - Sales de calcio revierten su efecto.
 - Aminoglucósidos, piperacilina, clindamicina, nifedipina, verapamilo aumentan sus efectos.
 - Fenitoína, carbamacepina, neostigmina antagonizan su efecto.
 - Glucósidos cardiacos pueden incrementar el efecto cardiaco y originar arritmias.

10. Uso de componentes sanguíneos. ^{8, 11, 12, 14, 21, 40, 42, 43, 50, 90, 91, 92, 93, 94.}

Evidencias.

- Los enfermos críticos en general soportan cifras menores de hemoglobina que las antes apreciadas pero la anemia se asocia a un incremento de la mortalidad (A).
- La anemia asociada al embarazo es un antecedente frecuente y un valor normal o aún elevado del hematócrito en situación de choque puede ser el reflejo de la hemoconcentración existente y no de normalidad (A).
- No se ha determinado la cifra óptima de hemoglobina para la puérpera con sepsis grave (fase postaguda) pero se sugiere que una cifra entre 7 y 9 g/dl es adecuada, pues la relacionada reducción de la viscosidad de la sangre disminuye la postcarga e incrementa el retorno venoso y por ende el volumen sistólico

y el gasto cardiaco (M). No obstante en la embarazada se recomienda un valor entre 10 y 12 g/dl al considerar el bienestar fetal (M).

➤ La transfusión de glóbulos en la embarazada o puérpera séptica grave aumenta el transporte de oxígeno (si anemia previa con gasto cardiaco adecuado) pero no incrementa su consumo tisular (A).

➤ Una estrategia liberal de transfusiones en pacientes críticos incrementa el riesgo de muerte (A), en los últimos años se ha reducido el umbral de hemoglobina y de hematócrito considerado óptimo para la transfusión (M).

➤ Los estudios demuestran que la infusión de plasma fresco congelado no es conveniente en ausencia de alteraciones de la coagulación y no debe usarse como parte del tratamiento volumétrico (A).

➤ El riesgo de injuria pulmonar relacionado con transfusión (*T.R.A.L.I.*) es mayor al usar plasma fresco congelado o concentrado de plaquetas que con los concentrados de glóbulos, aunque otros autores señalan que la transfusión de sangre depletada de leucocitos disminuye este riesgo y la transfusión de plaquetas no incrementa la posibilidad de muerte en la población estudiada, en definitiva todos ellos parecen asociarse a este riesgo (M).

➤ La eritropoyetina no está indicada en la anemia asociada a la sepsis severa a no ser que exista otro factor causal (A).

➤ La antitrombina no ha demostrado beneficios en casos de sepsis severa o choque séptico (M).

Recomendaciones.

➤ En la puérpera mantener cifras de hematócrito ≥ 30 Vol. % en la fase aguda (primeras 6 horas) y después una hemoglobina entre 7 y 9 g/dl (hematócrito aproximado de 21 - 27 Vol. %); en ausencia de isquemia miocárdica, hipoxemia

severa, hemorragia aguda, cardiopatía cianótica o acidosis láctica donde pueden ser necesarias cifras mayores (1B).

➤ Si embarazo en curso se prefiere en la fase aguda mantener hematócrito en 30 Vol. % y después una hemoglobina entre 10 y 12 *g/dl*; valorando las cifras basales previas y la patología de base (anemia drepanocítica, insuficiencia renal, etc.) (1C).

➤ Usar plasma fresco congelado en casos de coagulopatía con déficits sospechados de factores de la coagulación y ante la presencia de hemorragias o la necesidad de una intervención quirúrgica (1A).

11. Profilaxis de la trombosis venosa profunda ^{8, 12, 14, 19, 21, 38, 95.}

Evidencia.

➤ La profilaxis de la trombosis venosa profunda en poblaciones de pacientes graves por diferentes patologías en cuidados intensivos es útil (A).

➤ La trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar son 5 veces más frecuentes durante e inmediatamente después del embarazo; y de 2 a 3 veces más frecuentes en el puerperio hasta 2 meses después del parto (A).

➤ La paciente con antecedente de enfermedad tromboembólica tiene un riesgo de presentar otro episodio de trombosis venosa durante el embarazo o puerperio del 5 al 15% (A); una edad mayor de 35 años se asocia a un riesgo de 3 ó 4 veces superior a la población general (A).

➤ La heparina es el anticoagulante de elección durante el embarazo pues no atraviesa la barrera placentaria y no produce efectos indeseables en el feto ni en el recién nacido (A).

➤ Los cumarínicos están contraindicados en la embarazada pues atraviesan la barrera placentaria con serias complicaciones fetales aunque pueden administrarse en el puerperio sin riesgo para la lactancia (A).

Recomendaciones.

- Movilización física precoz de la embarazada o puérpera séptica grave (1A).
- Fisioterapia pasiva y empleo de dispositivos mecánicos compresivos (medias) en miembros inferiores si no hay contraindicaciones (1A).
- Uso de heparina a dosis profilácticas (1A).

- Forma de uso: vía subcutánea.

- Dosis:

- Heparina no fraccionada 5000 *ud* vía subcutánea cada 8 -12 horas.

- Heparina de bajo peso molecular [fraxiparina (nandroparina cálcica)]:

La dosis se administra una vez al día por vía subcutánea y según peso corporal durante todo el tiempo de riesgo de tromboembolia.

a. En pacientes sometidos a Cirugía General.

La dosis recomendada es de 0,3 *ml* (2 800 *UI* de anti-Xa) administrados por vía subcutánea 2 horas antes de la intervención quirúrgica y después una vez al día en días subsecuentes. El tratamiento debe continuarse de acuerdo al riesgo trombogénico (promedio menor de diez días) y durante todo el período de inseguridad hasta que el paciente sea ambulatorio.

b. En pacientes de alto riesgo en la UCI con insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca la dosis recomendada es:

Peso en Kg	Una vez al día.	
	Volumen a inyectar (<i>ml</i>)	UI de anti-Xa
≤ 70 <i>kg</i> .	0,4 <i>ml</i> .	3 800.
≥ 70 <i>kg</i> .	0,6 <i>ml</i> .	5 700.

- Presentación.

- Heparina no fraccionada. Bulbos 25 000 *ud./ 5 ml*.

- Heparina de bajo peso molecular: fraxiparina [nandroparina cálcica (ampolletas de 0,3 y 0,6 ml / 0,3 ml = 2 800 UI de anti-Xa)].

- Monitoreo.

Ambas no requieren de monitoreo por laboratorio pues la heparina no fraccionada a esa dosis no prolonga el tiempo parcial de tromboplastina (PTT) y el efecto de la bajo peso molecular es mínimo.

- Reacciones adversas.

Hemorragias, trombocitopenia inmune, hematoma en sitio de punción, necrosis cutánea, reacción de hipersensibilidad, osteopenia; todas estas reacciones son más frecuentes con el uso de heparina no fraccionada.

- Precauciones.

- La heparina no fraccionada es en el embarazo de riesgo clase C y la de bajo peso molecular de riesgo clase B.

- La lactancia materna es compatible con el uso de ambas.

- Si efecto indeseable por uso de heparina no fraccionada su acción es suprimida de forma rápida al suspender su administración y aportar sulfato de protamina (antagonista fisiológico) a dosis de 1-1,5 *mg* por cada 100 *ud.* de heparina por vía endovenosa lenta con seguimiento con tiempo parcial de tromboplastina. De ser necesario puede repetirse la dosis pero sin rebasar un aporte total de 100 *mg* de protamina.

- La heparina de bajo peso molecular no tiene antídoto específico, pero se acepta que el uso de sulfato de protamina en casos serios neutraliza de forma parcial el efecto anticoagulante de la nandroparina, de modo que 0,6 *ml* de sulfato de

protamina neutralizan aproximadamente 950 UI de nandroparina aunque aún quedará cierta actividad anti-Xa.

- El uso de cefalosporinas a altas dosis incrementa el riesgo de sangrado.
- Digitálicos, tetraciclinas y antihistamínicos disminuyen su acción anticoagulante.
- Puede aumentar el nivel plasmático del diacepam.
- Contraindicaciones.
 - Úlcera péptica activa (el antecedente no es una contraindicación).
 - Lesión vascular disecante (en particular el aneurisma aórtico).
 - Hipersensibilidad.
 - Amenaza de aborto.
 - Hipertensión arterial grave (presión diastólica > 130 mmHg).
 - Insuficiencia hepática y renal.
 - Hemorragia cerebro-vascular reciente.
 - Trastornos hemorrágicos de la sangre.
 - Endocarditis infecciosa.
 - Lesiones oculares graves (retinitis diabética y retinopatía hipertensiva).
- Las heparinas de bajo peso molecular no se deben usar en:
 - El embolismo masivo con inestabilidad hemodinámica.
 - El paciente con alto riesgo de sangramiento. (Ej.: postoperatorio inmediato, anomalías placentarias anteparto)
 - El paciente que requiere anestesia regional y/o cesárea en las 24 h siguientes.
 - La insuficiencia renal severa (Cl creat. \leq 30 mL/mto.).
- Sulfato de Protamina.
 - Forma de uso: vía endovenosa.
 - Presentación.

Ampolletas de 50 mg / 5 ml.

- Indicaciones.

Neutralizar el efecto anticoagulante de la heparina.

- Dosis.

Cada 1mg neutraliza de 80 a 100mg ud de heparina si es usado en los 15 minutos posteriores al empleo de la heparina, si ha transcurrido más tiempo se requerirá una dosis menor. No debe rebasarse un aporte total de 100 mg de protamina.

- Precaución.

- Categoría de riesgo en el embarazo C.

- Lactancia materna: no hay información disponible.

- Mayor riesgo de reacción anafiláctica en pacientes tratadas previamente con protamina o insulina NPH.

- Acción anticoagulante en ausencia de heparina circulante.

- Contraindicaciones.

- Hipersensibilidad a la protamina.

- Hemorragias sin previa heparinización.

- Reacciones adversas.

Nauseas, vómitos debilidad, bradicardia, hipotensión arterial, disnea, angioedema y anafilaxia sobre todo si administración rápida.

12. Esteroides 1, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 23, 24, 25, 38, 63, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114.

Evidencias.

➤ Al tratar a la puérpera séptica grave hay que tener en cuenta las particularidades propias del puerperio inmediato. En la gestante hay que considerar además de los

cambios fisiológicos inherentes a la gestación, al binomio madre/feto al estimar cualquier actuación diagnóstica o terapéutica (A).

➤ Los esteroides juegan un papel activo en el sistema inmunológico de defensa agudo al inducir modulación inmune con su empleo a baja dosis: incrementan la síntesis de reactantes de fase aguda, inhiben la síntesis de varios factores proinflamatorios, previenen la síntesis de casi todas las citoquinas proinflamatorias, reducen la producción de leucotrienos, inhiben la síntesis de ciclooxigenasa -2 (COX₂ inducible), inhiben la sintetasa de óxido nítrico (NOS inducible) y participan en la reducción de los mecanismos inflamatorios sobre todo en los mediados por el factor nuclear kappa B (A).

➤ Los esteroides:

1. No previenen la aparición del síndrome de distrés respiratorio agudo (Sdra) en pacientes con alto riesgo como los portadores de sepsis grave (B).
2. Administrados precozmente (≤ 48 h) en pacientes con Sdra reducen la síntesis de mediadores inflamatorios y la mortalidad (M).
3. En el Sdra persistente reducen la síntesis de mediadores y mejoran la función pulmonar (M) pero no reducen la mortalidad (B).
4. Administrados de forma tardía (después del día 14) en pacientes con Sdra pueden aumentar la mortalidad (B).

➤ Los esteroides a baja dosis:

1. No inducen inmunosupresión (M).
2. Mejoran la respuesta vasopresora del choque séptico vasopresor dependiente(A).
3. Reducen la duración y mortalidad del choque séptico (M).
4. No incrementan el índice de sangramiento digestivo o hiperglucemia (M).

5. El incremento de la posibilidad de infección aún se discute (B).

➤ Los glucocorticoides modulan la respuesta al stress de la sepsis en forma dosis dependiente: de forma permisiva (aumentan la respuesta cardiovascular a los vasopresores) y de forma supresiva (inhiben la síntesis de citoquinas) (M).

➤ Diversos estudios sugieren que la acción inmunomoduladora de los corticoides justifica el beneficio del tratamiento esteroideo a baja dosis en pacientes sin insuficiencia suprarrenal relativa (B).

➤ Su uso también se basa en las observaciones de que los pacientes con choque séptico no respondedores al test de Cortisol [aumento del cortisol total en plasma $\leq 9 \mu\text{cg/dl}$ (248 nmol/L)] era más probable que muriesen (M) y que la respuesta presora a la norepinefrina mejoraba por la administración de hidrocortisona a baja dosis (A).

➤ Algunos autores plantean que no es necesario el test de Cortisol para identificar la insuficiencia adrenal (M). Sólo el 22% de las unidades de terapia intensiva en el Reino Unido lo realizan y sin embargo se reporta el uso de esteroides en el 60% de sus unidades en casos de choque séptico.

➤ La alta incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa (cercana o superior al 50%) en las poblaciones con sepsis grave estudiadas (M), la no respuesta al uso de volumen y vasopresores (A) y los elementos clínicos (MB) son argumentos suficientes para la indicación del esteroide a baja dosis.

➤ Objeciones al test de cortisol (M):

1. El método de inmunoensayo (el más usado) mide el cortisol total: libre y unido a proteínas y la medición pertinente es la del cortisol libre.

2. La relación entre el cortisol libre y total varía con la concentración de proteína sérica.

3. Este método puede sobre o subestimar el nivel real de Cortisol plasmático al ser comparado con otros (espectrometría de masa).
4. El test de Cortisol es una técnica compleja no siempre disponible.
5. La mayoría de los pacientes en los ensayos clínicos realizados se benefician con el uso de esteroides a baja dosis sin reparar en el resultado del test de Cortisol y no resulta desde el punto de vista estadístico significativo su interrelación.
 - El empleo de la fludrocortisona puede obviarse por dos razones:
 - 1º. La hidrocortisona tiene reconocida actividad mineralocorticoide intrínseca y el aporte de al menos 200 *mg/d* hace que el uso de la fludrocortisona sea optativo (A).
 - 2º. La absorción por vía oral en situaciones de choque es impredecible (A).
 - No hay estudios comparativos entre la suspensión de los esteroides a baja dosis de forma gradual o de manera abrupta y tampoco en cuanto a la duración del tratamiento (tiempo fijo o clínicamente determinado), por ello hay autores que los emplean mientras sea necesaria la dependencia de vasopresores para una buena hemodinamia (M).

Recomendaciones.

- No emplear esteroides en la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis para prevenir la aparición de distrés respiratorio agudo (1B).
- Usar esteroides a baja dosis en el choque séptico vasopresor dependiente y en el choque séptico refractario (1B).
- Los esteroides a baja dosis pueden ser utilizados de forma individualizada en la paciente con sepsis grave y distrés respiratorio agudo en las primeras 48 *h* (1B).
- El uso de esteroides en la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis y distrés respiratorio agudo entre los días 3 y 14 de evolución no se ha definido

internacionalmente, su uso es una indicación individualizada y por consenso médico (2C).

➤ No se recomienda usar esteroides en la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis con distrés después del día 14 de evolución considerando la disfunción pulmonar (1B); aunque existen otras situaciones que avalan su empleo a baja dosis como: persistencia de la inestabilidad hemodinámica (1C), insuficiencia suprarrenal relativa (1A) o el tratamiento de la enfermedad de base (1A).

➤ No es necesario el test de cortisol para decidir el uso de esteroides a baja dosis pues la respuesta clínica (2C) y hemodinámica (1B) son guías aceptables.

➤ El esteroide recomendado es la hidrocortisona por vía endovenosa por la menor afectación del eje hipotálamo hipofisario y tener actividad mineralocorticoide intrínseca por ello otros (dexametasona y betametasona) no se recomiendan (1C).

➤ No usar más de 300mg/día de hidrocortisona (1A).

➤ Usar la hidrocortisona mientras la respuesta presora no sea la adecuada (1B).

➤ Obtenida la mejoría hemodinámica suspenderla en 5 ó 7 días sin reducción paulatina de la dosis (2B).

- Forma de uso: siempre por vía endovenosa.

- Dosis: Hidrocortisona succinato sódico: 200–300 *mg/d* subdividida cada 6 u 8 horas por vía endovenosa al día (1A).

- Presentación.

Bulbos de 100 y 500 *mg* (polvo liofilizado).

- Reacciones adversas (más frecuentes con el uso prolongado y dosis elevadas).

Retención de sodio y agua, hipopotasemia, edemas, miopatía esteroidea, agudización de enfermedad ulcerosa y posibilidad de complicaciones como sangramiento digestivo, perforación, etc.; hipertensión arterial, alcalosis

hipocalcémicas, arritmias cardíacas, debilidad muscular, micosis, supresión adrenal, hiperglucemia.

- Precauciones.

- Categoría de riesgo en el embarazo B. Los glucocorticoides atraviesan la barrera placentaria. No incrementan el riesgo de anomalías congénitas. Su uso prolongado en el último trimestre del embarazo aumenta el riesgo de crecimiento intrauterino retardado (CIUR).

- Lactancia materna compatible.

- Anfotericín B o diuréticos depletors de potasio asociados aumentan el riesgo de hipopotasemia.

- Incremento del riesgo de intoxicación digitálica por hipopotasemia.

- Enfermedad ulcerosa péptica, diabetes y antecedentes de miopatía esteroidea.

13. Corrección de los trastornos del equilibrio ácido – base. ^{14, 24, 51, 57, 75.}

Evidencias.

- La hipoperfusión tisular asociada a los trastornos hemodinámicos de la sepsis grave desencadenan el metabolismo anaeróbico causa de la acidosis o acidemia metabólica por sobreproducción de ácido láctico (A).

- La acidosis o acidemia tiene efectos deletéreos miocárdicos, pulmonares, gastrointestinales, renales, metabólicos, hormonales e interfiere con la acción de los diferentes agentes inotrópicos aunque es conocido que disminuye la afinidad del oxígeno por la hemoglobina y desvía la curva de disociación a la derecha, que se favorece por el incremento del 2,3 difosfoglicerato (DPG) en alrededor del 30% durante el embarazo, lo que ayuda a la entrega de oxígeno a los tejidos tanto de la madre como del feto (A).

➤ El paciente séptico grave no muere por acidosis láctica (esta es uno más de sus problemas) y si por la inhabilidad celular en usar el oxígeno como sustrato metabólico (A).

➤ El efecto del aporte de bicarbonato de sodio sobre los parámetros hemodinámicos, los requerimientos de vasopresores y en el pronóstico clínico a cualquier nivel de pH es desconocido. No se encontraron estudios que hayan examinado el efecto del aporte de bicarbonato de sodio sobre el pronóstico en pacientes con choque séptico (A).

Recomendaciones.

➤ No usar bicarbonato de sodio con el propósito de mejorar la hemodinamia o reducir los requerimientos de drogas vasopresoras en la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis con valores de pH igual o mayor de 7,15 (1B).

C. Medidas entre las 7 - 24 horas (sala de terapia intensiva municipal y provincial).

- Las medidas adoptadas se mantienen, incrementan y aún se suspenden según la valoración y evolución clínica de la paciente (1A).

1) Proteína C activada ^{8, 9, 11, 12, 14, 19, 24, 25, 63, 96, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126.}

Evidencia.

➤ La proteína C activada tiene efecto antitrombótico por inhibir los factores de la coagulación Va y VIIa. Datos “*in vitro*” indican que tiene actividad profibrinolítica indirecta por moderar al inhibidor del plasminógeno 1 (PAI-1) y limitar la generación de trombina activada estimuladora del inhibidor de la fibrinólisis. Además la proteína C activada exhibe efectos antiinflamatorios por inhibir la producción por los monocitos del factor de necrosis tumoral, por bloquear la adhesión de los leucocitos

a las selectinas y por limitar la respuesta inflamatoria inducida por la trombina dentro del endotelio microvascular. Por lo que la proteína C activada tiene propiedades antiinflamatoria, anticoagulante, fibrinolítica y antiapoptoica (A).

➤ El estudio *Extended Evaluation of Recombinant Human Activated Protein C United States trial (ENHANCE US)* provee evidencia confirmatoria de la eficacia y seguridad de la proteína C activada (*drotrecogin alfa* activada) documentado en el *Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial*. No obstante, la ausencia de un efecto beneficioso asociado a un incremento de complicaciones hemorrágicas serias indican que la proteína C activada recombinante (PCAr) no debe ser usada en pacientes con severa sepsis y bajo riesgo de morir (*APACHE II* menor de 25 o con sólo un órgano fallando) como se demuestra en el *Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group* (A).

➤ La reducción relativa del riesgo de morir en el subgrupo de pacientes con cirugía reciente en el *PROWESS trial* (n=502) es menor 2,9% (30,7% placebo vs. 27,8% PCAr) cuando se compara con el estudio de la población general 6,1%(30,8% vs 24,7% PCAr). Así mismo en el *ADDRESS trial* pacientes con cirugía reciente y sólo disfunción de un órgano que reciben PCAr tienen una mortalidad a los 28 días mayor de modo significativo (20,7% vs. 14,1%, p = 0,03, n= 635). (A).

➤ El *ENHANCE US* sugiere que mientras más temprano es el aporte de la PCAr más posibilidad de éxito (A).

➤ La paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis es una paciente predominantemente quirúrgica (A).

➤ El empleo de la proteína C activada recombinante demuestra una significativa mejoría en la evaluación de las funciones orgánicas (M).

- Hay estudios que señalan la no rápida resolución de la hipotensión vasopresor dependiente a pesar de demostrar la existencia del efecto biológico por los niveles de D dímero y proteína C (M).
- La proteína C activada tiene una vida media corta por lo que la interrupción de la infusión restaura los niveles previos de hemostasia en dos horas (A).

Recomendaciones.

- El uso de la PCAr depende de que los beneficios esperados superen el riesgo potencial asociado (1A).
- No usar en la gestación en curso (1A).
- Su recomendación en la puérpera no quirúrgica es 2B y en la post-quirúrgica 2C (en los 30 días del postoperatorio).
- Valorar administrar proteína C activada (si disponible) en puérperas con:
 - Sepsis grave y alto riesgo de muerte (*Apache II* mayor o igual a 25) (2B).
 - Fallo agudo de dos o más órganos (2B).
 - Choque Séptico (2B).
 - Distrés Respiratorio Agudo (2B).
 - No contraindicaciones (1A).
- No usar si sepsis severa y bajo riesgo de morir: *Apache II* < 20 o sólo un órgano en fallo (1A).
- La indicación en puérperas con más de un órgano en fallo pero un *Apache II* menor de 25 no es clara, depende de la evaluación clínica del riesgo de morir, de la cantidad de órganos en fracaso y de la respuesta a las otras medidas (2B).
- Usar en las primeras 24 horas de inicio de la sepsis mientras más temprano mejor (1A).

➤ En la puérpera sometida a cirugía o a procedimientos invasivos con aumentado riesgo de sangrado por el uso de la PCAr, la decisión de su empleo depende de la evaluación de la proporción riesgo de sangrado /reducción de mortalidad (2C).

➤ La infusión debe ser interrumpida 2 horas antes de cualquier proceder invasivo de urgencia y reasumida a la hora de ser un proceder menor percutáneo (canulación venosa central, colocación de drenaje torácico o punción lumbar) y 12 horas después de cualquier cirugía mayor (1A).

- Forma de uso: siempre por vía endovenosa

- Dosis: Infusión endovenosa continua a dosis de 24 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$ por 96 horas en la puérpera no quirúrgica (2B) y en la quirúrgica (2C).

- No ha sido readministrado a pacientes con sepsis severa (1B).

- Presentación. No presente en el cuadro básico de medicamentos nacional.

Xigris (Laboratorios Pfizer).

- Descripción

Drotrecogin alfa (activado). Nombre comercial *Xigris*; es una forma recombinante de Proteína C humana activada. Drotrecogin alfa (activado) es una proteasa sérica con la misma secuencia de aminoácidos de la proteína C activada derivada del plasma humano.

Se presenta en forma de bulbos de un polvo blanco liofilizado estéril para infusión endovenosa. Los bulbos de 5 y 20 mg de *Xigris* contienen 5.3 mg y 20.8 mg de drotrecogin alfa (activado) respectivamente. Los vials de 5 y 20 mg también contienen 40.3 y 158.1 mg de cloruro de sodio, 10.9 y 42.9 mg de citrato sódico y 31.8 y 124.9 mg de sacarosa, respectivamente.

- Precauciones.

- Categoría de riesgo en el embarazo C.

- Pruebas de laboratorio.

La mayoría de los pacientes con sepsis grave por lo común tienen trastornos de la coagulación asociados, como prolongación del tiempo parcial de tromboplastina y del tiempo de protombina. La proteína C activada recombinante humana puede prolongar el tiempo parcial de tromboplastina de modo variable, por lo que éste no puede ser usado para valorar el status de la coagulopatía durante su infusión. Sin embargo, su efecto sobre el tiempo de protombina es mínimo y si se puede usar con este fin.

- Inmunogenicidad.

Como todas las proteínas terapéuticas existe el potencial para desarrollar inmunogenicidad, aunque la incidencia de desarrollo de anticuerpos en los pacientes que la reciben no ha sido adecuadamente determinada.

- No hay diferencias en cuanto a seguridad o efectividad con relación a poblaciones más jóvenes.

- Contraindicaciones.

- Gestación en curso (1A).

- Hemorragia activa (1A).

- Hemorragia cerebral reciente (en los 3 últimos meses) (1A).

- Sangrado gastrointestinal reciente dentro de 6 semanas (2C).

- Tiempo de Protombina – *INR* > 3,0 (2C).

- Malformación o aneurisma intracraneal conocido (1A).

- Cirugía reciente intracraneal o espinal (1A).

- Trauma severo de cráneo (en los 2 últimos meses) (1A).

- Trauma con sangrado severo que puso en riesgo la vida (1A).

- Presencia de un catéter epidural (1A).

- Tumor, lesión con efecto de masa o evidencia de herniación cerebral (1A).
- Trombocitopenia de menos de 30000 plaquetas / mm^3 (1A).
- En caso de coagulación intravascular diseminada (CID) la proteína C activada es de indicación relativa y puede usarse salvo en presencia de consumo acusado de factores (menos de 30000 plaquetas/ mm^3 , fibrinógeno menor de 100 *mg/dl*, actividad de protrombina inferior al 30%) (2C).
- El uso simultáneo de heparina reduce su eficacia por lo que se recomienda no emplear heparina mientras dura el tratamiento (2B).
- Reciente administración (dentro de 3 días) de terapéutica trombolítica (1A).
- Reciente administración (dentro de 7 días) de anticoagulantes orales o inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (2C).
- Reciente administración (dentro de 7 días) de aspirina >650 *mg* por día u otros antiagregantes plaquetarios (2C).
- Enfermedad hepática crónica severa (1A).
- Diátesis hemorrágica conocida (1A).
- Sensibilidad conocida al producto (1A).
- Efectos adversos.

Hemorragias.

2) Inmunoterapia pasiva ^{6, 14, 25, 38, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135.}

Evidencias.

➤ Las inmunoglobulinas policlonales van más allá de una reacción directa antígeno-anticuerpo y modulan la cascada inflamatoria: expresión y función de los receptores Fc., activación del complemento, liberación de las citoquinas, producción de los

anticuerpos anti-idiotipos, activación, diferenciación y función de las células T y B; y por ello algunos autores proponen su empleo en la sepsis (A).

➤ Existen ensayos tanto a favor como en contra del uso de inmunoglobulinas policlonales endovenosas con resultados variables. Algunos autores plantean mejores resultados con el uso de dosis superiores a 1 *g/kg* de peso corporal (MB). El hecho cierto es que problemas en el diseño de los estudios no permiten generalizar las conclusiones (MB).

➤ Se discute si las preparaciones de inmunoglobulinas IgM-enriquecidas son tan o más efectivas en reducir la mortalidad de pacientes con sepsis severa y choque séptico que aquellas que contienen predominantemente IgG (MB).

Recomendaciones.

➤ La indicación de las inmunoglobulinas policlonales no es de rutina y debe ser el resultado de una discusión colegiada (2C).

➤ Algunos autores señalan mejores resultados con dosis superiores a 1 *g/kg* de peso de forma temprana (2C).

➤ El aporte endovenoso de inmunoglobulinas policlonales es una terapéutica adjunta aceptable para el tratamiento del síndrome del choque tóxico por estreptococos del grupo A (2B).

- Forma de uso: siempre por vía endovenosa

- Dosis: 200 – 400 *mg/kg/d* por 5 días (2C).

Según el efecto a obtener emplear en una u otra opción:

- Dosis inmunosupresora: 400 *mg/kg/d* por cinco días ó 1 *g/kg/d* por dos días (2C).

- Dosis inmunoreguladora: 100 – 200 *mg/kg/d* por 5 días (2C).

- Presentación.

Intacglobín (Inmunoglobulinas policlonales). Bulbos 0,5 *g*; 1*g*; 2,5 *g* y 5 *g*.

- Efectos adversos.

Anafilaxia, insuficiencia renal aguda, meningitis aséptica, eventos tromboembólicos, náuseas, erupción cutánea, fiebre, escalofríos, cefalea, taquicardia.

- Contraindicaciones.

En casos de déficit selectivo de IgA y anticuerpos contra IgA pueden producirse reacciones anafilácticas.

- Precauciones.

- Categoría de riesgo en el embarazo C.

- Lactancia materna compatible.

- La infusión de Intacglobín es a velocidad lenta no mayor de 1 ml/min.

- No usar después de 4 h de puncionado el frasco para su empleo.

3) Glucemia ^{8,11,12,13,14,19,21,24,25,38,53,75,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148.}

Evidencias.

➤ El embarazo normal se caracteriza por ligera hipoglucemia de ayuno, hiperglucemia postprandial e hiperinsulinemia como respuesta a la ingestión de glucosa ; o sea hay prolongada hiperglucemia e hiperinsulinemia con gran supresión del glucagón con el propósito de asegurar un mantenido suplemento de glucosa al feto, esta respuesta es consistente con un estado de resistencia periférica a la insulina por el embarazo cuyo mecanismo no está del todo esclarecido aunque la influencia hormonal es conocida (A).

➤ La resistencia periférica a la insulina se caracteriza por una aumentada respuesta de la insulina a la glucosa, una reducida captación periférica de glucosa y una supresión de la respuesta al glucagón (A).

➤ Por otra parte la embarazada cambia de modo rápido desde un estado postprandial caracterizado por niveles elevados y sostenidos de glucosa al “patrón de ayuno”, definido por niveles disminuidos de glucosa y de aminoácidos como la alanina, altas concentraciones de ácidos grasos libres, triglicéridos y colesterol y si el ayuno es prolongado en la embarazada, estas alteraciones se exageran y la cetonemia aparece rápidamente (A).

➤ Los pacientes sépticos graves desarrollan hiperglucemia por una combinación de factores (A) :

1^{er}o. El aclaramiento aumentado de la insulina que lleva a una reducción de la captación de glucosa mediada por insulina.

2^{do}. Por el stress que induce elevación plasmática de hormonas contrareguladoras como catecolaminas, glucagón, cortisol y hormona del crecimiento; por lo que la glucogenolisis hepática es promovida y la gluconeogénesis hepática incrementada.

3^{er}o. Como consecuencia del efecto adverso de algunas terapéuticas como esteroides o drogas simpaticomiméticas.

4^{to}. Por la insulinoresistencia que es proporcional a la severidad de la respuesta al stress. La insulinoresistencia puede ser por un defecto del transportador específico *GLUT 4* y al efecto deletéreo de las citoquinas proinflamatorias *interleukin-1* y *6 (IL-1, IL- 6)* y factor de necrosis tumoral - α (*TNF- α*).

➤ En resumen, la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis se caracteriza por la tendencia a la hiperglucemia con resistencia periférica elevada a la insulina y poca tolerancia al ayuno (A).

➤ El uso de un protocolo de insulinoterapia intensiva (*I.I.T*) para mantener cifras de glucemia (*Leuven Protocol*) que oscilen entre 4,4 - 6,1 *mmol/l* (80 –110 *mg/dl*) logra una reducción de la mortalidad relativa para todos los pacientes del 43% y absoluta

del 3,4%; y para aquellos con estadía mayor de 5 días en terapia intensiva logra una reducción de la mortalidad relativa del 48% y de la mortalidad absoluta del 9,6% en una Unidad de Cuidados Intensivos de Cirugía Cardíaca (MB).

➤ Sin embargo, el mismo grupo no logra demostrar diferencias significativas en mortalidad con el uso de insulina sea en forma convencional o intensiva y concluye que se requieren más estudios (MB).

➤ En otro trabajo realizado en un grupo mixto (1548 pacientes quirúrgicos y 1200 pacientes clínicos) que investiga el impacto de la insulino terapia intensiva durante la fase crítica de la enfermedad, concluyen que la *I.I.T* reduce la morbilidad y la mortalidad más aún si la estadía era superior a los 3 días, de modo independiente a la carga de glucosa parenteral, sin producir daño a los tratados por menos de 3 días y sin beneficio alguno a pacientes diabéticos (M).

➤ La *I.I.T* disminuye el riesgo de muerte en terapia intensiva en pacientes tratados por tres o más días, reduce la dependencia de la ventilación mecánica, la terapia de reemplazo renal, la disfunción neuromuscular periférica y la bacteriemia (M).

➤ La terapia intensiva con insulina es antiinflamatoria, previene la disfunción inmune, reduce la disfunción orgánica, protege al endotelio, la ultraestructura y la función mitocondrial (M).

➤ Estudios recientes plantean que el efecto beneficioso observado no depende de la dosis de insulina “*per se*” y si del control metabólico (altas dosis de insulina se asocian a peor pronóstico y bajos niveles de glucemia a uno mejor) (M); y que un menor valor promedio de glucemia y una menor variación en sus valores pueden ser importantes (M).

➤ A pesar de los múltiples ensayos realizados los resultados obtenidos no son definitivos, y no existe conclusión sobre la utilidad o no de cualquier tipo de

insulinoterapia (B), aunque se acepta lo dañino de la hiperglucemia en el paciente grave (A).

- Un sistema de monitoreo continuo de la glucemia (la forma más segura de evadir el riesgo de hipoglucemia) aún no está disponible a nivel internacional, aunque el monitoreo de la glucosa en sangre capilar a través de un glucómetro (MB), o por muestras tomadas de catéter centrovenoso (M) es posible con las medidas adecuadas.
- El test de sangre capilar con glucómetro puede sobreestimar los valores de glucosa en sangre arterial o plasma si anemia o hipoxemia, por ello sus resultados en situación de choque deben ser valorado con precaución (MB).

Recomendaciones.

- Previa estabilización hemodinámica corregir la hiperglucemia en la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis que ingresa en terapia intensiva con el aporte de insulina simple a dosis relacionadas con valores de perfil glucémico (1A).
- La gestación en curso es una contraindicación al empleo de insulinoterapia (intensiva o convencional) como terapéutica adjunta de la sepsis severa o choque séptico (1A).
- La indicación de insulinoterapia como terapéutica adjunta de la sepsis severa o choque séptico en la puérpera es decisión de consenso del equipo actuante, valorando el monitoreo metabólico estrecho a que hay que someter a la paciente, la estricta atención de enfermería requerida y el riesgo de hipoglucemia a que se expone y dependerá su uso de la relación riesgo/beneficio (2C).
- En la puérpera con sepsis severa o choque portadora de hiperglucemia después de lograr estabilidad hemodinámica y reducir glucemia con el aporte de insulina simple parenteral (1B), instituir como terapia adjunta un protocolo

de insulinoterapia intensiva (*I.I.T*) (2C) para mantener cifras de glucemia que oscilen entre 4,4 - 6,1 *mmol/L* (80 - 110 *mg/dl*) o un protocolo de régimen convencional (*I.C.T*) que mantenga cifras de glucemia entre 10 y 11,1 *mmol/L* (180 - 200 *mg/dl*) (2B) lo que disminuye la posibilidad de hipoglucemia. Este último objetivo también es perseguido buscando cifras diana menores a 8,3 *mmol/L* (< 150 *mg/dl*) (2B).

- Forma de empleo.

- Usar la insulinoterapia si se presume una estadía mayor de 3 días (2B).

- Medir los valores de glucemia cada 1 hora de inicio y cuando se estabilice la glucemia cada 2 - 4 horas (1B), con toma de muestras a través de catéteres centro-venosos (si no hay infusiones glucosadas y descartando siempre la primera muestra de no menos de 5 *ml* de sangre) (1B); puede tomarse muestra capilar de disponerse de un glucómetro pero valorar sus resultados con precaución (2C).

- La muestra capilar no debe tomarse si el paciente se encuentra en choque o hipoperfusión tisular severa (1A).

- Aporte nutricional: mientras el paciente se mantenga inestable desde el punto de vista hemodinámico aportar sólo de 200 a 300 g de glucosa por vía parenteral al día. Alcanzada la estabilidad proceder a su alimentación enteral, parenteral o mixta (prefiriéndose siempre la primera de ser posible); aportar de 20 a 30 Kcal no proteicas por kilogramo de peso corporal por día con una composición que incluya de 0,13 a 0,26 g de nitrógeno por Kg/d y de 20 - 40 % de calorías no proteicas en forma de lípidos (1B). Otros autores prefieren aportar en la sepsis como calorías sólo el Gasto Energético Basal en una proporción de 50% grasas y 50% hidratos de carbono con una tasa máxima de uso de glucosa de 4 *mg/kg/min* o 25 *Kcal/kg/d* con un aporte de proteínas de 2 *g/kg* de peso ideal (1B).

- Insulinoterapia convencional: Bomba de infusión con insulina simple 50 *ud* en 50 *ml* de solución salina 0,9% [1 *ud* insulina simple/1 *ml* solución salina] iniciar infusión sólo cuando el nivel de glucemia sea ≥ 9 *mmol/l* (163 *mEq/dl*), a razón de 0,1 *ud/kg/h* y ajustar dosis para mantener valores de glucemia entre 4,4 *mmol/L* (80 *mg/dl*) y 8,3 *mmol/L* (150 *mg/dl*), otros prefieren este último valor de 10.0 *mmol/L* (180 *mg/dl*). Cuando el valor de glucemia se acerque o caiga de 4,4 *mmol/l* (80 *mg/dl*) reducir de modo progresivo o suspender de modo temporal la infusión de insulina. La dosis máxima de insulina simple a infundir es de 50 *ud/h* (2B).

- Insulinoterapia intensiva: Bomba de infusión con insulina simple 50 *ud* en 50 *ml* de solución salina 0,9% [1 *ud* insulina simple/1 *ml* solución salina] iniciar infusión sólo cuando el nivel de glucemia exceda de 6,1 *mmol/l* (110 *mEq/dl*) a razón de 0,1 *ud/kg/h* y ajustar dosis para mantener valor de glucemia entre 4,4 *mmol/L* (80 *mg/dl*) y 6,1 *mmol/L* (110 *mg/dl*). Cuando el valor de glucemia se acerque o caiga de 4,4 *mmol/L* (80 *mg/dl*) reducir de modo progresivo o suspender de modo temporal la infusión de insulina. La dosis máxima de insulina simple a infundir es de 50 *ud/h* (2C).

- Contraindicaciones de la insulinoterapia como terapia adjunta en la sepsis grave.
 - Embarazo en curso (1A).
 - Diabetes Mellitus descompensada (1A).
 - Insuficiencia renal aguda o crónica (1C).
 - Insuficiencia hepática aguda o crónica (1C).
- Presentación. Insulina *Actrapid* (acción rápida). Bulbo 100 *UI / ml* de insulina humana / bulbo de 10 *ml*.
- Reacciones adversas.

Taquicardia, ansiedad, palpitaciones, sudoraciones, sensación de hambre, hipoglucemia severa (glucemia < 2,2 mmol/L ó 40 mg/dl), manifestaciones alérgicas.

- Precauciones.

- Categoría de riesgo en el embarazo B.
- Lactancia materna compatible pero disminuir dosis.
- Si disfunción renal o hepática requiere de ajuste de dosis por riesgo de hipoglucemia.
- Betabloqueadores (modifican la respuesta del paciente a la insulina de forma impredecible).
- Tiazidas, esteroides y hormonas tiroideas (disminuyen el efecto de la insulina).

4) Protección gástrica ^{11, 12, 14, 19, 27, 38, 149.}

Evidencia.

- Las condiciones de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis (hipoperfusión tisular, ventilación mecánica, coagulopatía, etc.) son propicias al desarrollo de complicaciones hemorrágicas del tractus digestivo superior por gastritis erosivas o úlceras de stress (A).
- No se hallaron trabajos en la literatura revisada sobre el empleo de los bloqueadores H₂ o inhibidores de la bomba de protones en la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis, pero son numerosos los informes de su uso en la población de adultos graves que ingresan en salas de cuidados intensivos (A).

Recomendación.

- Inicio de alimentación enteral lo antes posible previa valoración conjunta (1A).

➤ Mientras no sea posible la vía enteral administrar bloqueadores H₂ (Cimetidina o Ranitidina) (1A) o inhibidores de la bomba de protones (Omeprazol) (1A).

- Forma de uso: siempre por vía endovenosa.

- Dosis.

- Cimetidina. Dosis endovenosa intermitente: 1 - 4 *mg/kg/h* (promedio 300 *mg*) inyectados en 1 - 2 *min* que puede repetirse *c/ 6 - 8 h*. De ser necesario incrementar dosis no exceder de 2,400 *mg/día*. Dosis endovenosa continua: 40 – 50 *mg/h*.

- Ranitidina. Dosis endovenosa diluida intermitente lenta (2 *min*): 50, 100, 150 *mg c/ 6, 8 u 12 h* o como infusión endovenosa a razón de 25 *mg/h* durante 2 horas que puede repetirse cada 6 - 8 horas. No más de 300 *mg/d*.

- Omeprazol. Dosis endovenosa inicial de 40 - 80 *mg* seguido por una infusión continua de 8 *mg / h* por un período de 72 horas.

- Presentación.

- Cimetidina. Ampolletas 300 *mg / 2 ml*. Grageas 200 *mg*.

- Ranitidina. Ampolletas 25 *mg / ml*. Tabletas 150 *mg*.

- Omeprazol. Bulbos de 40 *mg*. Cápsula 20 *mg*.

- Reacciones adversas.

- Cimetidina: cefalea, diarreas, rash, náuseas, vómitos, dolor abdominal, confusión mental, agitación, hepatitis, nefritis intersticial, pancreatitis, trastornos de la conducción cardíaca, agranulocitosis, anemia aplásica.

- Ranitidina: confusión mental, cefalea, vómitos, diarreas, dolor abdominal, reacciones de hipersensibilidad, broncoespasmo, hipotensión arterial.

- Omeprazol: diarreas, rash, confusión mental, artralgias, mareos, elevación de las enzimas hepáticas, hepatitis, insuficiencia hepática, leucopenia, trombopenia, nefritis intersticial, visión borrosa, alteración del gusto.

- Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento.
- Precauciones.
- ✓ Cimetidina :
 - Categoría de riesgo en el embarazo B.
 - Lactancia materna: evitar de ser posible.
 - Si insuficiencia renal o hepática valorar relación riesgo / beneficio.
 - Si daño renal ajustar dosis según aclaramiento de creatinina (Cl_{cr}):
 - Cl_{cr} de 0 - 15 ml/minuto: 200 mg dos veces al día.
 - Cl_{cr} de 15 - 30 ml/minuto: 200 mg tres veces al día.
 - Cl_{cr} de 30 - 50 ml/minuto: 200 mg cuatro veces al día.
 - Cl_{cr} de 50 ml/minuto o más: usar dosis normal.
 - El uso asociado produce incremento de las concentraciones de: anticoagulantes orales, teofilina, fenobarbital, fenitoína, carbamacepina, propranolol, diacepam.
 - El uso asociado a lidocaína y nifedipina eleva sus concentraciones séricas.
- ✓ Ranitidina.
 - Categoría de riesgo en el embarazo B.
 - Lactancia materna compatible.
 - Si insuficiencia renal ajustar dosis.
 - Elevación de enzimas hepáticas.
 - Su uso asociado produce incremento de las concentraciones de procainamida, warfarina, fenitoína, propranolol, metoprolol, nifedipina, diacepam y teofilina.
- ✓ Omeprazol.
 - Categoría de riesgo en el embarazo C.
 - Lactancia materna: no datos.

- Si insuficiencia hepática una dosis de 10 - 20 *mg/d* es suficiente por aumento de la biodisponibilidad y de la vida media.

- Su uso asociado produce incremento de las concentraciones de diazepam, fenitoína, claritromicina y del efecto de warfarina y fenitoína.

D. Medidas a partir de las 25 horas (salas de terapia intensiva municipal y provincial).

- Aporte hidromineral según valoración clínica y de laboratorio (1A).

- Uso de drogas vasoactivas según evolución clínica y hemodinámica (1A).

- Valoración nutricional (tipo, vías, calidad) según situación de la paciente (1A).

- Continuar la administración de hidrocortisona a dosis bajas; en el choque séptico mantener hasta recuperación de la respuesta presora y después por 3 días más o por 5 - 7 días sin reducción paulatina de la dosis y después suspenderlos (2B).

- Mantener la glucemia entre 4,4 *mmol/L* (80 *mg/dl*) y 8,3 *mmol/L* (150 *mg/dl*) de estarse usando insulino terapia como terapéutica adjunta (2B).

- Mantener ventilación mecánica según estrategia establecida (1B).

- Mantener y reevaluar resto de las medidas adoptadas (1A).

- Después de las primeras 24 horas hacer (si no realizados) los siguientes complementarios: transaminasa glutámico pirúvica y oxalacética, bilirrubina, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltranspeptidasa, albúmina, proteínas totales, ácido úrico, urea, deshidrogenasa láctica, ácido láctico (según criterio médico). Hacer ultrasonido abdominal evolutivo a las 24 horas del ingreso (si evolución adecuada) y cada vez que sea necesario de existir complicaciones intrabdominales. Otros estudios imagenológicos (tomografía computarizada, resonancia magnética, ecocardiografía, etc.) dependen de la evolución clínica del caso (1A).

1) Revaluación del tratamiento antibiótico ^{9, 13, 14, 29, 33, 38.}

(Ver anexo # 12 tabla # 5).

Evidencias.

- Mantener antibioticoterapia de 7 a 10 días y valorar respuesta clínica diaria y resultados de cultivos (A). Si la respuesta clínica es lenta, no se ha logrado controlar el foco de sepsis o existe un déficit inmunológico demostrable la duración puede ser mayor (MB).
- La duración del tratamiento antibiótico es con frecuencia empírica por falta de datos fiables de curación en los pacientes críticos y está condicionada por el tipo de infección y la evolución de la paciente y menos por los controles microbiológicos. Por principio la duración debe ser la suficiente para que desaparezcan los signos y síntomas clínicos más importantes de infección y retirarse 48 - 72 horas después de su control (A).
- El uso de monoterapia o terapia combinada es un punto en discusión. La terapia combinada en teoría además de ampliar el espectro en especial a patógenos posiblemente resistentes, reduce el desarrollo de resistencias y mejora la evolución de la infección en las asociaciones con sinergismo; las desventajas son el riesgo de más efectos adversos, interacciones e incremento del costo (M).
- Muchos autores sugieren que la rotación antibiótica puede contribuir a disminuir o retardar el desarrollo de resistencias pero el resultado de diferentes estudios son contradictorios (MB).

Recomendaciones.

- El tratamiento antibiótico debe ser revaluado a las 48 - 72 horas (1A).

- Si se aísla un germen en los cultivos realizados y la respuesta clínica al tratamiento empírico inicial es buena, se recomienda no cambiar antibióticos aunque el estudio de sensibilidad a los mismos no se corresponda (1C).
- Si se aísla un germen en los cultivos realizados y la respuesta clínica al tratamiento empírico inicial no es buena, se sugiere cambiar antibióticos según el estudio de sensibilidad microbiológica realizado (1A).
- En el caso anterior no es necesario un tratamiento antibiótico combinado y la monoterapia (según el estudio de sensibilidad) puede ser suficiente (1C) todo avalado por la evolución clínica y características del caso (1C).
- Si aparecen nuevos signos de infección o empeoran los existentes deben repetirse las tomas de muestras para cultivo y aumentar el escalón terapéutico (1A).
- Si el estudio de sensibilidad a los antibióticos indica que el tratamiento es adecuado pero la evolución clínica es desfavorable (siempre que se haya actuado sobre el foco inicial de sepsis) se imponen las siguientes valoraciones (1A) :
 - a. Se ha establecido otro tipo de sepsis o hay una complicación de la ya existente.
 - b. Revisar la pauta antibiótica y comprobar que las dosis e intervalos son correctos.
 - c. Comprobar que no existen interacciones medicamentosas que disminuyan la eficacia de la antibioticoterapia impuesta.
 - d. Valorar si los antibióticos alcanzan niveles tisulares adecuados en el foco séptico.
 - e. Descartar causas no infecciosas de fiebre persistente.
- Si la paciente recibe antibióticos y se detecta una nueva infección y/o la evolución clínica es mala con riesgo vital, se impone tomar nuevas muestras de cultivo con la máxima rapidez sin esperar a que disminuya la acción de los antibióticos circulantes (1C); el cambio de los antibióticos en uso e reiniciar tratamiento empírico según los

elementos clínicos/epidemiológicos en un escalón terapéutico superior y sin esperar resultados de cultivos (1C).

➤ En situación de peligro vital no se justifica la retirada de los antibióticos y mantener a la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis sin antibioticoterapia para la obtención de nuevas muestras (1A).

➤ Si la paciente recibe antibióticos y se detecta una nueva infección y/o la evolución clínica es mala pero no compromete la vida, valorar suspender antibióticos por 24 - 48 horas para tomar muestras y después reiniciar tratamiento empírico en un escalón terapéutico superior según los elementos clínicos/epidemiológicos sin esperar resultados de los cultivos a no ser que se use un método de diagnóstico rápido (1C), con posterioridad los resultados obtenidos se consideran o no según el cuadro clínico evolutivo de la paciente (1C).

➤ La realización de un extendido de la muestra séptica con coloración de Gram de ser posible técnicamente es de ayuda en la orientación terapéutica (1C).

➤ Si es necesario valorar cambio de antibiótico por mala evolución clínica y no hay resultado de cultivos disponibles, tomar conducta por consenso según los esquemas terapéuticos propuestos (1C).

➤ Segundo esquema (1C).

- Forma de uso: siempre por vía endovenosa
- Dosis.

Ceftazidima: 6 g/d (endovenoso) + Ciprofloxacina (considerar como alternativos ceftazidima + amikacina).

➤ Tercer esquema (1C).

- Dosis.

- Cefepime: 4 - 6 g/EV/d si no ha sido usado + droga asociada de ser necesario.

- Meropenem: 3 g/EV/d + droga asociada de ser necesario.

➤ Cuarto esquema (1C).

- Dosis.

Piperacilina/Tazobactam 300 mg/kg/EV/d (en base a la Piperacilina) + droga asociada de ser necesario.

- Presentación.

- Ceftazidima. Bulbo 1 g (polvo liofilizado).

- Meropenem. Bulbo 0,5 y 1 g (polvo liofilizado).

- Piperacilina/tazobactam. Bulbo Piperacilina 1g + Tazobactam 250 mg (polvo liofilizado).

- Reacciones adversas.

-Ceftazidima: síndrome emetiforme, diarreas, enterocolitis por *Clostridium difficile*, Coombs +, eosinofilia, trombocitopenia, alteraciones del tiempo de protombina y del tiempo parcial de tromboplastina, alteraciones de las enzimas hepáticas, íctero por colestasis.

-Meropenem: síntomas emetiformes, cefalea, rash, Coombs +, trombocitopenia, alteraciones del tiempo de protombina y del tiempo parcial de tromboplastina, alteraciones de las enzimas hepáticas, diarreas.

-Piperacilina/Tazobactam: náuseas, vómitos, cefalea, rash, fiebre, enfermedad del suero, Coombs +, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia, alteraciones del tiempo de protombina y del tiempo parcial de tromboplastina, alteraciones de las enzimas hepáticas, disfunción renal, diarreas, enterocolitis por *Clostridium difficile*, el uso por más de 10 días puede aumentar el riesgo de neutropenia.

- Precauciones.

✓ Ceftazidima.

- Categoría de riesgo en el embarazo B.
- Lactancia materna compatible.
- Hemorragias (hipoprotobinemia).
- Si fallo renal ajustar dosis (Anexo # 12 Tabla # 5).
- ✓ Cefepime.
- Categoría de riesgo en el embarazo B.
- Lactancia materna compatible.
- Si fallo renal ajustar dosis (Anexo # 12 Tabla # 5).
- En la insuficiencia hepática, enfermedades hemorrágicas y colitis ulcerosa o enteritis regional evaluar riesgo / beneficio.
- ✓ Meropenem.
- Categoría de riesgo en el embarazo B.
- Lactancia materna: información no disponible.
- Si fallo renal ajustar dosis (Anexo # 12 Tabla # 5).
- Riesgo de convulsiones si antecedentes de afección neurológica.
- ✓ Piperacilina / Tazobactam.
- Categoría de riesgo en el embarazo y lactancia materna: no hay información disponible; sólo usar si beneficio terapéutico supera el riesgo a la madre y al feto.
- Hipersensibilidad a las Penicilinas.
- Si fallo renal ajustar dosis (Anexo # 12 Tabla # 5).
- El empleo de otros antibióticos u antimicóticos es siempre una decisión colegiada amparada por cultivos y valoración clínica (1C).

2) Neumonía.

La obstétrica gravemente enferma por sepsis casi siempre es una paciente quirúrgica, aunque es frecuente que la neumonía sea la afección primaria o por complicación en cuyo caso cambia la estrategia antibiótica.

I. Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) ^{33,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160.}

Evidencia:

- Los organismos productores de neumonía en la mujer embarazada son similares a los hallados en la mujer no embarazada (A). Del mismo modo que fuera del embarazo el agente etiológico no se identifica en el 40 al 61% de las neumonías adquiridas en la comunidad (M).
- El *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno bacteriano identificado con mayor frecuencia y justifica del 30 al 50% del total de neumonías de esta población. Los gérmenes causales más frecuentes de la NAC que requieren hospitalización son: virus Influenza, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, bacilos gram negativos, anaerobios, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Haemophilus Influenzae* (A).
- La neumonía adquirida en la comunidad casi nunca es causada por más de un organismo típico o dos atípicos. La neumonía aspirativa es la única provocada por múltiples patógenos (A).
- La neumonía adquirida en la comunidad puede adoptar formas severas que sean criterio de tratamiento en las Salas de Cuidados Intensivos (A).
- Evitar la monoterapia con macrólidos porque aproximadamente el 25% de las especies de *Streptococcus pneumoniae* son resistentes a todos los macrólidos (A).

- El sobre uso de beta- lactámicos y macrólidos es la causa del incremento de la concentración inhibitoria mínima y por ello se recomiendan altas dosis de beta-lactámicos (A).
- Los pacientes con NAC de etiología viral que acuden a terapia intensiva pueden estar sobreinfestados con gérmenes como el neumococo y el estafilococo (los más frecuentes) causantes de una alta mortalidad en pacientes obstétricas. Por ello es recomendable ampliar la cobertura antibiótica e incluir al estafilococo aureus (A).
- Uno de los antibióticos recomendados en la literatura es el ampicillin + sulbactam que no existe en el cuadro básico nacional de medicamentos; sin embargo el amoxicillin + sulbactam que si existe tiene similar espectro antimicrobiano. Por otra parte el sulbactam tiene actividad intrínseca sobre la mayoría de las cepas de *Acinetobacter spp.*, *Bacteroides fragilis* y *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a Glicopéptidos; además su potente acción inhibidora de las beta lactamasas (tipo II, III, V y VI de Richmond y Sykes) brinda una mayor eficiencia a la acción de la amoxicilina (A).
- La mayoría de los regímenes terapéuticos para pacientes admitidos en Salas de Cuidados Intensivos recomiendan incluir un beta-lactámico, y de manera específica para cuidados intensivos proponen tratamiento con cefotaxima, ceftriaxona, amoxicillin-sulbactam o fluoroquinolona respiratoria (B).

Recomendaciones.

Tratamiento antibiótico empírico inicial.

- Para la paciente que viene del área de salud sin tratamiento antibiótico con NAC grave pero sin criterio de ventilación mecánica, se recomienda iniciar antibioticoterapia con un β -lactámico (ceftriaxona, cefotaxima o amoxicilina + sulbactam) + un macrólido (azitromicina o claritromicina) por espacio de 7 a 10 días

según evolución clínica (1B). En pacientes alérgicos considerar fluoroquinolona respiratoria (levofloxacin) valorando riesgo/beneficio pues es un medicamento clase C en el embarazo u aztreonam (1A).

➤ Para la paciente que viene del área de salud con NAC grave e insuficiencia respiratoria aguda y criterio de ventilación mecánica y/o signos de alarma como presencia de cavitaciones (neumatoceles) o infiltrados focales múltiples; la severidad del cuadro no permite esperar y se recomienda ampliar la cobertura antibiótica e incluir al estafilococo aureus que por ser adquirido en la comunidad tiene mayores posibilidades de ser meticillin/sensible. Se sugiere tratamiento con amoxicilina + sulbactam asociado a vancomicina (1B).

II. Neumonía intrahospitalaria y asociada a la ventilación mecánica 33, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173.

Evidencias.

➤ La neumonía intrahospitalaria (NIH) es la que comienza 48 horas después del ingreso hospitalario. La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es la neumonía intrahospitalaria que aparece en pacientes sometidos a ventilación mecánica (VM) después de comenzar ésta, aunque lo más importante es la presencia de una vía respiratoria artificial (A).

➤ Se reconocen dos subgrupos de neumonía intrahospitalaria (A) :

– Temprana: la que aparece en los primeros cuatro días del ingreso o de la ventilación mecánica y es causada por bacterias de la comunidad que colonizan la orofaringe.

– Tardía: la que aparece a partir del quinto día de hospitalización y es causada por patógenos hospitalarios que colonizan la orofaringe durante el ingreso.

- Los gérmenes causales más frecuentes de la NIH temprana son: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, bacilos gram negativos, anaerobios y virus respiratorios y de la NIH tardía: *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, Enterobacterias multirresistentes y *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (SAMR). Los patógenos más comunes de neumonía intrahospitalaria de adultos en cuidados intensivos son la *Pseudomonas aeruginosa* y el *Staphylococcus aureus* (SAMR) (A).
- Al usar quinolonas se prefiere la levofloxacina en la terapia combinada por tener muy buena actividad antipseudomónica (A).
- No existe una conclusión firme para seleccionar el linezolid o un glicopéptido como tratamiento de pacientes con NIH o NAV por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (SAMR) (M).
- El meropenem es el antibiótico de mejor resultado contra el *Acinetobacter baumani*, de menor porcentaje de resistencia en la mayoría de las series revisadas y de elección en el tratamiento de la *Pseudomona aeruginosa* (A).
- La administración de antibióticos por vía inhalatoria (nebulización o instilación endotraqueal) adjunto a la terapia parenteral es beneficioso en pacientes con NAV; su uso no compromete la hematosis y se logran altas concentraciones en tejido pulmonar y secreciones bronquiales, ej. la amikacina por esta vía tiene mínima absorción sistémica y mínima afectación renal con altas concentraciones tisulares en el pulmón, mientras que por vía parenteral tiene muy poca penetración en el tejido pulmonar (B).
- Hay trabajos que reportan el uso del colistin inhalado para el tratamiento de la neumonía nosocomial o la asociada a la ventilación por gérmenes Gram negativos multiresistentes a drogas principalmente *P. aeruginosa* y *A. baumannii* con mejor

penetración tisular (B); aunque no hay estudios que evalúen su concentración en la capa líquida (*lining*) que cubre el epitelio alveolar que es el sitio diana de los antibióticos en el tratamiento de la neumonía (M).

➤ En condiciones de laboratorio y en animales con neumonía por *P. aeruginosa*, el colistimetato y la amikacina por nebulización alcanzan una buena concentración pico tisular en el pulmón, así como reducción notable de los conteos bacterianos (M).

➤ El problema radica en que no se sabe si estos resultados pueden ser extrapolados a pacientes críticos con neumonía nosocomial multiresistente a antibióticos (B).

➤ Otros autores plantean que la adición de antibióticos por vía inhalatoria no logra mejores resultados clínicos comparados con un placebo (B), pero están de acuerdo en que la erradicación microbiológica es mayor en pacientes que los reciben (M).

➤ La vía inhalatoria no debe usarse de modo profiláctico por el riesgo de crear gérmenes multiresistentes (M).

➤ La vía inhalatoria es muy útil en la sepsis por patógenos que requieren altos valores de concentración inhibitoria mínima, frente a antibióticos que no la alcanzan en tejido pulmonar con el aporte por vía sistémica (A).

➤ Un efecto secundario al empleo de la vía inhalatoria es el broncoespasmo que puede ser inducido tanto por los antibióticos como por los diluentes asociados (A).

➤ Si no existe una presentación comercial para uso por vía inhalatoria se utiliza el fármaco de la presentación por vía intravenosa, reconstituido o diluido con agua para inyección o solución salina fisiológica, según la estabilidad físico-química del antibiótico, la osmolaridad y el pH de la solución (M).

- La osmolaridad y pH de la solución a nebulizar debe ser semejante a los valores fisiológicos (300 - 400 mOsm/kg y pH $7 \pm 0,5$); la literatura señala que la solución ideal debe tener una osmolaridad entre 150 y 550 mOsm/kg (A).
- La utilización de soluciones con osmolaridad < 100 o > 1.100 mOsm/kg, pH extremos y los conservantes de algunos preparados intravenosos pueden ser causa de tos y/o broncoespasmo. La utilización previa de un broncodilatador puede reducir la irritación bronquial y la frecuencia de broncoespasmo (A).
- El volumen de la solución a nebulizar debe ser de 4 a 5 ml pues una cantidad menor supone un aumento de la viscosidad de la solución y dificulta la nebulización, y volúmenes mayores no mejoran el rendimiento y aumentan el tiempo de nebulización (A).
- Los antibióticos por vía inhalatoria más apreciados por la literatura en la neumonía nosocomial son los aminoglucósidos, la colistina y los β -lactámicos (A).

Recomendaciones.

- Para pacientes con estadía hospitalaria menor de 7 días (NIH temprana) que requieren cuidados intensivos, o menos de 4 días de ingreso en la UCI sin factores de riesgo a gérmenes multiresistentes; la literatura recomienda monoterapia con una cefalosporina de tercera-generación (cefotaxima o ceftriaxona) o una fluoroquinolona respiratoria o amoxicillin/sulbactam o piperacillin/tazobactam, y si hay sospecha de *Staphylococcus aureus* (severidad del cuadro, neumatoceles, infiltrados focales múltiples) asociar la vancomicina según filtrado glomerular (1B).
- Para pacientes con estadía hospitalaria mayor de 7 días (NIH y NAV tardía) que requieran cuidados intensivos, o más de 4 días de ingreso en la UCI u otro factor de riesgo a gérmenes multiresistentes; se recomienda para la NIH y NAV tardía el empleo de tres antibióticos: dos de diferente clase con alto grado de actividad

antipseudomónica y potencial de resistencia bajo, y un tercero para el *Staphylococcus aureus* meticillin resistente (SAMR). El régimen empírico que proponen es: 1-Piperacillin/tazobactam + amikacina ó 2- Meropenem + levofloxacin, aztreonam o amikacina y un tercer antibiótico para el *Staphylococcus aureus* (SAMR) (vancomicina o linezolid) (1B).

➤ No hay un esquema óptimo pero las combinaciones en uso en los últimos tiempos para la *Pseudomona aeruginosa* con buenos resultados son: el meropenem o doripenem + levofloxacin o aztreonam. Se puede usar de modo alternativo una penicilina antipseudomónica (Piperacillin/tazobactam) en combinación con levofloxacin o aminoglucósidos o aztreonam que proporcionan igual eficacia (1B).

➤ Se recomienda añadir por vía inhalatoria:

- Amikacina a dosis total (mg/kg de peso corporal) en dosis subdivididas cada 12 horas (diluida en solución salina fisiológica hasta completar un volumen total de 4 - 5 ml) asociada al uso parenteral o como único uso junto a los otros antibióticos (1C).

- Colistina (Polimixín E). Se encuentra en el cuadro básico nacional de medicamentos como colistina para uso parenteral en forma de bulbos de 100 mg (1mg = 12 500 ud.) y se presenta internacionalmente como colistimetato de sodio GES® para uso inhalatorio. La colistina de presentación parenteral puede usarse por vía inhalatoria; la dosis es de 80 mg (1 millón ud.) diluido en 4 - 5 ml de solución salina fisiológica / 12 h.

➤ Se recomienda que si hay respuesta a la antibioticoterapia la duración de la misma debe ser entre 8 y 10 días; excepto si se aísla *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter* o *Stenotrophomonas maltophilia* cuando se extiende entonces de 14 a 21 días (1B).

- Forma de uso: siempre por vía endovenosa

- Dosis:

- ✓ Penicilinas.

- Amoxicilina/sulbactam.

Dosis. 150 *mg/kg/EV/d* (100 *mg/kg* de *amoxicilina* con 50 *mg/kg* *sulbactam*) en cuatro subdosis.

- ✓ Macrólidos (en el cuadro básico de medicamentos no hay existencia de macrólidos de presentación parenteral).

- Azitromicina.

Dosis única de 500 *mg*/1er día seguido de 250 *mg* diario/5 días/vía oral.

- Claritromicina.

Dosis. 250 - 500 *mg* / 12 *h* vía oral.

- ✓ Glicopéptidos.

- Vancomicina.

Dosis. 30 *mg/kg/EV/d* en dos subdosis.

- ✓ Quinolona respiratoria.

- Levofloxacina.

Dosis. 250 - 750 *mg* / *EV/d* en infusión de una hora según severidad.

- ✓ Monobactámicos.

- Aztreonam.

Dosis. 1 - 2 *g* / *EV* / 8 - 6 *h*.

- ✓ Ketolides.

- Linezolid.

Dosis. 600 *mg* / *EV* / 12 *h*.

- Presentación.

- Bulbos amoxicilina (500 mg) + sulbactam (250 mg).
- Tabletas azitromicina (250 mg).
- Tabletas claritromicina (250 mg).
- Bulbos vancomicina (500 mg).
- Bulbos levofloxacin (500 mg / 100 ml).
- Bulbos aztreonam (1 g).
- Bolsas linezolid (600 mg / 300 ml).
- Precauciones.
 - ✓ Amoxicilina/sulbactam:
 - Categoría de riesgo en el embarazo B.
 - Lactancia materna evitar su uso.
 - Si fallo renal requiere aumento del intervalo de las dosis (Anexo # 12 tabla # 5).
 - ✓ Azitromicina:
 - Categoría de riesgo en el embarazo B.
 - Lactancia materna compatible.
 - Evitar si: daño hepático, trastornos del ritmo cardiaco, síndrome de QT largo.
 - No se dispone de información relacionada con su uso en el daño renal.
 - ✓ Claritromicina:
 - Categoría de riesgo en el embarazo C.
 - Lactancia materna evitar su uso (valorar si b > R).
 - Si fallo renal ajustar dosis (Anexo # 12 tabla # 5).
 - ✓ Vancomicina:
 - Categoría de riesgo en el embarazo C.
 - Lactancia materna no hay datos disponibles.
 - Si fallo renal ajustar dosis (Anexo # 12 tabla # 5).

✓ Levofloxacina:

- Categoría de riesgo en el embarazo C.
- Lactancia materna evitar su uso.
- Si fallo renal ajustar dosis (Anexo # 12 tabla # 5).
- Aportar en infusión endovenosa lenta (no menos de 1 hora).

✓ Aztreonam:

- Categoría de riesgo en el embarazo B.
- Lactancia materna datos no definitivos.
- Si fallo renal ajustar dosis (Anexo # 12 tabla # 5).

✓ Linezolid:

- Categoría de riesgo en el embarazo C.
- Lactancia materna datos no definitivos.
- Si fallo renal ajustar dosis (Anexo # 12 tabla # 5).

• Reacciones adversas.

- Amoxicilina/Sulbactam: náuseas, vómitos, erupción cutánea maculopapulosa neutropenia, eosinofilia, anemia, síndrome de *Stevens-Johnson*, colitis pseudomembranosa.

- Azitromicina: náuseas, vómitos, diarreas, somnolencia, convulsiones, disgeusia, neutropenia, nefritis intersticial, fallo renal agudo, artralgias, íctero colestásico, angioedema, reacciones alérgicas, insuficiencia hepática.

- Claritromicina: náuseas, vómitos, diarreas, disgeusia, íctero colestásico, síndrome *Stevens-Johnson*, necrolisis tóxica epidérmica, angioedema, anemia, neutropenia, trombopenia, hipoglucemia, colitis pseudomembranosa.

- Vancomicina: flebitis, neutropenia, síndrome del hombre rojo, reacciones de hipersensibilidad cutánea, nefritis intersticial, fallo renal agudo, tinnitus, eosinofilia,

fiebre, vasculitis, necrosis tóxica epidérmica, síndrome de *Stevens-Johnson*, agranulocitosis, trombocitopenia.

- Levofloxacina: igual a la Ciprofloxacina. Además hipoglucemia, neumonitis, rabdomiólisis.

- Aztreonam: hipersensibilidad, halitosis, erupción cutánea, náuseas, vómitos, diarreas, flebitis, anafilaxia, íctero, hepatitis, prolongación del TP y TPT, sangramiento digestivo, necrosis tóxica epidérmica, convulsiones.

- Linezolid: anemia, trombocitopenia, se ha reportado neutropenia, neuropatía tóxica después de uso prolongado, acidosis láctica, si asociación con IMAO riesgo de crisis hipertensiva, síndrome serotoninérgico, precaución en la asociación con drogas que contengan pseudoefedrina, fenilpropanolamina o fluoxetina.

3) Oligoanuria. ^{6, 8, 12, 14, 24, 25, 40, 41, 42, 51, 56, 59, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193.}

Evidencias.

➤ En líneas generales, la oligoanuria en la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis de inicio es el resultado del conflicto continente/contenido (hipovolemia relativa) por la vasoplejia que se establece de no existir un sangrado activo, más tarde la persistencia del trastorno hemodinámico puede producir una necrosis tubular aguda, situación que también se produce si se asocia una coagulopatía de consumo o por el empleo de drogas nefrotóxicas (A).

➤ El aporte precoz de volumen es la forma de recuperar una adecuada perfusión renal; una volemia efectiva disminuye la vasoconstricción intrarrenal y asegura un efecto *flushing* intratubular con aumento del gasto urinario (A).

➤ Restaurar la volemia efectiva persigue los siguientes objetivos (A) :

a. Mantener la normovolemia y la estabilidad hemodinámica.

- b. Optimizar la relación aporte/entrega de oxígeno.
 - c. Restaurar la homeostasis de los diferentes compartimentos hídricos.
 - d. Conseguir una presión coloidosmótica adecuada.
 - e. Mejorar la perfusión de la microcirculación.
- Si alcanzada la normovolemia persiste la hipoperfusión renal el aporte de aminas presoras (norepinefrina), inopresoras (dopamina) o aún inotrópicas (dobutamina) de existir depresión miocárdica contribuyen a mejorar la perfusión renal (A).
 - No se acepta que la dopamina a baja dosis tenga efecto protector renal aunque aumenta la presión de perfusión renal y la filtración glomerular e inhibe la reabsorción tubular de sodio (↑ natriuresis); no se ha demostrado que su uso repercuta sobre la mortalidad o el requerimiento de técnicas depuradoras (A).
 - La acción de la norepinefrina sobre la función renal en el choque séptico hiperdinámico es diferente a la observada en otros tipos de choque (ej. hemorrágico), pues produce un aumento de la fracción de filtración al tener mayor efecto sobre la resistencia de la arteriola eferente e incrementar el flujo sanguíneo renal. La isquemia renal observada en el choque séptico hiperdinámico no empeora con la infusión de norepinefrina y aún más, se sugiere que puede ser efectiva en mejorar el flujo sanguíneo y la resistencia vascular renal (A).
 - Si alcanzada la normovolemia y estabilizada la hemodinamia persiste la oligoanuria, el objetivo es lograr gasto urinario con el aporte de diuréticos de asa (Furosemida) para un mejor manejo clínico (M).
 - La conversión del fallo renal a no oligúrico hace más liberal el manejo de líquidos y brinda la posibilidad de emplear nutrición parenteral (A).

- No está demostrado que la diuresis forzada con diuréticos se asocie a mayor riesgo de muerte o irreversibilidad de la función renal en críticos (M); pero la refractariedad al tratamiento diurético equivale a peor pronóstico y es sinónimo de diálisis (A).
- La conversión del fallo renal de oligúrico a no oligúrico si retención importante de azoados no debe posponer el criterio de diálisis precoz (A).
- La aplicación de métodos de depuración extrarenal como terapéutica adjunta en la población general con sepsis grave mejora el pronóstico (M); aunque el mecanismo de acción aún no está bien definido (B).
- Si el paciente séptico grave se complica con un fallo renal agudo está bien establecida la utilidad de los métodos de depuración extrarenal intermitente (*IHD*) o lentos de ultrafiltración, hemofiltración y hemodiafiltración como terapia sustitutiva renal (A).
- Los métodos lentos de depuración extrarenal pueden realizarse por vía arterio - venosa (*CAVH*) o veno - venosa (*CVVH*), la más usada en nuestro medio es la veno-venosa (A).
- La hemofiltración arterio-venosa continua es usada menos por sus problemas que incluyen la dependencia de la presión arterial sistémica, la necesidad de un acceso vascular prolongado y un menor aclaramiento aún cuando funcione correctamente. Algunos de estos problemas se han resuelto al menos de modo parcial, con el desarrollo de técnicas de hemofiltración/hemodiafiltración veno-venosa continua (*CVVH / CVVHD*) (A).
- En condiciones estándar el método intermitente produce mayor aclaramiento de creatinina (160ml/min) y se emplea por menos tiempo (horas), mientras que los métodos lentos aún con un menor aclaramiento de creatinina (*CVVH / 15 ml/min* y

CVVHD / 25 - 40 ml/min) pueden tener una mayor duración (días). Aunque es conocido que el uso de un hemofiltro mayor con mayor velocidad de flujo puede alcanzar un aclaramiento de creatinina mucho mayor al permitido por el método intermitente (A).

➤ Los métodos de depuración extrarenal sean continuos o intermitentes en ausencia de inestabilidad hemodinámica son equivalentes, sin embargo en su presencia, las técnicas lentas permiten un aclaramiento más fisiológico y consistente sin efecto rebote, producen menos inestabilidad hemodinámica y admiten la filtración de moléculas mayores (A).

➤ El paciente vasopresor dependiente tolera mejor el uso de los procedimientos depuradores extrarenales continuos que los intermitentes (A).

➤ La literatura revisada plantea, que hay mayor sobrevida relacionada a un mayor ritmo de ultrafiltración por el método veno-venoso continuo con la mejor dosis de diálisis de 35 - 45 ml/kg/h (B).

Recomendaciones.

➤ Si fallo renal agudo con retención de azoados y embarazo en curso valorar según tiempo gestacional, madurez del producto, estado materno y patología de base la interrupción de la gestación (1C), como se establece en el acápite 6: Actuación en la gestante.

➤ Prevenir y tratar las causas reversibles asociadas: prevención y/o reposición adecuada de volumen en la hemorragia obstétrica; captación y tratamiento precoz de la gestante con enfermedad hipertensiva; vigilar signos tempranos de choque; corregir las dosis de drogas nefrotóxicas por aclaramiento de creatinina endógena y evaluación del riesgo/beneficio de su uso (1A).

➤ Aporte temprano y adecuado de volumen según se establece en el acápite 7: Fluidoterapia (1A). Se prefiere el uso de cristaloides pero en situaciones caracterizadas por mala distribución de líquidos con un espacio intersticial expandido considerar el empleo de coloides, los autores prefieren la albúmina humana (más aún si hipoalbuminemia) por las complicaciones de los almidones, dextrans y gelatinas aunque su empleo prudente no se descarta valorando el peligro potencial de edema pulmonar. La dosis está en función de la hemodinamia y patología asociada (1C).

➤ De persistir la oligoanuria y estar la paciente euvolémica con estabilidad hemodinámica o aún hipervolémica sin uso de drogas nefrotóxicas, tratar de lograr gasto urinario con el uso de Furosemida a dosis intermitente o en infusión continua (1B).

➤ Si a pesar de las medidas adoptadas se establece el fallo renal agudo y hay inestabilidad hemodinámica, valorar el uso temprano de métodos lentos de depuración extrarenal (hemofiltración/hemodiafiltración venovenosa continua) como medio de soporte del fallo renal con ritmo de ultrafiltración de 35 - 45 *ml/kg/h*, tener en cuenta que mientras más precoz es su empleo el pronóstico es mejor (1B).

➤ Las indicaciones para los métodos de depuración extrarenal aceptados por el Grupo de Trabajo se exponen en el Anexo 13 Tabla # 6.

- Furosemida:

- Forma de uso: siempre por vía endovenosa.

- Dosis.

- Dosis intermitente: 10 - 20 *mg c/* 4, 6 u 8 h por vía endovenosa según respuesta clínica.

- Infusión endovenosa continua: bolo endovenoso inicial de 0,1 *mg/kg* seguido de infusión continua de inicio a 0,1 *mg/kg/h* que se duplica cada 2 horas de ser necesario hasta llegar a una dosis máxima de 0,4 *mg/kg/h* sin pasar de 40 *mg/h*. Si refractariedad al aporte de 20 *mg/h* (gasto urinario < 0,5 *ml/kg/h* por más de 6 horas) con ganancia hídrica positiva, se prefiere usar de forma precoz la hemofiltración venovenosa continua si inestabilidad hemodinámica, hasta evidencia de recuperación renal (aumento del gasto urinario sin diuréticos y no incremento de la creatinina a más de 0,5 *mg/dl/d*).

- Presentación.

Ampolletas de 20 *mg / 2 ml* y 50 *mg / 3 ml*.

- Reacciones adversas.

Hipotensión ortostática, hiponatremia, hipopotasemia, alcalosis hipoclorémica, dermatitis, reacciones alérgicas, ototoxicidad, hiperuricemia, leucopenia, trombocitopenia, pancreatitis, nefrotoxicidad a dosis altas sostenidas.

- Contraindicaciones.

-Hipersensibilidad a la furosemida y otros compuestos sulfamídicos.

- Coma hepático.

- Anuria.

- Precauciones.

- Categoría de riesgo en el embarazo: C.

- Lactancia materna compatible.

4) Coagulación ^{14, 19, 30, 76, 90, 91, 92, 93, 94, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200.}

Evidencias.

- La sepsis grave y la coagulopatía de consumo tienen una estrecha relación, más aún de aparecer la primera como complicación de la gestación y/o puerperio (A).
- Las alteraciones de la coagulación en la sepsis son precoces o tardías y se relacionan con el factor causal (virulencia del germen), factor huésped (estado inmunológico, enfermedades crónicas, etc.) ; con la disfunción hepática (por trastornos de la síntesis de los factores I y V más los vitamina K dependientes [II, VII, IX y X]) que se añaden a otras alteraciones como: trastornos cuanti-cualitativos plaquetarios, inhibición de la fibrinólisis, disminución de los niveles de antitrombina III y de la proteína C activada, mayor acción trombínica y activación de los factores V y VIII (A).
- La sepsis es una de las causas de trombocitopenia y trombocitopatía y su severidad se relaciona con la magnitud de las mismas. Los mecanismos de la génesis de los trastornos plaquetarios en la sepsis son: fallo de la producción; aumento de la destrucción (hemofagocitosis); hiperconsumo (CID); secuestro (hiperesplenismo); inducida por drogas (mielosupresión o por mecanismos inmunológicos) y otros: tromboastenia (uremia; fallo hepático severo; uso de antiagregantes plaquetarios y por circuitos extracorpóreos) e hiperfibrinólisis (por circuitos extracorpóreos) (A).
- En la gestación normal los niveles de los factores de la coagulación e inhibidores de la fibrinólisis ascienden al tiempo que los activadores del plasminógeno disminuyen lo que en teoría protege de la hemorragia durante el parto sin embargo, este estado de cosas es un terreno abonado para el desarrollo de una coagulopatía de consumo si el contenido uterino rico en factor tisular se pone en contacto con la sangre materna (embolismo del líquido amniótico, óbitos fetales, placenta retenida, etc.); y de existir sepsis asociada entonces la predisposición a los trastornos de la

coagulación es mayor por la acción directa de los gérmenes sobre el endotelio vascular así como por las toxinas liberadas (A).

➤ El desequilibrio de la relación estado protrombótico/tendencia a sangrar ocurre en distintos órganos de modo simultáneo y se expresa ya sea, por predominio de las trombosis microvasculares con alteración de la microcirculación y empeoramiento de la perfusión tisular e incremento de la isquemia secundaria y de la hipoxia que produce más disfunción orgánica, y/o por hemorragias a distintos niveles viscerales (tubo digestivo, suprarrenales, pulmón, hígado, cerebro, etc.) con disfunción/fallo de los mismos y mayor deterioro sistémico (A).

➤ La terapéutica con componentes sanguíneos pretende reponer plaquetas o factores de la coagulación en la coagulopatía de consumo al diagnosticarse la misma por los elementos clínicos (sangrado por sitios múltiples, etc.) y de laboratorio como: plaquetopenia y alteraciones de los tests humorales de coagulación (tiempo de protombina, tiempo parcial de tromboplastina, fibrinógeno, productos de degradación de la fibrina, dímero D y test de sulfato de protamina) que son los más socorridos y aceptados para su diagnóstico (M).

➤ No hay consenso en cuanto a la cifra de plaquetas a mantener en sangre periférica pero se acepta que conservarlas en valores superiores a 50×10^9 es una práctica razonable (M).

➤ El uso de Factor VII recombinante recién se reporta en el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada de la paciente obstétrica gravemente enferma con trastorno hemorrágico (MB).

➤ El uso de Antitrombina III no ha demostrado en una población general con sepsis grave y coagulopatía asociada algún efecto beneficioso sobre la mortalidad (MB).

➤ El uso de los componentes sanguíneos se asocia en ocasiones a serias complicaciones (A).

Recomendaciones.

➤ El tiempo es crucial, prevenir y/o tratar los factores de riesgo y el tratamiento precoz del factor causal, son la piedra angular de la terapéutica de los trastornos de la coagulación (1A).

➤ Uso de los componentes sanguíneos: glóbulos rojos, plasma fresco congelado, crioprecipitado y concentrados de plaquetas según lo normado en el país (1B).

➤ Caracterización de los componentes sanguíneos citados:

a. Concentrado de glóbulos rojos:

- Volumen: 200 - 300 *ml*.
- Dosis: según fórmula [hematócrito en déficit x peso (Kg) x 1,5 = *ml* a infundir en 24 h] o a razón de 10 *ml/kg/d*.
- Una unidad aumenta el hematócrito en 3% y la hemoglobina en 1 *g/dl*.
- Precaución:
 - Completar la transfusión en 4 horas o menos.
 - Iniciar transfusión en los primeros 30 min. de retirada la unidad del refrigerador.

b. Plasma fresco congelado.

- Volumen: 200 - 300 *ml*.
- Dosis: a razón de 10 a 20 *ml/kg/d* (aumenta un 20% el nivel de los factores de la coagulación)
- Precaución: Transfundir lo más rápido posible en 20 ó 30 minutos después de descongelar (si no hay disfunción cardiovascular u oligoanuria), para evitar pérdidas de los factores lábiles de la coagulación.

c. Crioprecipitado o Globulina antihemofílica humana.

- Volumen: cada unidad tiene de 15 a 20 *ml.* y contiene: Factor VIII: 100 UI; Factor *von Willebrand*: 40 - 70%; Fibrinógeno: 200 *mg/unidad*; Factor XIII: 20 a 30% y Fibrinonectina.

- Dosis: 1 unidad/10 kg y seguir según control clínico.

- Una unidad incrementa el fibrinógeno en 5 *mg/dl.*

- El nivel hemostático del fibrinógeno es de 100 *mg/dl.*

- Fibrinógeno requerido = Fibrinógeno deseado - Nivel real de fibrinógeno (*mg/dl*) x volumen plasmático.

- Volumen plasmático (*ml*): Peso corporal en libras x 30.

- Precaución: Transfundir lo más rápido posible.

d. Concentrado de plaquetas.

- Volumen: 50 *ml.* de plasma + 5 - 6 x 10⁹ plaquetas.

- Dosis: 1 concentrado cada 10 *Kg.* de peso (aumenta el recuento plaquetario en 30 - 50 x 10⁹/L); ó de 4 - 6 ud / m² de superficie corporal.

- Precaución:

- Calcular el incremento corregido del recuento (ICR).

$$\text{ICR} = \frac{(\text{Rec post-transf} \times 10^9 - \text{Rec pre-transf} \times 10^9) \times \text{Superficie corporal (m}^2\text{)}}{\text{Plaquetas transfundidas (x } 10^9\text{)}}$$

Leyenda. Rec: recuento; pre y post-transf: pre y post – transfusional.

- Si a la hora después ICR < 7,5 X 10⁹ o a las 18 horas ICR < 4,5 X 10⁹ se considerará al paciente refractario a las transfusiones de plaquetas.

- Dosificar factores de la coagulación de ser posible y reponer según déficit (1A).

- En la paciente obstétrica con aborto séptico o síndrome de feto muerto complicada con trastornos de la coagulación; la evacuación del útero, el control/eliminación del foco y la antibioticoterapia de amplio espectro más la

reposición de componentes sanguíneos son los elementos terapéuticos fundamentales (1A).

➤ Si se sospecha tromboflebitis séptica pélvica se recomienda el uso de heparina a dosis anticoagulante asociada a los antibióticos (ver acápite 11: Profilaxis de la trombosis venosa profunda) (1A).

➤ La paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis con conteo plaquetario $\geq 50 \times 10^9/l$ es frecuente que no sangre y se transfunde plaquetas sólo si se requiere por realización de algún proceder invasivo o cirugía. La hemorragia espontánea sólo se produce con recuento plaquetario $< 20 \times 10^9/L$. Con valores entre 10 y $30 \times 10^9/l$ la infusión de plaquetas se basa en el riesgo de un sangrado significativo (anticoagulación, etc.); pero las pacientes obstétricas gravemente enfermas por sepsis y conteos $< 10 \times 10^9/L$ (otros señalan $< 5 \times 10^9/L$) aunque no sangren requieren transfusión de plaquetas (1B).

➤ Los esteroides no tienen indicación en los trastornos de la coagulación de la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis, a no ser en relación con la enfermedad de base (1A) o con la severidad de la sepsis (2B).

5) Factor de crecimiento de colonias de granulocitos/monocitos ^{38, 201, 202, 203, 204, 205, 206.}

Evidencias.

➤ Los neutrófilos tienen un papel importante en la lucha contra las infecciones. La mortalidad es marcada en pacientes neutropénicos sobre todo asociada a infecciones oportunistas. Aún pacientes con función normal de la médula ósea y neutrofilia muestran deficiencias en la función leucocitaria (trastorno cualitativo) en presencia de infecciones severas (A).

- El factor de estimulación de colonias de granulocitos/monocitos (*GM-CSF*) es producido por monocitos, fibroblastos y células endoteliales. El estimula la producción de neutrófilos y modula su función y actividad (adhesión al endotelio vascular, quimiotaxis, fagocitosis, producción de superóxido y actividad antimicrobiana) en las formas maduras (A).
- Estudios “*in vitro*” sugieren que el factor de estimulación de colonias de granulocitos recombinante humano incrementa la actividad contra las bacterias patógenas por aumento de la motilidad y actividad fagocitaria de los neutrófilos, lo que es apoyado por estudios en modelos de animales no neutropénicos con sepsis donde además se demostró mejoría del conteo de neutrófilos, atenuación de la trasudación capilar, niveles reducidos de citoquinas y mejoría de la sobrevida (A).
- Estudios en seres humanos sugieren que el *GM-CSF* es bien tolerado en pacientes con sepsis severa y choque séptico no neutropénicos, él aumenta la cantidad y función de los neutrófilos así como el aclaramiento plasmático de las bacterias, sin causar diferencias en la incidencia y tiempo de resolución de las complicaciones (distrés respiratorio agudo, fallo renal agudo, coagulación intravascular diseminada) y sin aumentar el índice de mortalidad (MB).
- Hay estudios que señalan además que el uso del *GM-CSF* en pacientes con sepsis grave no neutropénicos es adecuado por mejorar el número y función de los neutrófilos, por su acción inmunomoduladora y por incrementar las concentraciones intracelulares de antibióticos (MB).
- La pérdida del antígeno de superficie leucocitario humano (*HLA-DR*) en los monocitos es un importante factor de inmunosupresión en la sepsis (A). El *GM-CSF* regula la expresión del antígeno *HLA-DR* por la vía del receptor del *GM-CSF* (*GM-CSF_r*) a través de un mecanismo transcripcional (A).

- La desactivación inmune observada en la sangre periférica de pacientes con sepsis grave no excluye la participación de otros órganos diana (pulmón, hígado, intestino), un fenómeno que puede estar envuelto en la disfunción/fallo de órganos y en su mal pronóstico (M).
- El *GM-CSF* actúa no sólo sobre los monocitos circulantes sino también sobre los macrófagos tisulares. El papel del *GM-CSF* requiere de estudios adicionales aunque es importante en la reversión de la inmunosupresión por sepsis (B).
- El sistema inmunológico es uno de los sistemas que fallan como parte de la disfunción/fallo múltiple de órganos en la sepsis severa o choque séptico; además los pacientes con comorbilidad como diabetes, enfermedad renal crónica y alcoholismo tienen una función neutrófila reducida y esto influye en la respuesta a la sepsis (A).
- El posible efecto dañino del factor de estimulación de colonias de granulocitos/monocitos recombinante humano debe ser evaluado pues se reporta como efectos adversos la disfunción hepática, altos niveles de Troponina I y cambios electrocardiográficos no específicos (MB).

Recomendaciones.

- En la puerpera neutropénica por sepsis grave usar a razón de 5 *mg/kg/d* por vía subcutánea por 10 - 15 días o antes de aparecer respuesta leucocitaria (neutrófilos > 10 000/*mm*³). Una vez alcanzada la respuesta leucocitaria mantener la dosis mínima efectiva por 3 días más para evitar efecto rebote (1B).
- En la embarazada neutropénica por sepsis grave su indicación debe ser motivo de discusión colegiada. Se sugiere recomendación 2C si riesgo vital.
- En la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis no neutropénica no tiene indicación, pues no se ha demostrado efecto beneficioso en pacientes sépticos

no neutropénicos de una población general, aunque tengan comorbilidades asociadas (diabetes, enfermedad renal crónica, etc.) aún con su uso temprano (1C).

- Forma de uso: vía subcutánea.
- Presentación.

Factor estimulador de colonias de granulocitos: Ampolleta 0,3 mg/ 1 ml = 30 millones de *UI*, sorbitol 50 mg, polisorbato 80: 0,04 mg, acetato de sodio 0,123 mg, ácido acético 0,50 mg y agua para inyección.

- Reacciones adversas.

Erupción cutánea generalizada, dolores osteo-musculares generalizados, esplenomegalia, trombopenia, cefaleas, diarreas, hiperuricemia, aumento de la deshidrogenasa láctica, gammaglutamiltranspeptidasa y fosfatasa alcalina, hipoglucemia, vasculitis necrótica cutánea, sangramiento (cerebral, digestivo, etc.), dermatosis neutrofílica aguda, reacciones alérgicas y anafilactoides, broncospasmo, hepatomegalia, osteoporosis, proteinuria, hematuria.

- Precauciones.

- Categoría de riesgo en el embarazo C.

- Lactancia materna. No existen datos disponibles; se aconseja evitarlo.

- No usar si Dpa/Sdra pues al movilizar neutrófilos puede provocar deterioro de la función pulmonar.

- Contraindicaciones.

- Hipersensibilidad a proteínas derivadas de la *Escherichia Coli*.

- Insuficiencia hepática y renal grave.

E. Bibliografía.

1. Sánchez Padrón A, Sánchez Valdivia A, Somoza García M, Bello Vega M. Uso de esteroides en la sepsis severa y choque séptico. Rev Cub Med 2003; 42 (6).
2. Sánchez Padrón A, Sánchez Valdivia A. Distrés respiratorio agudo en el embarazo. Rev Cub Obstet Ginecol 2006; 32 (1).
3. Sánchez Padrón A, Sánchez Valdivia A, Fernández Morín J. Distrés respiratorio agudo y embarazo: algunos aspectos de interés. Rev Cub Obstet Ginecol 2006; 32 (3).
4. Sánchez Padrón A, Sánchez Valdivia A. Sepsis y Embarazo en Cuidados Intensivos (1993 - 2002). Algunos aspectos terapéuticos. Trabajo premiado en la II Jornada Provincial de Mortalidad Materna. I Coloquio Provincial de Medicina Intensiva. 2007 Oct. 22 – 23; Matanzas 2007.
5. Sánchez Padrón A; Sánchez Valdivia A; Bello Vega M. Enfermedad hipertensiva del embarazo en terapia intensiva. Rev Cub Obstet Ginecol 2004; 30 (2).
6. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. The Lancet 2005; 365 : 63 - 78.
7. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2004; 329: 480.
8. Russell JA. Management of Sepsis. N Engl J Med 2006; 355:1699 - 713.
9. Sessler NC, Perry JC, Varney KL. Management of severe sepsis and septic shock. Current Opinion in Critical Care 2004; 10:354 -363.
10. Kimberly EF, Parker MM. Severe sepsis: recent advances in management and the need to do more. Adv Sepsis 2004; 3(3):75 - 82.

11. Bryant Nguyen H, Smith D. Sepsis in the 21st century: recent definitions and therapeutic advances. *American Journal of Emergency Medicine* 2007; 25: 564 - 571.
12. Palencia Herrejón E. Curso en internet de sepsis grave. Iniciativas para combatir la sepsis. *REMI* 2004; 4(10): Artículo nº C2. Disponible en: <http://remi.uninet.edu/sepsis/curso.htm>.
13. Palencia Herrejón E. Tratamiento del enfermo con sepsis grave. *REMI* 2005; 5(3): Artículo nº C3. Disponible en: <http://remi.uninet.edu>
14. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al; for the International Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17 - 60.
15. Guinn D, Abel ED, Tomlinson WM. Early goal directed therapy for sepsis during pregnancy, obstetrics and gynecologic emergency. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2007; 34 (3).
16. Bridges EJ, Womble S, Wallace M, Mc Cartney J. Hemodynamic monitoring in high- risk obstetrics patients I. Expected hemodynamic changes in pregnancy. *Critical Care Nurse* 2003; 23(4): 53 - 62.
17. Lovesio C, Dogliotti A, Bonaccors H. Capítulo 25. El monitoraje hemodinámico. En: Carlos Lovesio. *Medicina Intensiva (Windows-CD-Rom)*. 5ta ed. Buenos Aires (Argentina): Editorial El Ateneo; 2001.
18. Sánchez Valdivia A. Morbimortalidad materna. Algunos aspectos clínicos y epidemiológicos. Hospital Universitario "Cdte. Faustino Pérez": Facultad de Ciencias Médicas de Matanzas. Universidad de La Habana; 2001

19. Fernández-Pérez ER, Salman S, Pendem S, Farmer JC. Sepsis during pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33 (Suppl.): S286 - 293.
20. Maupin RT. Obstetrics Infectious Disease Emergencies. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2002; 45 (2): 393 - 404.
21. Sheffield JS. Sepsis and septic shock in pregnancy. *Crit Care Clin* 2004; 20: 651-660.
22. Cunningham GF, Gant FN, Kenneth J, Leveno LC, Gilstrap JC, Hauth K et al. Section 7 Common complications in pregnancy. Chapter 26: Puerperal infection. En: Cunningham GF. *Williams Obstetric's (Windows-CD-Rom)*. 21st.ed.Stamford (USA): Mc Graw - Hill Professional; 2001.
23. Kumar A, Kumar A. Chapter 57 Sepsis and Septic Shock. En: Gabrielli A, Layon AJ, Yu M. Civetta, Taylor & Kirby's: *Critical Care (Windows-CD-Rom)*. 4th Edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
24. Marini JJ, Wheeler AP. Section II Medical and surgical crises Chapter 27 Severe sepsis. En: Marini JJ, Wheeler AP. *Critical Care Medicine: The Essentials (Windows-CD-Rom)*. 4th Edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
25. Norwitz ER, Lee HJ. Capítulo 41. Septic Shock. En: Belfort MA, Saade G, Foley MR, Phelan JP, Dildy GA. *Critical Care Obstetrics (Windows-CD-Rom)*. Fifth Edition. West Sussex (UK): Blackwell Publishing Limited; 2010.
26. Sánchez Valdivia A, Sánchez Padrón A. Marcadores humorales en la sepsis severa. *Rev Cubana Med* 2006; 45 (4).
27. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A et al; for French ICU Group for Severe Sepsis. Incidence, risk factors and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995; 274: 968 - 974.

28. Gonik B. Choque séptico en obstetricia. *Clínicas de Perinatología* 1986; 4: 709 - 723.
29. Palomar Martínez M. Curso en internet de sepsis grave. Importancia del tratamiento antibiótico en la sepsis grave. *REMI* 2004; 4(10): Artículo nº C13. Disponible en: <http://remi.uninet.edu/sepsis/curso.htm>
30. Germain S, Wyncoll D, Nelson-Piercy C. Management of the critically ill obstetric patient. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2006; 16: 125 - 133.
31. Pancoast SJ. Aminoglucósidos de empleo clínico. *Clínicas Médicas de Norteamérica* 1988; 3: 619 - 652.
32. Scully EB. Metronidazol. *Clínicas Médicas de Norteamérica* 1988; 3: 653 - 662.
33. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos MG, Chambert HF, Saag MS. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2010. 40ed. Sperryville (USA): Antimicrobial Therapy, Inc.; 2010.
34. Goldberg MD. Cefalosporinas. *Clínicas Médicas de Norteamérica* 1987; 6: 1179 - 1199.
35. Mensa J, Gatell JM^a, Martínez JA, Torres A, Ruíz Palacio G, López H y cols. Cap. 3 Antimicrobianos. En: *Infecciones en urgencias*. Collbató (España): Editorial Antares; 2001. p. 305 - 452.
36. Kankuri E, Tapio K, Carlson P, Hillesmaa V. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 730 - 735.
37. Barcenilla Gaité F, Jover Sáenz A, Vallverdú Vidal M. Tratamiento antibiótico de las infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa*. *REMI* 2004; 4 (7): Artículo nº C5.

38. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana (Cuba): Editorial Ciencias Médicas; 2006.
39. Rivers EP, McIntyre L, Morro DC, Rivers KK. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *CMAJ* 2005; 173 (9): 1054 - 1065.
40. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32 (9):1928 - 1948.
41. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidence based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (11 Suppl): S455 - 465.
42. Díaz-Alersi RR. Tratamiento hemodinámico del shock séptico. *REMI* 2004; 4(11): Artículo C18. Disponible en: <http://remi.uninet.edu>.
43. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: An evidence – based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (11 Suppl.): S451 - 54.
44. Rhodes A, Bennett D. Early goal–directed therapy: An evidence–based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (11 Suppl.): S448 - 50.
45. Martin GS, Matthay MA, Abraham ER, Evans TW, Dellinger RP, Bernard GR et al; for American Thoracic Society Consensus Statement. Evidence-based colloid use in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1247 - 1259.
46. Rivers EM, Guyen RN, Havstad SH, Ressler J, Muzzin AM, Noblich BK et al ; for the Early goal - directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Eng J Med*. 2001; 345 (19): 1368 - 1377.

47. Alvarez N. Use of hypertonic saline in a septic patient. *Medscape Critical Care* 2003; 4 (2).
48. Mc Intyre L. Fluid resuscitation in the early management of septic shock. *Critical Care Rounds* 2003; 4 (9). Disponible en: www.criticalcarerounds.ca.
49. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R et al; for The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350 (22):2247 - 2256.
50. Nguyen HB, Rivers EP. The clinical practice of early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock. *Adv Sepsis* 2005; 4(4):126 - 33.
51. Cunningham GF; Gant FN; Kenneth J; Leveno LC; Gilstrap JC; Hauth, K et al. Section XII. Medical and surgical complications in pregnancy. Chapter 43. *Critical Care and Trauma*. En: Cunningham GF. *Williams Obstetric's (Windows-CD-Rom)*. 21st.ed. Stamford (USA): Mc Graw – Hill Professional; 2001.
52. Murphy VC, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest* 2009; 136: 102 - 109.
53. Brunkhorst FM , Engel C , Bloos F , Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N et al; for the German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Eng J Med* 2008; 358(2): 125 - 139.
54. da Silva Ramos FJ, Azevedo Pontes LC. Hemodynamic and perfusion end points for volemic resuscitation in sepsis. *Shock* 2010; 34 (7): 34-39.
55. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA for the Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Lactate

Clearance vs. Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy. A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2010; 303 (8): 739 - 746.

56. Debaveye YA, Van Den Berghe GH. Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? Anesth Analg 2004; 98 (2): 461 - 8.

57. Levy B, Dusang B, Annane D, Gibot S, Bollaert PE; for the College Interregional Des Reanimateurs Du Nord-Est. Cardiovascular response to dopamine and early prediction of outcome in septic shock: A prospective multiple-center study. Crit Care Med 2005; 33(10): 2172 - 7.

58. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. Crit Care Med 2003; 31(3): 946 - 955.

59. Klenzak J, Himmelfarb J. Sepsis and the kidney. Crit Care Clin 2005; 21: 211 - 222.

60. Vincent J-L. ISF Lecture: The ISF Debates-Controversies in Sepsis. Introduction. Program and abstracts of the 31st International Educational and Scientific Symposium of the Society of Critical Care Medicine; 2002 January 26 – 30; San Diego, California (USA): 2002.

61. Dellinger RP. ISF Lecture: The ISF Debates -- Controversies in Sepsis. My initial vasopressor agent in septic shock: dopamine, norepinephrine. Program and abstracts of the 31st International Educational and Scientific Symposium of the Society of Critical Care Medicine; 2002 January 26 - 30; San Diego, California (USA): 2002.

62. Vincent JL. Hemodynamic support in septic shock. Intensive Care Med 2001; 27(Suppl):S80 - 92.

63. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 256 - 64.

64. Angstwurm M. Vasopressin: A tool as rescue therapy? Take care of dosages and adverse effects! Crit Care Med 2005; 33 (11): 2713 - 14.
65. Djillali A, Vigno P, Renault A, Blooaert PE, Charpentier C, Martin C et al; for the CATS Study Group (2007). Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: A randomized trial. The Lancet 2007; 370: 676 - 684.
66. Wagner BKJ. Chapter 127. Drug Monitoring. En: William C. Shoemaker. Textbook of Critical Care. Philadelphia (USA): W.B.Saunders Company; 1995. p. 1154 - 1163.
67. Leone M, Martin C. How to Use Adrenergic Support in Sepsis. Adv Sepsis 2006; 5(3): 78 - 87.
68. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper J et al ; for the VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Eng J Med 2008; 358 (9): 877 - 887.
69. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl Ch, Chochrad D, Aldecoa C et al ; for the SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Eng J Med 2010; 362 (9): 779 - 789.
70. Hollenberg SM. Vasopressor support in septic shock. Chest 2007; 132:1678 - 1687.
71. Calfee CS, Matthay MA. Nonventilatory treatments for acute lung injury and ARDS. Chest 2007; 131: 913 - 920.
72. Girard TD, Bernard GR. Mechanical ventilation in ARDS: A state-of-the-art review. Chest 2007; 131: 921 - 929.
73. Bandi VD, Munnur U, Matthay MA. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in pregnancy. Crit Care Clin 2004; 20: 577 - 607.

74. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A et al; for The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 2000; 342 (18): 1301 -1308.
75. Cunningham GF, Gant FN, Kenneth J, Leveno LC, Gilstrap JC, Hauth K et al. Section II Physiology of pregnancy Chapter 8: Maternal adaptations to pregnancy En: Cunningham GF. *Williams Obstetric's (Windows-CD-Rom)*. 21st.ed. Stamford (USA): Mc Graw - Hill Professional; 2001.
76. Lovesio C, Mécoli H. Capítulo 82. Analgesia, sedación y relajación en el paciente crítico. En: Carlos Lovesio. *Medicina Intensiva (Windows-CD-Rom)*. 5ta ed. Buenos Aires (Argentina): Editorial El Ateneo; 2001.
77. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ; for the Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(6): 637 - 645
78. Gordo-Vidal F, Gómez-Tello V, Palencia-Herrejón E, Latour-Pérez J, Sánchez-Artola B, Díaz-Alersi R et al. Peep alta frente a Peep convencional en el síndrome de distrés respiratorio agudo. Revisión sistemática y metaanálisis. *Med Intensiva* 2007; 31(9).
79. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GDP, Lorenzi G et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 1998; 338: 347 - 54.
80. Villar J, Kacmarek RM, Pérez Mendez L, Aguirre J. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute

respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. Crit Care Med 2006; 34: 1311 - 8.

81. Mercat A, Richard J-Ch M, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L et al; for the Expiratory Pressure (EXPRESS) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299(6): 646 - 655.

82. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD et al. Higher vs. lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome systematic review and meta-analysis. JAMA 2010; 303(9): 865 - 873.

83. The ARDS Clinical Trials Network; National Heart, Lung and Blood Institute; National Institutes of Health. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. Crit Care Med 2003; 31(11): 2592 - 2597.

84. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C et al; for the Prone-Supine Study Group II. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. JAMA 2009; 302(18):1977 - 1984

85. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Masherani D, Labarta V et al; for the Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. N Eng J Med 2001; 345(8):568 - 573.

86. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure. A randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2379 - 87.

87. Costello J, Higgins B, Contreras M, Ni Chonghaile M, Hassett P, O'Toole D et al. Hypercapnic acidosis attenuates shock and lung injury in early and prolonged systemic sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37 (8): 1 - 9.
88. Gnaegi A, Feihl F, Boulat O, Waeber B, Liaudet L. Moderate hypercapnia exerts beneficial effects on splanchnic energy metabolism during endotoxemia. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1297 - 1304.
89. Mekontso Dessap A, Charron C, Devaquet J, Aboab J, Jardin F, Brochard L et al. Impact of acute hipercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2009; 35:1850 - 1858.
90. Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury. A review. *Chest* 2004; 126: 249 - 258.
91. Gajic O, Rana R, Winters JL, Yilmaz M, Mendez JL, Rickman OB et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill. Prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 886 - 891.
92. Khan H, Belsher J, Yilmaz M, Afessa B, Winters JL, Moore SB. et al. Fresh frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 2007; 131: 1308 - 1314.
93. Netzer G, Shah Ch V, Iwashyna TJ, Lancen PN, Finkel B, Fuchs B et al. Association of RBC transfusion with mortality in patients with acute lung injury. *Chest* 2007; 132: 1116 - 1123.
94. Stanworth SJ, Walsh TS. Fresh frozen plasma: Friend or faux pas in critical illness? *Crit Care Med* 2005; 33 (11): 2714 - 15.
95. Yeomans RE, Gilstrap CL. Physiologic changes in pregnancy and their impact on critical care. *Crit Care Med* 2005; 33(10 Suppl): S256 - 258.

96. Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003; 112: 460 - 467.
97. Annane D. Glucocorticoids in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Current Opin Crit Care* 2005, 11: 449 - 553.
98. Keh D, Boehnke T, Weber–Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S et al. Immunologic and hemodynamic effects of “Low Dose” hydrocortisone in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167: 512 - 520.
99. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM: Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004, 350:1629 - 1638.
100. Thys F, Laterre P-F. Hydrocortisone in septic shock: Too much, too little, too soon? *Crit Care Med* 2005; 33 (11): 2683 - 2684.
101. Dimopoulou I, Alevizopoulou P, Dafni U, Orfanos S, Livaditi O, Tzanela M et al. Pituitary – adrenal responses to human corticotropin – releasing hormone in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007, 33: 454 - 459.
102. Yildiz O. Physiological-dose steroid therapy in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 6:251- 9.
103. Sánchez García M. Corticoides en el shock séptico y el SDRA. *REMI* 2005; 5(6): Artículo nº C29. Disponible en: <http://remi.uninet.edu>.
104. Oppert M, Schindler R, Husung C, Offermann K, Graf KJ, Boenisch O et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33 (11): 2457 - 2464.
105. Annane D. Corticosteroids for septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29 (7 Suppl): S117 - 120.

106. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korac JM et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862 - 871.
107. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-Analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 2004; 141: 47 - 56.
108. Annane D. Low-dose adrenocorticotrophic hormone test is not ready for routine adrenal function testing in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; 33(11): 2689 - 2690.
109. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Eng J Med* 2003; 348: 727 - 34.
110. Loriaux L. Glucocorticoid therapy in the intensive care unit. *N Eng J Med* 2004; 350 (16): 1601 - 1602.
111. Morel J, Venet C, Donati Y, Charier D, Lioter J, Frere – Meunier D et al. Adrenal axis function does not appear to be associated with hemodynamic improvement in septic shock patients systematically receiving glucocorticoid therapy. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1184 - 1190.
112. Palencia Herrejón E. Tratamiento con hidrocortisona en el shock séptico. *REMI* 2006; 6 (12): A56. Disponible en: <http://remi.uninet.edu>.
113. Annane D. No blood testing in relative adrenal insufficiency: Just treat! *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175 (7): 744a.
114. Gordo-Vidal F, Calvo Herranz E, Mozo Martín MT, Latour Pérez J. Utilidad del empleo de esteroides en la disfunción pulmonar aguda. *Med Intensiva* 2009; 33 (6): 293 - 296.

115. Nguyen HB, Corbett SW, Menes K, Cho T, Daugharthy J, Klein W et al. Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department (Abstract). *Acad Emerg Med* 2006; 13(1):109 - 13.
116. Fourrier F. Recombinant human activated protein C in the treatment of severe sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (Suppl): S534 - 541.
117. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson BR, Jamal HH et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003; 31 (3): 834 - 840.
118. Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F, La Rosa SP, Dhainaut J-F, Lopez-Rodriguez A; for the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. The recombinant human activated protein c worldwide evaluation in severe sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344 (10): 699 - 709.
119. Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, Ely EW, Wheeler AP, Kar Wong K; for the Extended Evaluation of Recombinant Human Activated Protein C United States Investigators. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States trial (ENHANCE US). A single-arm, phase 3b, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Chest* 2004; 125: 2206 - 2216.
120. Abraham E, Laterre P-F, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL; for the Administration of Drotrecogin alfa (activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Eng J Med* 2005; 353 (13): 1332 - 1341.

121. Angus DC, Laterre PF, Helterbrand J, Ely EW, Ball DE, Garg R et al; for the PROWESS Investigators. The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32(11): 2199 - 2206.
122. Laterre PF, Levy H, Clermont G, Ball DE, Garg R, Nelson DR et al. Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial. *Crit Care Med* 2004; 32(11): 2207 - 2218.
123. Xigris. Drotrecogin alfa (activated). RxList. The Internet Drug Index 2007. Disponible en:<http://www.rxlist.com>.
124. Meisner M. Drotrecogin alfa (activated): Increased survival in severe sepsis. *Adv Sepsis* 2003; 3 (2): 34 - 44.
125. Dhainaut JF, Antonelli M, Wright P, Desachy A, Reignier J, Lavoue S et al. Extended drotrecogin alfa (activated) treatment in patients with prolonged septic shock. *Intensive Care Med* 2009;35(7): 1187 - 1195.
126. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Aegerter P, Page B et al. Reversal of refractory septic shock with drotrecogin alpha (activated). *Intensive Care Med* 2009; 35: 1204 -1209.
127. Moss M. Clinical Year in Review II. Interstitial lung disease, sepsis, pulmonary infections and sleep medicine. *The Proceedings of the American Thoracic Society* 2007; 4: 482 - 488.
128. Sánchez Artola B. Inmunoglobulina policlonal en pacientes críticos con sepsis. *REMI* 2007; 7(3); Artículo nº 1081. Disponible en: <http://remi.uninet.edu>.
129. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, McIntyre L, Tinmouth AA, Cameron DW et al. Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007; 146 (3): 193 - 203.

130. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JBV. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
131. Berlot G, Bacer B, Piva M, Lucangelo U, Viviani M. Immunoglobulins in sepsis. *Adv Sepsis* 2007; 6 (2): 41- 46.
132. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35 (12): 2686 - 2692.
133. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE et al; for Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 2007; 35 (12): 2693 - 2701.
134. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35 (12): 2677 - 2685.
135. Tugrul S, Ergin Ozcan P, Akinci O, Seyhun Y, Cagatay A, Cakar N et al. The effects of IgM- enriched immunoglobulin preparations in patients with severe sepsis [ISRCTN28863830]. *Crit Care* 2002; 6 (4).
136. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest Ch, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Eng J Med* 2001; 345(19): 1359 - 67.
137. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354(5): 449 - 61.

138. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006; 355: 1903 - 11.
139. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French C J, Hart G, Stow P et al. Intensive insulin therapy in postoperative intensive care unit patients. A decision analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 407- 413.
140. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H et al. Impact of Intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 480 - 489.
141. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005; 115: 2277- 86.
142. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Glycemic and nonglycemic effects of insulin: how do they contribute to a better outcome of critical illness? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 304 - 11.
143. Vanhorebeek I. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *The Lancet* 2005; 365: 53 - 9.
144. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64: 1348 - 1353.
145. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004; 114: 1187- 1195.

146. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units. Benefit versus harm. *Diabetes* 2006; 55: 3151 - 3159.
147. Mathonnet A, Cariou A. Glycemic control in sepsis. *Adv Sepsis* 2007;6 (1): 16 - 8.
148. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Eng J Med* 2009; 360(13):1283 -1297.
149. Lovesio C. Capítulo 42. Hemorragia digestiva alta grave. En: Carlos Lovesio. *Medicina Intensiva (Windows-CD-Rom)*. 5ta ed. Buenos Aires (Argentina): Editorial El Ateneo; 2001.
150. Lapinsky S. Capítulo patología respiratoria crítica durante el embarazo. En: Carlos Lovesio. Actualización electrónica a agosto del 2006 del libro *Medicina Intensiva*. [Windows-CD-Rom]. 5ta ed. Buenos Aires (Argentina): Editorial El Ateneo; 2001.
151. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell D, Dean NC et al. Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus*. *C I D* 2007; 44: S27- 72.
152. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Washington, D.C (USA): OPS; 2004.
153. Cunha BA. Pneumonia Community-acquired: Treatment & Medication *eMedicine Infectious Disease* [Medscape's Continually Update Clinical Reference] [Update Jul 24, 2009; visitado: September 28, 2009]. Disponible en: www.eMedicineInfectiousDisease.mht.
154. Alvarez-Lerma F, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2004; 10(5): 369 - 74.

155. Anzueto A, Niederman MS, Pearle J, Restrepo MI, Heyder A, Choudhri SH. Community-acquired pneumonia recovery in the elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *CID* 2006; 42(1): 73 - 81.
156. Harrington Z, Barnes DJ. One drug or two? Step-down therapy after i.v. antibiotics for community-acquired pneumonia. *Intern Med J* 2007; 37 (11): 767 - 71.
157. Hiller KM, Li J. Antibiotics - A Review of ED Use. eMedicine.Medscape [Medscape's Continually Update Clinical Reference]. [Update Apr 16, 2009; visitado: October 1, 2009]. Disponible en: www.eMedicineMedscape.com
158. Durrington HJ, Summers Ch. Cambios en el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad. Una revisión de los 2 últimos años. *BMJ* 2008; 336; 1429 - 1433.
159. PAMI Nacional. Protocolo sobre la Atención a la Embarazada, Recién Nacidos y Niños ante la Enfermedad tipo Influenza A H1N1. Ciudad de La Habana (Cuba): Ministerio de Salud Pública; 2009.
160. Fonacier L, Hirschberg R, Gerson S. Adverse drug reactions to a cephalosporin in hospitalized patients with a history of penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26(2): 135 - 41.
161. Gould FK, Brindle R, Chadwick PR, Fraise AP, Hill S, Nathwani D on behalf of the MRSA Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 849 - 861.
162. Cunha BA. Nosocomial Pneumonia: Treatment & Medication. eMedicine Infectious Disease [Medscape's Continually Update Clinical Reference]

[Update May 28, 2009; visitado: September 28, 2009]. Disponible en: www.eMedicineInfectiousDisease.htm.

163. Luna CM, Monteverde A, Rodríguez C, Apezteguia G, Zaberta S, Ilutovich G; para el grupo Argentino-Latino Americano de estudio de la Neumonía Nosocomial. Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas Arch Bronconeumol 2005; 41(8): 439 - 56.

164. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotscahfer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. C.I.D. 2009; 49.

165. Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother 2008; 62 (1): 5 - 34.

166. Amanullah S. Ventilator-associated pneumonia: Treatment & Medication eMedicine Infectious Disease [Medscape's Continually Update Clinical Reference]. [Update Jun 29, 2009; visitado: September 28, 2009]. Disponible en: www.eMedicineInfectiousDisease.htm.

167. Koenig SM, Truitt JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. Clin Microbiol Rev 2006; 19(4): 637 - 657.

168. Montero JG. Tratamiento antibiótico de las infecciones graves por Acinetobacter spp. REMI 2004; 4 (6): Artículo nº C4.

169. Ioannidou E, Siempos II, Falagas ME. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta - analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60 (6): 1216 - 1226.
170. Goldstein I, Wallet F, Robert J, Becquemin MH, Marquette CHH, Rouby J-J and the Experimental ICU Study Group. Lung tissue concentrations of nebulized amikacin during mechanical ventilation in piglets with healthy lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (2): 171 - 175.
171. Santre C, Georges H, Jacquier JM. Amikacin levels in bronchial secretions of 10 pneumonia patients with respiratory support treated once daily versus twice daily. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 264 - 267.
172. Clemente Bautista S, Fernández Polo A, Gil Luján G, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Hidalgo Albert E. Administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria. *Farm Hosp* 2007; 31(2): 112 - 119.
173. Lu Q, Girardi C, Zhang M, Bouhemad B, Louchahi K, Petitjean O et al: Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 2010, 36:1147-1155.
174. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Eng J Med* 2003; 348: 1546 - 1554.
175. Bouman C SC. High-volume hemofiltration as adjunctive therapy for sepsis and systemic inflammatory response syndrome: background, definition and a descriptive analysis of animal and human studies. *Adv Sepsis* 2007; 6 (2): 47 - 57.
176. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N et al. Continue versus intermittent renal replacement therapy: a meta- analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 29 - 37.

177. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A et al; Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60: 1154 - 1163.
178. Reiter K, Bellomo R, Ronco C, Kellum JA. Pro/con clinical debate: Is high - volume hemofiltration beneficial in the treatment of septic shock? *Crit Care* 2002; 6: 18 - 21.
179. Schrier RW, Wang W. Mechanisms of disease. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351(2): 159 - 69.
180. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. *J Clin Invest* 2004; 114: 5 - 14.
181. Klouche K, Cavadore P, Portales P, Clot J, Canaud B, Béraud JJ. Continuous veno-venous hemofiltration improves hemodynamics in septic shock with acute renal failure without modifying TNFalpha and IL6 plasma concentrations. *J Nephrol* 2002; 15 (2): 150 - 7.
182. Gammill HS, Jeyabalan A. Acute renal failure in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; (10 Suppl.): S372 - 384.
183. Schor N. Acute renal failure and the sepsis syndrome. *Nephrology Forum. Kidney Int* 2002; 61: 764 - 776.
184. Gill N, Nally JV, Richard A, Fatica RA. Renal failure secondary to acute tubular necrosis. Epidemiology, diagnosis and management. *Chest* 2005; 128: 2847 - 2863.
185. Ronco C, Brendolan A, Bellomo R, Ricci Z, Bonello M, Ratanarat R et al. The rationale for extracorporeal therapies in sepsis. *Adv Sepsis* 2004; 4 (1): 2 - 10.
186. Sánchez Valdivia AJ, Sánchez Padrón AJ, Somoza García ME, López Guerra C. Insuficiencia Renal Aguda en pacientes obstétricas en estado crítico. *SIIC Sept*.

2011. [Aceptado: 8 Octubre 2010; visitado: Septiembre 27, 2011]. Disponible en:
<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>

187. García-Erauzkin G. Papel de la dopamina en la prevención secundaria del fallo renal agudo. *Nefrología* 2007; 27(3): 89 - 92.

188. Cigarrán Guldrís S. Hidratación y fluidoterapia: coloides y cristaloides. *Nefrología* 2007; 27 (3): 43 - 48.

189. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006; 333: 420 - 425.

190. Lameire N, Vanholder R, Van Biesen W. Loops diuretics for patients with acute renal failure. Helpful or harmful. *JAMA* 2002; 288 (20): 2599 - 2600.

191. ACCM – SCCM Task Force. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. *Crit Care Med* 1999; 27 (3): 639 - 660.

192. Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, Bunchman T, Kher V, Viswanathan R et al. Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKD: unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 876 - 880.

193. Paw H; Shulman R. *Handbook of Drugs in Intensive Care*. Fourth edition. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 2010.

194. Ballester Santovenia JM. *ABC de la Medicina Transfusional: Guía Clínicas*. 1^{era}ed. Ciudad de La Habana (Cuba): Editado por el Instituto de Hematología e Inmunología, Programa Nacional de Sangre del MINSAP de la República de Cuba y Organización Panamericana de la Salud; 2006.

195. Mateo Arranz J, Foncuberta Boj J. *Coagulopatías adquiridas*. Hematología. 1^{era} ed. Madrid (España): Ediciones ARAN; 2003.

196. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10: 222 (doi: 10.1186/cc4975). Available online <http://ccforum.com/content/10/4/222>.
197. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology* 2003; 122: 10 - 23.
198. Gómez Hernández G, Rivera Sánchez R, Zavala Pineda M. Guía simplificada para la transfusión de sangre y componentes sanguíneos. *Rev Med IMSS* 2004; 42 (3): 247 - 258.
199. American National Red Cross. Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer-Reviewed Literature. 2nd Edition. U.S.A.; 2007.
200. Sociedad española de transfusión sanguínea. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 2^a edición. Madrid (España); 2003.
201. Root RK, Lodato RF, Patrick W. Multicenter double-blind placebo - controlled study of the use of Filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 367 - 373.
202. Azoulay E, Delclaux C: Is there a place for granulocyte colony-stimulating factor in non-neutropenic critically ill patients? *Intensive Care Med* 2004; 30: 10 - 17.
203. Wunderink RG, Leeper KV, Schein R, Nelson S, DeBoisblanc BP, Fotheringham N et al. Filgrastim in patients with pneumonia and severe sepsis or septic shock. *Chest* 2001; 119: 523 - 529.
204. Bauhofer A, Lorenz W, Kohlert F, Torossian F. Granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis improves survival and inflammation in a two-hit model of hemorrhage and sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34 (3): 778 - 784.

205. Rosenbloom AJ, Linden PK, Dorrance A, Penkosky N, Cohen-Melamed MH, Pinsky MR. Effect of granulocyte-monocyte colony-stimulating factor therapy on leukocyte function and clearance of serious infection in nonneutropenic patients. *Chest* 2005; 127: 2139 - 2150.

206. Pangault C, Le Tulzo Y, Tattevin P, Guilloux V, Bescher N, Drénou B. Down-modulation of granulocyte macrophage-colony stimulating factor receptor on monocytes during human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34(4): 1193 -1201.

Anexos y tablas.

Anexo # 1.

Valoración del nivel de evidencia según el *GRADE Working Group*.

El nivel de evidencia disminuye si :

- Limitaciones serias (-1) o muy serias (-2) a la calidad del estudio.
- Inconsistencia importante (-1).
- Algunas dudas (-1) o importantes (-2) acerca de su nivel de franqueza.
- Datos imprecisos o escasos (-1).
- Alta posibilidad de sesgo (-1).

El nivel de evidencia aumenta si:

- Fuerte evidencia asociada con un riesgo relativo significativo de >2 ($< 0,5$) basada en la solidez de la evidencia proveniente de dos o más estudios observacionales sin posibles confusiones (+1).
- Muy fuerte evidencia de asociación con riesgo relativo de > 5 ($< 0,2$) basada en evidencia directa sin importantes amenaza a su validez (+2).
- Nivel de dosis respuesta evidente (+1).
- Todas las confusiones posibles podrían haber reducido el efecto (+1).

Fuente: GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328: 1490.

Anexo # 2.

Listado de preguntas clínicas.

1) Ingreso en UCI y medidas generales.

- En su opinión que características clínicas ha de tener la paciente séptica que ingresa en cuidados intensivos?
- Aspectos generales a considerar en su tratamiento.
- ¿Características del escenario inicial de la toma de medidas?
- ¿Qué tipo de monitoreo utilizamos?

2) Conducta.

- Valor del control/eliminación del foco inicial.
- Valor de las pruebas microbiológicas iniciales.
- ¿Seleccione los antibióticos iniciales en la obstétrica con sepsis grave y cómo ofertarlos?
- Su opinión sobre la calidad, ritmo y volumen de los fluidos a aportar.
- Consideraciones éticas y terapéuticas en la paciente gestante en relación al fin del embarazo y su tratamiento conservador o no.
- Tipo, dosis y consideraciones de la droga vasoactiva a emplear según estado de la paciente. Definir niveles de actuación.
- Consideraciones de la ventilación mecánica en la obstétrica con sepsis grave: modalidades, parámetros y duración de la misma.
- Características particulares del uso de componentes sanguíneos.
- Ofrezca su criterio sobre el empleo de esteroides: indicaciones, dosis, duración y el papel de la prueba de estimulación con Cortisol.
- ¿Cómo corregir el trastorno ácido-base en la obstétrica con sepsis grave?
- En su opinión diga el probable valor de la proteína C activada.
- En su opinión diga el probable valor de la inmunoterapia pasiva.
- ¿Qué opina de los métodos de control (conservador o intensivo) de la glucemia y su posible aplicación en la obstétrica séptica grave?
- ¿Cómo re-evaluaría Ud. el uso de los antibióticos? ¿Cuál sería el esquema tardío de antibióticos propuesto?
- Su opinión sobre el enfoque terapéutico de la neumonía ya sea como factor primario o complicación.
- Enfoque terapéutico de la oligoanuria. ¿Cómo emplear los métodos depuradores extrarenales? ¿Los considera Ud terapéutica de la sepsis grave, del fallo renal asociado o de ambos? ¿Cuál sería el más apropiado?
- Su consideración sobre los trastornos de la coagulación en estas pacientes.
- Papel del factor de crecimiento de colonias de granulocitos/monocitos. ¿Cuándo es oportuno su empleo?

Anexo # 3.

Grupo Revisor Externo.

- Prof. DrC Armando Caballero López. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Máster en Ciencias en Urgencias Médicas Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara.
- Prof. DrC Alfredo Darío Espinosa Brito. Miembro Titular de la Academia de Ciencias de Cuba. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Máster en Ciencias en Urgencias Médicas Hospital "Gustavo Aldereguía". Cienfuegos.
- Prof. MSc. Dr. Pedro Luis Véliz Martínez: Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencia. Máster en Ciencias en Urgencias Médicas. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Investigador Agregado. Presidente de la Sociedad Cubana de Medicina Intensiva y Emergencia. Editor principal del sitio web de la especialidad.
- Prof. DrC Armando Pardo Núñez: Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencia. Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Máster en Ciencias en Urgencias Médicas Jefe de la UCI (5) del Hospital "Hermanos Ameijeiras". La Habana.
- Prof. DrC Anselmo Abdo Cuza: Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencia. Máster en Ciencias en Urgencias Médicas. Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Jefe de la UCI del Hospital CIMEQ, La Habana.
- Prof. DraC Olga González la Nuez. Especialista de 2do Grado en Anatomía. Máster en Ciencias de la Educación Superior. Profesora Titular y Consultante. Universidad Médica de Matanzas.
- Prof. DraC Myra M. Guerra Castro. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Dermatología. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Investigador agregado. Presidente Consejo Científico hospital universitario "Faustino Pérez". Matanzas.
- Prof. DrC Julio Font Tío. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Cirugía General. Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Hospital "Mario Muñoz Monroy", Matanzas.
- Prof. MSc. Dra. Antonina Miriam González Sánchez. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencia. Máster en Ciencias en Infectología Clínica. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Jefe de la UCI (8) del Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana.
- Prof. MSc. Dra. Hilev Larrondo Muguercia; Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencia. Máster en Ciencias en Infectología Clínica. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana Hospital "Hermanos Ameijeiras". La Habana.
- Prof. MSc. Dra. Lourdes María Carrillo Bermúdez; Especialista de Segundo Grado en Ginecología y Obstetricia. Máster en genética médica y atención integral a la mujer. Profesor Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital gineco-obstétrico "Ramón González Coro". La Habana.
- Dr. Onel Ávila Cabrera; Especialista de Segundo Grado en Hematología. Instituto de Hematología e Inmunología. Hospital Enrique Cabrera, La Habana.

Anexo # 4

Tabla # 1.

Comparación de casos tratados de forma habitual (1993 - 2002) con los tratados con las Guía de práctica clínicas (2006 - 2007) en embarazadas o puérperas con sepsis severa o choque séptico.

TIPO.	1993 - 2002. (n = 95).						2006 - 2007. (n = 37).					
	V	%	F	%	T	%	V	%	F	%	T	%
Sepsis	19	100	--	--	19	20,0	18	100	--	--	18	48,6
Sepsis severa	65	95,5	3	4,4	68	71,5	12	100	--	--	12	32,4
Choque séptico	5	62,5	3	37,5	8	8,4	6	85,7	1	14,2	7	18,9

Fuente: Prueba piloto de las Guías (2006 - 2007).

Anexo # 5.

Análisis estadístico.

Tratamiento habitual (1993 - 2002) v/s uso de las Guías de Práctica Clínica (G.P.C.) en el tratamiento de la sepsis severa y choque séptico en la embarazada o puerpera.

a- Valorando sólo el choque séptico

Intervención	Resultado		Total
	Fallecidas	Vivas	
Terapéutica habitual	3	5	8
G.P.C.	1	6	7
Total	4	11	15

$\text{Chi}^2 = 0.1841$ $p = 0.667$ $\text{ARR} = 0.232$ $\text{NNT} = 4.3$ $\text{IC95\%} (1.5; 5.2)$

$\text{OR} = 3.6$ $\text{IC95\%} (0.28; 46.3)$ no significativo

b. Valorando el choque + sepsis severa.

Intervención	Resultado		Total
	Fallecidas	Vivas	
Terapéutica habitual	6	70	76
G.P.C.	1	18	19
Total	7	88	95

$\text{Chi}^2 = 0.0$ V.M.A 09 $p = 0.921$ $\text{ARR} = 0.0263$ $\text{NNT} = 38$

$\text{OR} = 1.54$ $\text{IC95\%} (0.17; 13.64)$.

c. Valorando sólo la sepsis severa.

Intervención	Resultado		Total
	Fallecidas	Vivas	
Terapéutica habitual	3	65	68
G.P.C.	0	12	12
Total	3	77	80

$\text{Chi}^2 = 0.002$ $p = 0.95$ $\text{ARR} = 0.04$ $\text{NNT} = 21.7$ $\text{IC95\%} (10.7; 213.1)$

$\text{OR} =$ no se puede calcular con una celda en cero.

Anexo # 6.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Fecha:

Por cuanto: He sido informado en forma adecuada sobre la gravedad de la enfermedad que afecta a mi (persona / familiar) y sus posibles complicaciones.

Por cuanto: He sido informado sobre la importancia de las medidas diagnósticas y terapéuticas (farmacológicas o no, invasivas o no) a tomar en este caso para un mejor dictamen diagnóstico y proceder terapéutico de la afección señalada.

Por cuanto: Las medidas terapéuticas (farmacológicas o no, invasivas o no) a las que seré (á) sometido van destinadas a tratar de lograr una mejor evolución de la patología citada con riesgos mínimos.

Decido:

- 1- Aceptar que el colectivo médico que asiste a mi (persona / familiar) en la Unidad de Cuidados Intensivos Polivalente del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Comandante Faustino Pérez" imponga las acciones diagnósticas - terapéuticas que a su mejor entender sean para la buena evolución de la enfermedad que afecta a mi persona y/o familiar.
- 2- Aceptar que los resultados obtenidos de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos impuestos sean utilizados con fines investigativos y sometidos a las valoraciones correspondientes en publicaciones de carácter nacional o internacional.

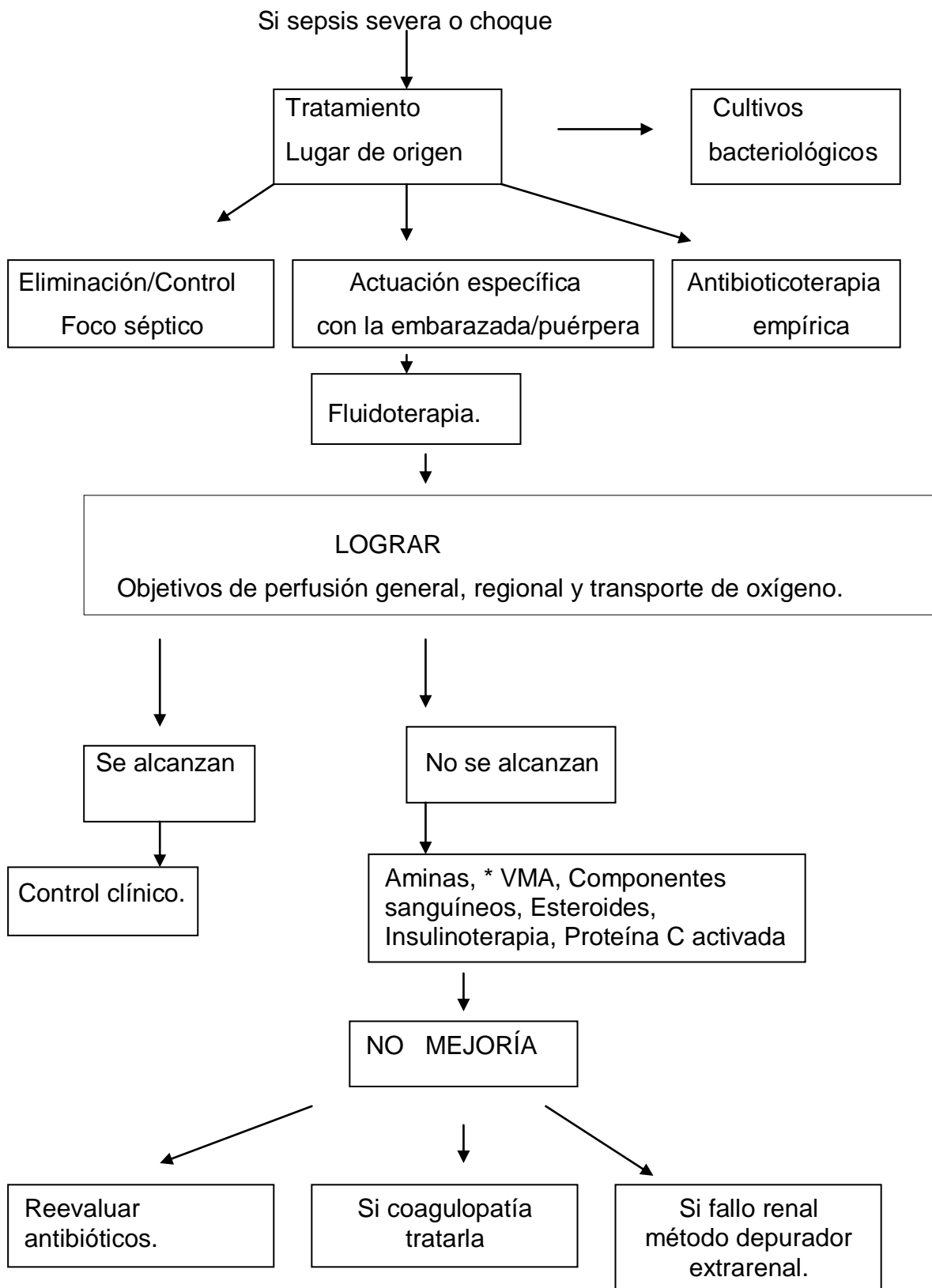
Yo ----- (paciente/familiar), acepto participar y cooperar con la conducta diagnóstica y terapéutica (según lo antes expresado) que sea indicada por los médicos a cargo en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Comandante Faustino Pérez" de Matanzas, Cuba.

Firma del paciente, familiar o representante legal.

Firma del médico.

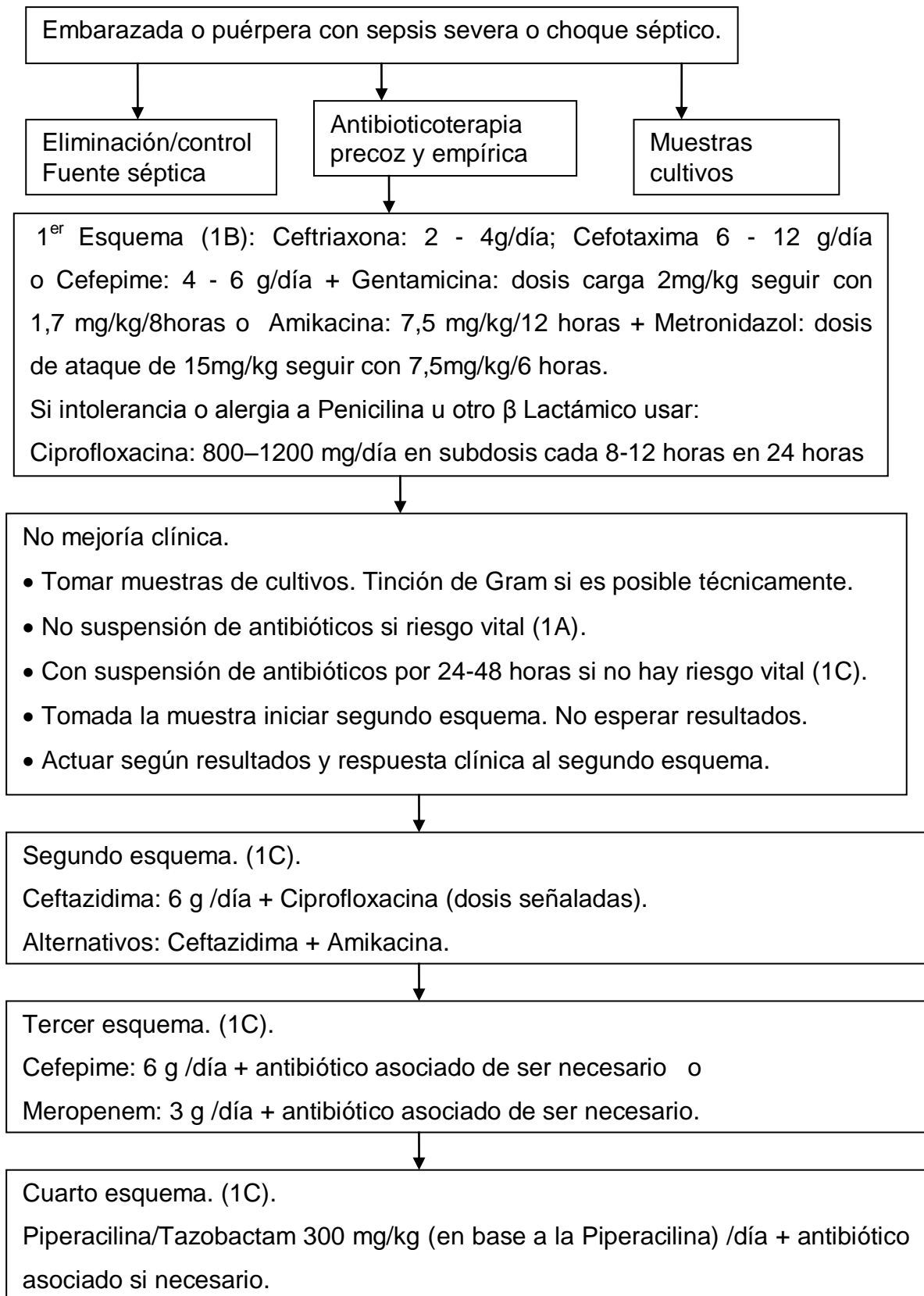
Anexo # 7.

Algoritmo Terapéutico General.



Leyenda:*VMA; ventilación mecánica artificial.

Anexo # 8. Algoritmo del uso de antibióticos.



Anexo # 9.

Tablas.

Tabla # 2. Dosis múltiples de antibióticos sugeridos. Ajuste si fallo renal.

Antibióticos y vías sugeridos	Dosis función renal normal.	Aclaramiento de creatinina. (ml / min.)			Suplemento si HD ^b o ^d DPC
		> 50	10 - 50	< 10	
Cefotaxima. (EV)	2g / 8h.	2g / 8 -12 h	2g/12-24 h. Si ^a CRRT igual dosis	2 g/d.	^b HD: 1 g extra DD ^c . ^d DPC: 0,5 - 1 g / 24h.
Ceftriaxona. (EV)	1- 2 g / d.	100%	100%	100%	No dializa.
Cefepime. (EV)	2 g / 8 h.	2g / 8 h.	2g/12-24h. Si ^a CRRT igual dosis.	1g / d.	^b HD: 1g extra ^c DD. ^d DPC: 1-2g / 48h.
Metronidazol. (EV)	7,5 mg/kg/6h	100%	100% Si ^a CRRT igual dosis	50%	^b HD: dosis igual Clcr < 10 ^c DD. ^d DPC: dosis igual Clcr < 10.
Ciprofloxacina. (EV)	400mg / 12h.	100%	400mg / d 50-75% si ^a CRRT	50%	^b HD: 200 mg /EV/ 12h. ^d DPC: 200 mg /EV/ 8h.

Leyenda: ^a CRRT: terapia reemplazo renal continua; ^b HD: hemodiálisis intermitente; ^c DD: después de diálisis; ^d DPC: diálisis peritoneal continua; EV: endovenoso.

Fuente. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos MG, Chambert HF, Saag MS. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010. 40ed. Sperryville (USA): Antimicrobial Therapy, Inc.; 2010.

Tabla # 3. Dosis múltiples de aminoglucósidos sugeridos. Ajuste si fallo renal.

Aminoglucósido y vía sugerida.	Dosis función renal normal.	Aclaramiento de creatinina. (ml / min.)			Suplemento si ^b HD o ^d DPC
		> 50 - 90	10 - 50	< 10	
Amikacina. (EV)	7,5 mg / kg / 12h	7,5 mg / kg / 12h	7,5 mg/kg/d Si ^a CRRT igual dosis	7,5 mg / kg / 48h	^b HD: ½ dosis función renal normal extra ^c DD. ^d DPC: Pérdidas de 15 - 20 mg por litro de dializado por día.
Gentamicina. (EV)	1,7 mg / kg / 8h	100% / 8 h	100 % / 12-24h. Si ^a CRRT igual dosis	100% / 48h	^b HD: ½ dosis función renal normal extra ^c DD. ^d DPC: Pérdidas de 3 - 4 mg / litro de dializado por día

Leyenda: ^aCRRT: terapia de remplazo renal continua; ^bHD: hemodiálisis;

^cDD: después de diálisis; ^dDPC: diálisis peritoneal continua; EV: endovenoso.

Fuente Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos MG, Chambert HF, Saag MS. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010. 40ed. Sperryville (USA): Antimicrobial Therapy, Inc.; 2010.

Tabla # 4. Dosis única de aminoglucósidos sugeridos*. Ajuste si fallo renal.

Aminoglucósido y vía sugerida.	Aclaramiento de creatinina (ml / min).						
	>80	60- 80	40 - 60	30 -40	20 - 30	10 - 20	< 10 - 0
	Dosis mg/kg/d				mg/kg/48 h		mg/kg/72h y ^a DD
Gentamicina(EV)	5,1	4	3,5	2,5	4	3	2
Amikacina (EV).	15	12	7,5	4	7,5	4	3

Leyenda: *El embarazo es una contraindicación para el uso de dosis única de aminoglucósidos; EV: endovenoso; ^aDD = después de diálisis.

Fuente. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos MG, Chambert HF, Saag MS. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010. 40ed. Sperryville (USA): Antimicrobial Therapy, Inc.; 2010.

Anexo # 10.

Índices de perfusión.

➤ Globales :

A- Clínicos

- ♣ Tensión Arterial Media.
- ♣ Diuresis.
- ♣ Alteraciones del sensorio.
- ♣ Llame Capilar.
- ♣ Temperatura de la piel.

B- No clínicos

- ♣ Volumen intravascular: Presión venosa central, Presión de oclusión de la arteria pulmonar, técnicas de dilución transpulmonares y análisis de patrones de cambios dinámicos en la onda arterial.
- ♣ Gasto cardíaco.
- ♣ Saturación por Oxígeno de la hemoglobina en sangre venosa mixta.
- ♣ Saturación por Oxígeno de la hemoglobina en sangre venosa central.
- ♣ Niveles de Lactato sérico.
- ♣ Tonometría gástrica.
- ♣ Capnografía sublingual.

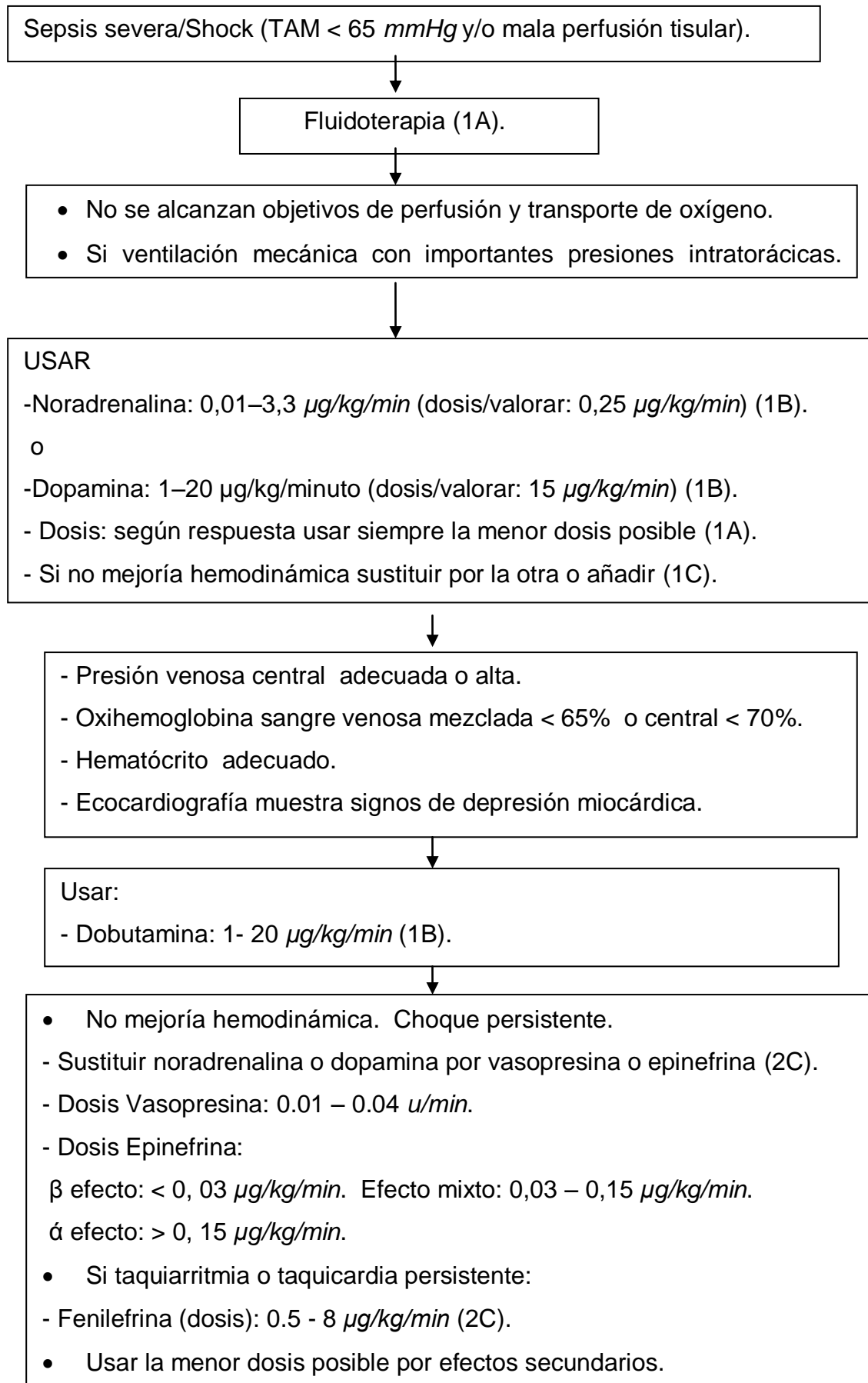
➤ Regionales :

Índices de función orgánica :

- Riñón: Oliguria y retención de azoados.
- Corazón: Signos de isquemia miocárdica.
- Cerebro: Alteraciones del nivel de conciencia.
- Hígado: Aumento de las enzimas séricas (Transaminasas, LDH), Bilirrubina y reducción de la concentración de Albúmina y otros factores de la coagulación.
- Intestino: Ulceras de stress, Íleo y Malabsorción.
- Sangre: Consumo de factores de la coagulación.

Fuente. Diaz-Alersi RR. Tratamiento hemodinámico del shock séptico. Revista Electronica de Medicina Intensiva 2004; 4(11): Artículo C18. Disponible en: <http://remi.uninet.edu>.

Anexo # 11. Algoritmo de uso de aminos.



Anexo # 12. Tabla # 5.

Dosis múltiples/antibióticos sugeridas. Ajuste si fallo renal.

Antibióticos y vías sugeridos	Dosis función renal normal.	Aclaramiento de creatinina. (ml / min.)			Suplemento si ^b HD o ^d DPC
		> 50	10 - 50	< 10	
Ceftazidima (EV)	2 g / 8 h.	2g / 8 - 12 h.	2g / 12-24 h Si ^a CRRT igual dosis.	2g/24-48 h	^b HD: 1 g extra ^c DD. ^d DPC: 0,5g/d.
Amoxicilina/ Sulbactam. (EV; en base al amoxicillin)	250-500 mg/ 8h	c / 8 h.	c / 8-12 h.	c / 24 h.	^b HD: dosis DD. ^a CRRT: dosis igual a $Cl_{cr}=10 - 50$.
Meropenem (EV)	1 g / 8h.	1g / 8 h.	1g / 12 h. Si ^a CRRT igual dosis.	0,5 g / d.	^b HD: dosis ^c DD. ^d DPC: dosis igual a $Cl_{cr}<10$
Piperacilina/ Tazobactam (EV)	3,375-4,5 g / 6 - 8h	100%	2,25g/ 6h. $Cl_{cr} < 20/8h$ dosis igual ^a CCRT	2,25 g / 8h.	^b HD: dosis igual a $Cl_{cr} < 10 + 0,75 g$ ^c DD ^d DPC: 4.5g/12h. ^a CRRT: 4.5 g/48h
Vancomicina (EV)	1g/12 h.	1g / 12 h.	1g/24-96 h	1g / 4-7d	^b HD / ^d DPC: dosis igual a $Cl_{cr} < 10$. ^a CCRT:0,5g/24-48h
Linezolid. (EV)	600 mg / 12h	600 mg / 12h	600 mg / 12h dosis igual ^a CCRT	600 mg / 12h DD.	^b HD: dosis igual a $Cl_{cr} < 10$ ^d DPC/ ^a CCRT : no requiere ajustes
Levofloxacina. (EV)	750 mg/d	750 mg/d	$Cl_{cr} 20-49$: 750 mg /48h	$Cl_{cr} < 20$: 750 mg y seguir 500mg/48h	^b HD / ^d DPC: dosis igual a $Cl_{cr} < 20$.
Claritromicina. (O)	0,5 - 1g / 12h	100%	75%	50-75%	^b HD: dosis ^c DD. ^d DPC: No requiere
Aztreonam. (EV)	2g / 8h	100%	50-75% dosis igual ^a CCRT	25%	^b HD: 0,5g extra ^c DD. ^d DPC: dosis igual a $Cl_{cr} < 10$

Leyenda: ^aCRRT: terapia de remplazo renal continua; ^bHD: hemodiálisis; ^c DD: después de diálisis; ^d DPC: diálisis peritoneal continua; EV: endovenoso; O: oral

Fuente. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos MG, Chambert HF, Saag MS. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010. 40ed. Sperryville (USA): Antimicrobial Therapy, Inc.; 2010.

Anexo # 13.

Tabla # 6.

Indicaciones de tratamiento depurador extra renal en la paciente obstétrica gravemente enferma por sepsis.

CONDICIÓN	INDICACIÓN
I ANORMALIDADES METABÓLICAS.	
• <i>BUN</i> > 76 mg/dl (27 mmol/L).	Relativa
• <i>BUN</i> > 100 mg/dl (35.7 mmol/L).	Absoluta
• Hiperpotasemia + 6 mEq/L	Relativa
• Hiperpotasemia + 6 mEq/L (con anormalidades al ECG).	Absoluta
• Disnatremia.	Relativa
• Hipermagnesemia + 8 mEq/L (4 mmol/L)	Relativa
• Hipermagnesemia + 8 mEq/L (4 mmol/L) con anuria e hiporreflexia	Absoluta
• Acidosis:	
- pH > 7.15.	Relativa
- pH < 7.15.	Absoluta
- Acidosis láctica por uso de metformín.	Relativa
II ANURIA / OLIGURIA.	
• <i>RIFLE</i> clase R.	Relativa
• <i>RIFLE</i> clase I.	Relativa
• <i>RIFLE</i> clase F.	Relativa
III SOBRECARGA DE VOLUMEN.	
• Diurético sensible.	Relativa
• Diurético resistente.	Absoluta

Fuente: Bellomo R, Ronco C. Continuous haemofiltration in the intensive care unit. Crit Care. 2000; 4: 339 - 345.