



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1<sup>o</sup> Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica  
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario  
Rosario - Santa Fe - República Argentina

## Artículo especial

## Sepsis: ¿Todo lo que es eficaz, es efectivo y eficiente? (O como aplicar lo que leemos)

Dr. Juan Carlos Pendino (\*)

**E**l Dr. S. Reynoso, claramente nos refiere que en los últimos años, se han desarrollado algunas estrategias de tratamiento de la sepsis severa y shock séptico, que han modificado su evolución. Muchas de estas medidas fueron firmemente sugeridas de ser utilizadas como “paquetes”, en el tratamiento temprano de la sepsis. Es imposible abstraerse de tales medidas no sólo por la utilidad terapéutica, sino también porque muchas de ellas tienen un interés relacionado con hallazgos fisiopatológicos (coagulación, inflamación, disfunción hormonal, etc.) Además, el éxito o fracaso de muchos ensayos terapéuticos, dependen de la severidad de la enfermedad y del momento en que se aplique el tratamiento. No siempre lo que es eficaz, es efectivo o eficiente. Esto parece un juego de palabras, pero no es así.

**Eficacia:** es la magnitud en la que una intervención (tratamiento, procedimiento, etc.) mejora los resultados para los pacientes en condiciones ideales (por ejemplo pacientes incluidos en un protocolo de investigación).

**Efectividad:** es la magnitud en la que una intervención mejora los resultados para los pacientes en la práctica clínica cotidiana.

**Eficiencia:** mide los efectos o resultados finales que se alcanzan en relación con el esfuerzo realizado, en términos de dinero, tiempo y otros

recursos materiales y humanos.

Comentaré algunas de las medidas terapéuticas vertidas por el Dr. Reynoso, y como aplicarlas en la práctica habitual.

**Resucitación precoz:**

La comunicación de Rivers en el año 2001, no hizo más que afirmar que existe un momento en el tratamiento en la sepsis (las primeras 6 horas) que es tan importante como el período de ventana que existe en el infarto agudo de miocardio, para lograr una disminución en la mortalidad. Muchos de los objetivos planteados con el protocolo de Rivers, se lograron simplemente administrando fluidos. Este trabajo se llevó a cabo en una sala de emergencias, formando parte de un protocolo experimental. Este hecho, hizo dudar que dicho protocolo se pudiera utilizar en otros centros asistenciales con menores recursos técnicos y humanos. Recientemente, un interesante trabajo (“trasladando la investigación a la práctica clínica: un año de experiencia con la implementación del tratamiento dirigido a objetivos precoces en el shock séptico en una sala de emergencias”), demostró que con la colaboración del personal asistencial de la unidad de terapia intensiva (UTI), los objetivos de resucitación fueron alcanzados en el tiempo estipulado en la mayor parte de los casos.

Hay que considerar que en el trabajo de Rivers, se midió la saturación venosa central de oxígeno (ScvO<sub>2</sub>) en forma continua, a través de un catéter diseñado a tal efecto. En la práctica sucede que dichos dispositivos no son de uso frecuente, entonces se pueden tomar muestras de sangre con cierta periodicidad a través de un catéter convencional, colocado en la vena cava superior. Pero además hay que tener presente que muchos

**(\*) Dr. Juan Carlos Pendino**

- Especialista en Clínica Médica
- Especialista en Terapia Intensiva
- Médico de planta de la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Recoletas de Albacete (España)

e-mail: juancarlos.pendino@idcsa.net

© 2007 Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1<sup>o</sup> Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica  
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Todos los derechos reservados.

e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

Junio de 2007

equipos para determinar gases en sangre, no miden la saturación de la hemoglobina, la calculan. Dada las características de la curva de disociación de la hemoglobina (Hb), puede que no sea lo mismo el cálculo que la medición de la saturación de la misma. Cuando el equipo, calcula la saturación, lo hace en base a una p50 (presión parcial de oxígeno a la cual se satura el 50% de la Hb) fija, de 26,5 mmHg. Sabemos que la misma es variable en el paciente crítico. Además en sangre venosa, mínimos cambios en la presión de O<sub>2</sub> (pvO<sub>2</sub>), se traducen en modificaciones significativas de la saturación por la morfología de la curva de disociación de la Hb. Por lo tanto, si el equipo calcula y no mide la saturación, se debe utilizar la medición de la pvO<sub>2</sub>, con un punto de corte de 40 mmHg, que equivale a una saturación aproximada de 65%

#### **Proteína C Recombinante Humana:**

Después del estudio PROWESS (*Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis*), que demostró una disminución en la mortalidad del paciente séptico con el uso de drotrecogin alfa (Proteína C Recombinante Humana), el estudio ENHANCE US (*Extended Evaluation of Recombinant Human Activated Protein C United States*) ratificó aquellos resultados y sugirió que su uso pudiese ser más efectivo con una administración precoz. Estos estudios fueron realizados en pacientes graves (score APACHE > 25) y con disfunción de más de dos órganos. Para evaluar su efectividad en pacientes menos graves se llevó a cabo el estudio ADDRESS (*Administration of Drotrecogin Alfa Activated in Early Stage Severe Sepsis*), donde no se observó beneficio de esta droga en pacientes con APACHE < 25 y disfunción de un solo órgano, ó sea pacientes menos graves. Además hubo mayor incidencia de sangrado en el grupo tratamiento. El estudio XPRESS (*Xigris and Prophylactic Heparin in Severe Sepsis*), demostró que la asociación con heparina profiláctica fue segura y no hubo evidencias de pérdida de la eficacia del drotrecogin.

En un futuro, el uso de biomarcadores, podrían detectar que pacientes se beneficiarían con el uso de drotrecogin. La visión en cuanto al mecanismo de acción de esta droga, ha variado desde el año 2001 a la actualidad. Además de ser una droga "anticoagulante", entre otras cosas tiene efecto en la interacción que se da entre endotelio y neutrófilos.

En definitiva esta droga es efectiva en pacientes más graves y con mayor riesgo de mortalidad.

#### **Corticoides en la sepsis:**

Con respecto al uso de esteroides en la sepsis aún quedan interrogantes a definir. Por ejemplo, el momento en que se realiza el test de estimulación con corticotropina, la dosis (250 ó 1 mcg), el intervalo después de la estimulación para efectuar la determinación del cortisol, la ausencia de uniformidad en los reactivos que se utilizan y la necesidad de determinar el cortisol libre. Sobre esta última consideración recordemos que el cortisol sérico total refleja al cortisol ligado a proteínas (albúmina y globulinas) y el cortisol libre, que es la forma fisiológicamente activa. Los pacientes con hipoalbuminemia pueden tener niveles séricos de cortisol bajos lo que indicaría insuficiencia suprarrenal, cuando en realidad el nivel de cortisol libre es normal. Se necesitarían estudios donde las pruebas de estimulación con corticotropina, provoquen cambios en los niveles de cortisol libre.

Desde que la insuficiencia suprarrenal se consideró como un fenómeno que participa en la sepsis, hubo interés en el uso de corticoides. De todos modos hay que tener presente que esta estrategia terapéutica es controversial en sepsis, porque pocos estudios demostraron que el uso de bajas dosis de corticoides disminuían la necesidad del uso de vasopresores y sólo un estudio bien diseñado demostró disminución en la mortalidad. Existen diferencias entre distintos laboratorios en cuanto a resultados en las pruebas de estimulación.

Ante la controversia se decidió comenzar el estudio CORTICUS (*Corticosteroid Therapy of Septic Shock*), donde se compara el uso de corticoides versus placebo en pacientes con shock séptico. Los resultados preliminares fueron mostrados en el 19<sup>o</sup> Annual Congress, European Society of Intensive Care Medicine, Septiembre del 2006 y en el 72<sup>nd</sup> Annual International Scientific Assembly of the American College of Chest Physicians, Octubre 2006). El estudio CORTICUS, tiene como objetivo principal evaluar la mortalidad a 28 días en los pacientes "no respondedores" (aquellos que luego del test de estimulación con 250-mcg de cortrosyn, no superaron el valor basal de cortisol en más de 9 ucg/dL). Como objetivos secundarios se plantearon mortalidad en la población total, disfunción orgánica y seguridad. Se incluyeron 500 pacientes, quienes tuvieron: sospecha de infección, al menos dos de los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

(SRIS), shock de por lo menos 72 hs de evolución (definidos como tensión arterial sistólica de menos de 90 mmHg, o necesidad de vasopresores) y signos de hipoperfusión. El tratamiento se administró durante 11 días (sin fludrocortisona) Los primeros 5 días a dosis igual que en trabajo de Annane y posteriormente se iniciaba una disminución progresiva de las mismas. No hubo diferencia en la mortalidad total en ambos grupos (31% para el grupo placebo y 34% para el grupo tratamiento). No hubo diferencias en mortalidad entre respondedores y no respondedores, aunque estos últimos tuvieron una mayor tendencia a la mortalidad. También hubo una mayor tendencia a revertir el shock en los pacientes tratados con corticoides. En el subgrupo de no respondedores, la reversión del shock fue más rápida. Estas diferencias pudieran estar relacionadas a que los pacientes en el estudio CORTICUS parecen menos graves que en el estudio de Annane. Además hubo más pacientes quirúrgicos en el estudio CORTICUS. Algunos datos que requieren una cuidadosa interpretación están relacionados con una mayor, pero no significativa, tasa de sobreinfecciones en los pacientes tratados con corticoides. También se destacaron diferencias entre laboratorios locales y de referencia en cuanto a los resultados en las pruebas de estimulación, en cerca del 20% de los casos.

Se deduce que el uso de la hidrocortisona en shock séptico pudiera restringirse a pacientes con mayor deterioro hemodinámico, como los del grupo de Annane.

Queda pendiente definir la necesidad de fludrocortisona.

### **Ventilación en Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) e injuria pulmonar aguda (IPA):**

Después de los tres trabajos clásicos de Amato, Brochard y Stewart, el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos (NIH) decidió llevar a cabo su estudio multicéntrico, donde comparó volúmenes corrientes (VT) de 6 ml/kg y VT de 12 ml/kg. La evidencia de mayor sobrevida, fue a favor de los VT bajos. A pesar de los resultados, aún esta estrategia de ventilación no ha sido uniformemente aceptada. Esto puede deberse a varias razones, pero específicamente, una atribuida al diseño del protocolo. Se sugirió que los diferentes resultados no estaban dados por ventilar con bajos volúmenes, si no por un efecto

perjudicial al ventilar con VT mayores. Se ha demostrado que el uso de VT de 12 ml/kg ó mayores son predictores independientes para el desarrollo del SDRA.

Con respecto a la elección del VT y del PEEP (*Positive End Expiratory Pressure = presión positiva final de espiración*), Gattinoni, publica apreciaciones de notable importancia, con interesante base fisiológica.

De particular interés, es la estrategia destinada a elegir un determinado VT en base al peso corporal. La relación entre el VT y el volumen pulmonar al final de la espiración (EELV) puede ser un parámetro útil, ya que se relacionaría mejor con el potencial estiramiento pulmonar. Elegir un VT de acuerdo al peso corporal conduciría a relaciones entre VT y EELV diferentes de acuerdo a la severidad de la enfermedad pulmonar.

No obstante, en general, existe consenso, de que la disminución de la mortalidad del SDRA/IPA, en las últimas décadas, está relacionada al uso de VT menores. Lo que es indudable, es que no se pueden usar VT elevados.

En cuanto al nivel de PEEP utilizado, el estudio ALVEOLI (*Assessment of Low Tidal Volume and Elevated End-Expiratory Pressure to Obviate Lung Injury*), determinó que los pacientes ventilados con un VT de 6 ml/kg y una presión plateau no mayor de 30 cmH<sub>2</sub>O, asignados a niveles bajos ó elevados de PEEP, tuvieron la misma evolución. Este estudio fue criticado por algunas cuestiones metodológicas y diferencias entre los dos grupos estudiados. Tal vez sea un estudio con un diseño no fisiológico. Un paciente se beneficiaría del uso del PEEP, de acuerdo a la capacidad de reclutamiento que tuviese. Tal vez los pacientes con alto potencial de reclutamiento se beneficiarían más con niveles de PEEP mayores que pacientes con bajo potencial de reclutamiento. Estos últimos se beneficiarían con bajos niveles de PEEP. El SDRA de origen pulmonar tendría menos capacidad de reclutamiento que el de origen extrapulmonar. Muchas veces se elige el nivel de PEEP en base a la mejoría de la oxigenación. Desde los trabajos de Dantzker sabemos que la presión arterial de oxígeno, puede mejorar, aunque no haya reclutamiento pulmonar, porque hay una disminución ó una distribución diferente de la circulación pulmonar. En cuanto al manejo con líquidos en el SDRA, recientemente se publicaron los resultados de un estudio, donde se comparan estrategias liberales y conservadoras en cuanto a la terapéutica con fluidos en el SDRA. Se sugirió de acuerdo a los resultados que se debe ser conservador a la hora

de utilizar fluidos en estos pacientes. Dichos resultados se basan en mejoría de los parámetros de oxigenación, menos tiempo de ventilación mecánica y ausencia de disfunción en otros órganos, cuando se restringen los líquidos. No hubo diferencias en la mortalidad entre los dos grupos de pacientes. En este estudio, hay que tener presente que de casi 11.000 pacientes elegidos, se excluyeron alrededor de 10.000 pacientes, lo que implica una selección de la población en estudio. Rivers, en su editorial, sugiere que la administración de fluidos depende de un *timing*. Dice que los líquidos, pueden ser un amigo, cuando su administración es titulada adecuadamente en fases precoces de la resucitación, pero que pueden constituirse en un enemigo, en fases de un SDRA ó IPA, ya establecidos, cuando fisiológicamente no son necesarios.

### Control de la glicemia:

Las causas por las cuales hay hiperglicemia en el paciente crítico son múltiples y desde el clásico estudio de G. Van den Berghen en el 2001, se hizo evidente un llamado de atención para el control de glicemia en estos pacientes. Se demostró una disminución de la mortalidad en pacientes quirúrgicos, ventilados y con un beneficio mayor en quienes estuvieran más de cinco días de internados en la unidad de terapia intensiva. Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente en otras publicaciones. El beneficio estaría dado en el control de la glicemia independientemente de la dosis de insulina necesaria para alcanzar ese control.

En un reciente estudio del grupo de Van den Berghe, efectuado en una UTI de pacientes no quirúrgicos, se observó que la mortalidad no disminuía con el control estricto de la glicemia. De todos modos se destaca una disminución en la morbilidad, con una menor incidencia de falla renal, un destete del ventilador más temprano y una menor estadía en la UTI. Es de considerar que los pacientes con menos de tres días de permanencia en la UTI y que estaban asignados al grupo de tratamiento intensivo, tuvieron una mortalidad mayor. Contrariamente, los que estuvieron internados más de cinco días y tratados en forma intensiva tuvieron una menor mortalidad. ¿Es posible que para observar un beneficio en el tratamiento con insulina se necesite más tiempo? El estudio tiene algunas limitaciones metodológicas y fue realizado en un solo centro. La recomendación de un control intensivo de la glicemia en una UTI médica, puede ser

controverial y es difícil estimar al momento de ser admitidos en la UTI quienes son los pacientes que tendrían una internación mayor de cinco días como para que se beneficiaran con esta estrategia. Estudios con mayor número de pacientes son necesarios para evaluar algunas de estas cuestiones.

Con respecto al riesgo de hipoglicemia, un reciente ensayo, el estudio alemán VISEP (*Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis*), fue suspendido porque el 12% de los pacientes desarrolló hipoglicemia. Los pacientes en coma ó con sedación pueden no tener manifestaciones clínicas de hipoglicemia. Tal vez sea necesario un sistema de monitoreo continuo de la glicemia para poder efectuar controles estrictos de glicemia en pacientes críticos.

Otro estudio reciente, el GLUCONTROL (*Comparing the Effects of Two Glucose Control Regimens by Insulin in Intensive Care Unit Patients*), un estudio multicéntrico y en una población mixta de pacientes fue suspendido, porque un análisis *interim*, no mostró diferencias en la mortalidad. Además hubo mayor mortalidad en los pacientes con glicemias menores a 40 mg/dl.

Se está llevando a cabo el estudio NICE-SUGAR (Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation), donde se piensan reclutar alrededor de 6.000 pacientes de 35 UTI de Australia, Nueva Zelanda, EEUU y Canadá. En un estudio piloto finalizado en Julio del 2004, y destinado a asegurar una inclusión adecuada, se pudo predecir que los pacientes ingresados, permanecerán más de 48 horas en la UTI, con un 72% de seguridad.

### Conclusiones:

Entonces, algunas de las medidas propuestas fueron *eficaces* en los centros de investigación donde el protocolo se llevó a cabo. Luego, esta medida, ¿será *efectiva* en mi centro asistencial? Por último, ¿la medida es *eficiente*? Por ejemplo, el tratamiento propuesto por Rivers en su protocolo demostró que fue eficaz en el *Henry Ford Hospital*. ¿Será efectivo en mi hospital? Lógicamente habría que implementar múltiples medidas para llevar a cabo el mismo protocolo. Pero vimos que se puede adaptar a una realidad, utilizando un catéter venoso convencional y un equipo para determinar gases en sangre. Pero lo más importante, es la toma de conciencia del médico de cómo se debe actuar. Si estamos en una sala de emergencias y no podemos colocar un catéter venoso central, no quiere decir *que no*

podamos hacer nada. Administrar un volumen de líquidos como propone el Dr. Reynoso, citando las sugerencias de la *Surviving Sepsis Campaign* parece una medida acorde con los principios terapéuticos propuesto en la actualidad, hasta que el paciente pueda ser transferido a una UTI, ó alguien mas experimentado pueda hacerse cargo de la situación.

El control de glicemias en la UTI de la Dra. G. Van den Berghe para ciertos pacientes demostró ser eficaz, ¿pero será eficiente en mi hospital? Es probable que el personal de enfermería estuviese abocado a una tarea "extra", lo que quitaría tiempo para otras actividades, no menos importante. Se necesitarían bombas de perfusión continua con incremento de costos, tal vez difíciles de afrontar en algunas instituciones. Entonces deja de ser eficiente. Y si no se realizan los controles de glicemia con la frecuencia necesaria, correríamos el riesgo de graves hipoglicemias, por lo que el tratamiento deja de ser efectivo. De todos modos, es posible que podamos hacer algo al respecto: a título personal, creo que controles con glicemias capilares cada 2 horas y como objetivo mantener una glicemia no mayor a 140 mg/dl, parece una medida no tan difícil de practicar, en cierto tipo de pacientes.

Lo mismo ocurriría con los corticoides. Una medida posible sería que a pacientes sépticos graves con necesidad de vasopresores, les administremos hidrocortisona, y si a las 24 horas el requerimiento de vasopresores es menor, pudiese se un indicio de insuficiencia suprarrenal relativa y se pudiese continuar durante siete días con la administración de los esteroides.

El drotrecogin parece ser una droga inalcanzable por su costo, pero también ha sido demostrada su eficacia. No podemos ignorar ninguna de esas dos realidades. Alguna vez se dijo, que la salud no tiene precio, pero si tiene costos. No me considero capaz de analizar esta situación de costos y beneficios por la multiplicidad de variables en juego.

Por último, hay "estrategias baratas", lavarse las manos, mantener la cabecera de una cama a 30° en pacientes ventilados, establecer medidas de aislamiento a los pacientes infectados con bacterias multiresistentes y establecer políticas para el uso racional de antibióticos, también tienen impacto en la sobrevivida de los pacientes y frecuentemente son olvidadas.

---

Autor:

**Dr. Juan Carlos Pendino**

Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Recoletas de Albacete (España)

Correspondencia:

juancarlos.pendino@idcsa.net

El autor no declara conflicto de intereses.

Fecha de recepción: 15/02/2007

Fecha de aceptación: 05/03/2007

Publicado *on line*: Junio de 2007

---

#### Bibliografía

1. 19° Annual Congress, European Society of Intensive Care Medicine, Barcelona, España, Septiembre del 2006
2. 72nd Annual International Scientific Assembly of the American College of Chest Physicians, Salt Lake City, EEUU, Octubre 2006.
3. Russell J. Management of sepsis. *N Eng J Med* 2006; 355: 1699- 1713.
4. Bernard G et al. Efficacy and safety of recombinant human activated Protein C for Severe Sepsis. *N Eng J Med* 2001;344: 699- 709
5. Abraham E. et al. Drotrecogin alfa for adults with severe sepsis and low risk of death. *N Eng J Med* 2005; 353: 1332- 1341.
6. Rivers E et al. Early goal- Directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Eng J Med* 2001; 345: 1368- 1377.
7. Pendino JC. Shock Séptico. En: Battagliotti, C; Greca, A. *Terapéutica Clínica*. 1° edición. Rosario, Argentina: Corpus; 2005; 205-212.
8. Bernard G et al. 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;125:2206-16.
9. Van den Berghe et al. Intensive insulin Therapy in the medical ICU. *N Eng J Med* 2006; 354: 449- 461.
10. Van den Berghe et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Eng J Med* 2001; 345: 1359- 1367.
11. Annane D et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288: 862-71
12. O'Brien JM, Abraham E. New approaches to the treatment of sepsis. *Clin Chest Medicine*, 2003; 24: 521-548
13. Gattinoni L, Caironi P, Carlesso E. How to ventilate patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Current Opinion in Critical Care*; 2005; 11: 69-76
14. The National Heart, Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trial Network. Comparison of Two-Fluid Management Strategies in Acute Lung Injury. *N Eng J Med* 2006; 354: 2564-2575.
15. Rivers E. Fluid Management Strategies in Acute Lung Injury – Liberal, Conservative or Both? *N Eng J Med* 2006; 354: 2598-2600.