

Novetats en el codi sèpsia: Un tema tancat o polèmic?

F. Xavier López Altimiras.

Unitat de Semicrítics, Servei d'Urgències. Fundació Hospital de Mollet

Nom autor: Xavier López-Altimiras

Lloc de treball: Hospital de Mollet

Data recepció: 01.11.2017

Data acceptació: 30.11.2017

mail: x.lopez@fsm.cat

Forma de citació: López Altimiras X. *Novetats en el codi sèpsia: un tema tancat o polèmic?*

ReMUE.c@t 2017;4(2):83-91

Des de fa temps se sap que la sèpsia és una síndrome temps dependent¹. Ningú discuteix avui en dia que el reconeixement precoç dels pacients potencialment afectats per un quadre sèptic, i en conseqüència la ràpida actuació en les mesures inicials de tractament, són fonamentals per a una correcta evolució d'aquests pacients i per disminuir la morbi mortalitat que aquesta patologia pot comportar.

En els darrers anys s'està fent un important esforç, també en el nostre entorn, per sensibilitzar els professionals front als pacients amb sèpsia, sobretot en els punts inicials d'atenció, i establir unes recomanacions d'actuació que fins i tot s'han concretat en una Instrucció², per part del Servei Català de la Salut, per a la creació d'un Codi Sèpsia, vist l'èxit que actuacions similars han obtingut en patologies com l'Infart agut de miocardi amb elevació del segment ST o l'ictus.

De tota manera sembla evident que la implantació d'un Codi sèpsia està essent més complexa del que inicialment es podria preveure, i a més darrerament s'ha encetat una interessant polèmica en relació a definicions, i fins i tot actuacions inicials, en relació a aquesta patologia.

De fet les definicions sobre sèpsia, sèpsia greu i xoc sèptic, ja fa anys que es van establir, l'any 1991³, i es relacionaren amb l'aparició de criteris de síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SRIS):

- Febre de 38°C o superior, o hipotèrmia de menys de 36°C
- Taquicàrdia de 120 x' o superior,
- Taquipnea de 25 x' o superior, o hipocàpnia amb pCO₂ < 32
- Leucocitosi de 12000 o més o leucopènia inferior a 4000

- Hiperglucèmia superior a 120 mg/dl en pacient no diabètic

Es considerà que els pacients que tenien criteris d'infecció, i presentaven un o més criteris de SRIS tenien una sèpsia. A més es definí com sèpsia greu aquella sèpsia amb disfunció d'un o més sistemes orgànics (hemodinàmica, renal, respiratori, neurològic, hepàtic...). I es definí com a xoc sèptic la presència d'hipotensió arterial (hipoTA) sense resposta adequada a administració de volum, i que requeria drogues vasoactives. També es definí la presència de dos o més criteris de SRIS com marcadors de gravetat i risc de pitjor evolució en el pacient amb sèpsia.

L'any 2001, i vista l'elevada mortalitat dels pacients amb sèpsia, que podia ser fins del 40%, Rivers i col·laboradors¹, en un treball ja clàssic, varen establir les recomanacions de tractament inicial (primeres 6 hores d'evolució) que han perdurat fins als nostres dies. Aquestes recomanacions es centraren en un maneig per objectius, i segons varen publicar es va reduir la mortalitat dels nivells superiors al 40% reportats per les publicacions de l'època, a nivells d'un 30%¹.

Les recomanacions sorgides de l'estudi de Rivers es fonamenten en la col·locació de catèter per mesura de la pressió venosa central (PVC). En cas de hipo tensió arterial (hipoTA) aport agressiu de volum, fins a 20 a 40 ml/kg en la primera hora, i aconseguir PVC de 8 a 12 mmHg. Si no s'aconsegueix estabilitat hemodinàmica es recomana iniciar drogues vasoactives, de preferència noradrenalina (NA). A més es recomana mesura de la saturació venosa d'oxigen (SatvO₂) com a indicador de hipo perfusió tissular, i afegir Dobutamina a la NA si la SatvO₂ és inferior a 65-70%. Durant anys no ha quedat ben establerta l'actuació en els pacients sense hipoTA però amb nivells elevats d'àcid làctic, ni quin seria

el nivell "d'alarma" en aquests pacients amb tensió arterial normal i elevació de lactats. A més d'aquestes mesures calia iniciar cobertura antibiòtica amb precocitat, tot i que en un principi els marges de temps es situaven en les primeres 3 a 6 hores d'evolució.

En els darrers anys s'ha anat qüestionant la idoneïtat de les mesures proposades per Rivers, podríem dir que en aquest sentit l'estudi PROCESS⁴, i també els estudis PROMISE⁵ i ARISE⁶, són especialment rellevants.

L'estudi PROCESS⁴, publicat el 2014, va revisar, en 31 serveis d'urgències d'Estats Units, els pacients atesos per xoc sèptic i sèpsia greu, i es van assignar a tres grups. Es va valorar el tractament dels pacients durant les primeres 6 hores d'evolució. En un grup es van tractar els pacients seguint el protocol de Rivers¹, amb reanimació guiada per objectius. En el segon grup es van tractar als pacients amb protocol·lització de l'aport de fluids, però sense utilització de via venosa central, ni protocol·lització de l'ús d'inetrops ni de les transfusions. El tercer grup es va tractar segons "maneig habitual" i experiència dels professionals, sense cap protocol·lització específica. Es van incloure 1341 pacients, al cap de 60 dies es van produir un 21% de morts en els grups de tractament guiat per objectius, 18,2% de morts en el grup protocol·litzat "parcialment" i 18,9% de morts en els grups de tractament no protocol·litzat. No hi va haver diferència significativa en la mortalitat (objectiu principal de l'estudi) entre els tres grups. Tampoc es va constatar diferència significativa en la mortalitat al cap de 90 dies ni a l'any. Tampoc es van constatar diferències en els nivells de fallida orgànica. Els autors varen concloure que la utilització de protocols guiats per objectius en les primeres 6 hores d'evolució en els pacients amb xoc sèptic a urgències no milloraven el pronòstic dels pacients. Cal valorar si les poblacions incloses en l'estudi foren de característiques similars a l'estudi de Rivers, en aquest els pacients tenien SatvO₂ de 49%, lactat de 7 mmol/L i APACHE II de 21, en el PROCESS les SatvO₂ foren de 71%, lactat de 5 mmol/L i APACHE II de 21. Cal tenir present que les satvO₂ no són comparables, ja que en l'estudi de Rivers¹ es varen mesurar prèviament a l'inici de la reanimació, i en el PROCESS es varen mesurar després de l'administració de volum. Una de les dades probablement rellevants a considerar

és que en l'estudi PROCESS l'administració d'antibiòtics en el 76% de casos es va produir en les 3 primeres hores, i en el 97% de casos dins les primeres 6 h.

El 2014 també es va fer públic l'estudi PROMISE⁵, realitzat al Regne Unit, va reclutar 1260 pacients atesos en fases inicials de xoc sèptic. Es van aleatoritzar en dos grups de tractament, 630 varen rebre tractament segons protocol per objectius i 630 tractaments segons "atenció habitual". L'objectiu principal de l'estudi va ser la mortalitat per qualsevol causa al cap de 90 dies. El 29,5% dels pacients tractats segons protocol per objectius, i el 29,2% de pacients del grup tractats segons "atenció habitual" van morir. El grup tractat segons protocol per objectius va tenir, de manera significativa, pitjors índexs de fracàs d'òrgans, va precisar més dies de suport cardiovascular avançat i van tenir estades més llargues a la unitat de cures intensives.

També el 2014 es va publicar l'estudi ARISE⁶, que reclutar 1600 pacients en 51 centres, principalment d'Austràlia i Nova Zelanda. Es van assignar aleatòriament 796 pacients a tractament dirigit per objectius i 804 a tractament segons "pràctica habitual". Els pacients del grup de tractament dirigit per objectius van rebre un volum mig de fluids més alt (1713 vs 1401 ml), i també de manera significativa, van rebre més drogues vasoactives (66,6% vs 57,8%), major nombre de transfusions d'hematies (13,6% vs 7,0%) i Dobutamina (15,4% vs 2,6%) amb major freqüència. Al cap de 90 dies es van constatar un 18,6 % de morts en el grup de tractament per objectius i un 18,8% en el grup de tractament segons "pràctica habitual". No es va constatar diferències significatives en la mortalitat hospitalària, temps de supervivència, necessitats de suport d'òrgans o durada de l'estada hospitalària.

El 2015 es publica al New England el treball "Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis"⁷. Es varen recopilar dades de 172 UCI d'Austràlia i Nova Zelanda de pacients amb infecció i fracàs d'òrgan i es varen classificar segons tinguessin dos o més criteris de SRIS, o menys de 2 criteris de SRIS, per tant grup de sèpsia greu i criteris de SRIS o sèpsia greu sense criteris de SRIS. Es van incloure un total de 109.663 pacients amb sèpsia i fracàs d'òrgan,

dels quals el 87,9% van presentar dos o més criteris de SRIS, i el 12,1% no varen presentar criteris de SRIS. L'evolució i la mortalitat dels dos grups va ser similar durant seguiment de 14 anys. Es va concloure que la definició de sèpsia greu utilitzant dos o més criteris de SRIS no identificava un de cada vuit pacients. Si es va constatar que la mortalitat dels pacients s'incrementà progressivament amb cada criteri addicional de SRIS (odds ratio per cada criteri addicional, 1,13; IC del 95%: 1,11 a 1,15; $P < 0,001$), sense cap augment transitori del risc en un llindar de dos criteris de SRIS.

El 2016 es produeix una proposta de re definició dels conceptes relacionats amb la sèpsia. Es publica el "Third International Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)"⁸. La idea fonamental és redefinir la sèpsia obviant els conceptes clàssics de síndrome de resposta inflamatòria (SRIS) i es proposen noves eines, ja que es considera que els criteris de SRIS no es presenten per igual en tots els pacients, i no sempre pressuposen una amenaça greu per a la supervivència dels pacients. Es defineix la sèpsia com la disfunció orgànica causada per una resposta anòmala del pacient a la infecció i que suposa una amenaça per a la seva supervivència. Es defineix el xoc sèptic com la situació en què les alteracions de la circulació, cel·lulars i del metabolisme, són prou severes com per augmentar significativament la mortalitat. Clínicament s'identifica aquesta situació per la necessitat de l'ús de drogues vaso presores per mantenir una tensió arterial mitja superior o igual a 65 mmHg i per presentar un lactat sèric de 2mmol/L (18 mg/dl) o superior en absència d'hipovolèmia. En aquesta situació es considera que les taxes de mortalitat són superiors al 40%.

Cal destacar que amb les noves definicions s'elimina el terme de sèpsia greu, ja que al definir la sèpsia com la situació d'infecció amb, almenys, una fallida d'òrgan, la sèpsia ja determina per si mateixa una situació de gravetat.

Es proposa l'avaluació del nivell de fallida orgànica com el mesurador més adequat per a avaluar la gravetat de la sèpsia. I com a escala per avaluar el nivell de fallida orgànica es proposa l'escala SOFA (*Sepsis related Organ Failure Assessment*) (Fig. 1). Aquesta escala puntua els nivells d'insuficiència respiratòria, insuficiència renal, insuficiència

hepàtica, inestabilitat hemodinàmica, alteració hematològica en relació a nivells de trombopènia, i alteració neurològica. Es considera que la puntuació de 2 o més punts (sempre que es tracti de disfuncions d'òrgans no presents prèviament) representa un augment de la mortalitat del 10%. El problema és que l'escala SOFA mesura alguns indicadors que no estan disponibles en el moment de l'avaluació inicial dels pacients (creatinina, bilirubina, plaquetes...) i per tant no sembla l'eina idònia per a una detecció ni per la presa de decisions quan els pacients entren en contacte amb el sistema sanitari, habitualment els diferents serveis d'urgències o emergències hospitalaris i/o extrahospitalaris.

Els mateixos autors del consens⁸ proposen una eina senzilla per a la detecció inicial dels pacients amb risc de sèpsia. Es tracta del que anomenen qSOFA (quick SOFA) que inclou criteris clínics de senzilla i ràpida avaluació. Aquests criteris s'han definit com:

- Alteració del nivell de consciència, definida per puntuació igual o inferior a 13 en l'escala de Glasgow
- Tensió arterial sistòlica inferior o igual a 100 mmHg
- Freqüència respiratòria igual o superior a 22 per minut

Si hi ha presents, almenys, dos dels tres criteris, es considera que el qSOFA té un valor predictiu similar l'escala SOFA per a la valoració dels pacients amb quadre infecció i probabilitat de presentar evolució desfavorable, i per tant és útil per a la detecció precoç dels pacients que mereixen un seguiment i control inicial específic a la seva arribada als serveis d'urgències. També els autors constaten que la mesura dels nivells de lactat no augmenta el valor predictiu del qSOFA tot i que valoren que pot ajudar a identificar els pacients amb risc entremig.

En el nostre medi ja hi ha societats científiques, com la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) que han proposat algoritmes d'actuació basats en el qSOFA (Fig 2).

A més de l'article original⁸ que proposa i defensa el canvi de criteris de definició de la sèpsia, i els criteris del qSOFA per a la detecció i valoració inicial dels pacients, també recentment s'ha

publicat un treball multicèntric i d'abast internacional⁹, amb participació també de centres del nostre entorn, en el que es varen proposar validar específicament els criteris del qSOFA. Es tracta d'un estudi de cohorts prospectiu i multicèntric. L'objectiu de l'estudi ha estat validar el qSOFA com a predictor de mortalitat hospitalària en els pacients que acudeixen a un servei d'urgències amb sospita d'infecció, i comparar-lo amb els criteris de SRIS o sèpsia severa.

Es van reclutar, en 30 serveis d'urgències, en un període de 4 setmanes, de manera consecutiva, els pacients que acudiren amb sospita d'infecció, es va fer seguiment dels pacients fins a l'alta hospitalària o la mort. Es van incloure en l'estudi 879 pacients, amb una mitjana d'edat de 67 anys, el 47% varen ser dones i el 43% tenien infecció del tracte respiratori. La mortalitat hospitalària total va ser del 8%. La mortalitat dels pacients amb una puntuació de qSOFA inferior a 2 va ser del 3%, i la mortalitat dels pacients amb una puntuació del qSOFA igual o superior a 2 va ser del 24% (diferència absoluta 21%; IC del 95%, 15% -26%). El qSOFA va obtenir millors resultats que els criteris de SRIS i de sèpsia greu en la predicció de mortalitat hospitalària amb una àrea sota la corba (corba ROC) de 0,80 (IC del 95%, 0,74-0,85) vs 0,65 (IC del 95%, 0,59-0,70) tant per SIRS com per sèpsia severa ($P < 0,001$). Es va concloure que els resultats donaven suport a les recomanacions del "Third International Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)"⁸ⁱⁱ.

De tota manera, aquestes noves propostes en la definició de la sèpsia, i en la cerca d'indicadors precoços per a la detecció dels pacients, han generat un intens i interessant debat, amb autors que discuteixen les noves definicions i no accepten la pèrdua de validesa dels criteris de SRIS com a indicadors inicials, qualitius i quantitius, de la sèpsia i la seva gravetat i consideren que els criteris de SOFA i qSOFA, que reflecteixen fallada d'òrgan, poden no detectar de manera prou precoç pacients amb risc d'evolució tòrpida i, per tant, retardar l'inici de mesures de tractament adequades.

Rodríguez, Martín-Loeches i Yébenes han publicat recentment un article¹⁰ en el que fan una lectura "a la inversa" del treball que qüestiona els criteris de SRIS i evidencia que no detecten un de cada vuit

pacients, argumentant que si detecta set de cada vuit. Fan una revisió dels criteris de la SRIS com a bons detectors precoços de la gravetat de la sèpsia greu i argumenten que els criteris de qSOFA, en reflectir fallada d'òrgan poden ser poc precoços, i fan interessants reflexions sobre la fisiopatologia de la sèpsia i la relació amb la fallada d'òrgan i els criteris de SRIS.

En resposta a l'article de Rodríguez et al¹⁰, Singer publica un article¹¹ amb una ampla resposta, detallant i responent punt per punt els arguments de l'article de Rodríguez et al, i en defensa vigorosa de les noves definicions del consens SEPSIS 3⁸ i la utilitat de l'escala qSOFA.

Williams et al publiquen, també el 2017, una revisió de 8.871 pacients¹² ingressats des d'urgències per quadres infecciosos, amb criteris de SRIS en 4.176 (47,1%). Els criteris de SRIS es van associar amb major risc de disfunció d'òrgan i mortalitat en pacients sense disfunció d'òrgan a l'ingrés. Els criteris de SRIS i el qSOFA van mostrar una discriminació similar per a la disfunció d'òrgan. El qSOFA va ser específic però poc sensible per a predir disfunció d'òrgan (96,1% i 29,7%). Conclouen els autors que els criteris de SRIS s'associen amb mortalitat i disfunció d'òrgan, i que el qSOFA va ser altament específic però poc sensible.

Molt recentment s'ha publicat un treball realitzat en el nostre entorn¹³, que compara la sensibilitat del fragment N-terminal del propèptit natriurètic (Nt-probnp), la procalcitonina (PCT) i la proteïna C reactiva (PCR), per predir la mortalitat de pacients ingressats amb diagnòstic de sèpsia i risc de mortalitat $< 10\%$ segons escala SOFA. Les dades dels biomarcadors es varen determinar en les primeres 72 hores després de l'ingrés hospitalari. Els nivells elevats de Nt-probnp en les primeres 72 h de l'ingrés (sols es va fer una determinació) va ser el biomarcador amb major poder discriminatiu per a mortalitat intrahospitalària, en pacients en què aquesta era inferior al 10% segons escala de SOFA. El valor de Nt-probnp de 1.330 ng/mL es va establir com a millor punt de tall predictiu de mortalitat, els pacients amb valors superiors tenien un risc 16 vegades superior de mortalitat.

Yébenes insisteix, en article publicat en la mateixa revista¹⁴ que publica el treball de validació del Nt-probnp¹³, que les dades que es presenten, novament posen en qüestió la idoneïtat dels

critèris de fallada orgànica, escala de SOFA i el qSOFA, per a la detecció precoç dels pacients amb sèpsia i risc d'evolució desfavorable, ja que la sensibilitat del Nt-probnp per a la detecció de pacients amb significatiu risc de mortalitat estaria detectant precoçment l'esforç adaptatiu del sistema cardiovascular enfront de la sèpsia, abans que la hipotensió evidenciés ja el fracàs d'òrgan i la hipoperfusió tissular.

Altres treballs es centren a intentar discernir quines de les actuacions inicials en el maneig del pacient amb sèpsia greu tenen incidència en la mortalitat dels pacients. En el treball publicat per Seymour et al¹⁵, també recentment, estudien els pacients tractats amb protocol de maneig les primeres 6 hores d'evolució als departaments d'urgències i segons l'acompliment d'un paquet inicial de mesures les primeres 3 i 6 hores (aport de fluids, inici d'antibiòtic, mesura de lactats, obtenció de cultius). D'un total de 49.331 pacients el 82,5% varen completar el paquet inicial de mesures. De promig es va administrar la primera dosi d'antibiòtic en la primera hora, i es va finalitzar el bolus inicial de volum en 2,5 hores. L'administració precoç de la primera dosi d'antibiòtic es va associar amb una disminució de mortalitat, però no l'administració precoç del bolus de volum.

Ja el 2015 es publica un estudi¹⁶, realitzat a Saragossa, en el que avaluen un sistema informàtic que en el moment del triatge dels pacients a urgències, fet per personal d'infermeria, genera unes alertes de manera automàtica. El sistema utilitza les dades d'hipotensió, taquicàrdia, febre, taquipnea, hipoxèmia i hiperglucèmia. En cas d'alteració de dos dels paràmetres es generava una "alerta", i si un dels paràmetres era hipotensió arterial, o si alteració de tres o més paràmetres, es generava una "alarma greu". El sistema informàtic, en cas d'alerta o alarma greu, generava uns avisos i indicava activació de codi sèpsia, també mostrava els protocols d'actuació. Es va comparar l'evolució dels pacients atesos a Urgències en període previ a l'establiment del sistema d'alarmes i un cop establert el sistema. Es va constatar una sensibilitat del sistema per detectar sèpsia greu o xoc sèptic del 87% (173 activacions, 25 falses activacions) en un total de 198 casos, l'especificitat va ser del 94,5%, però el valor predictiu positiu del 51,64% (activació en 162

pacients no sèpsia greu o xoc sèptic). Es va constatar un major acompliment del protocol de tractament dels pacients amb sèpsia greu o xoc sèptic, major percentatge d'hemocultius (91,4% vs 80,9%), major percentatge de pacients amb primera dosi d'antibiòtic en la primera hora (62,9% vs 39,3%), i major nombre de pacients amb determinació de nivells d'àcid làctic (91,4% vs 77,9%). Totes aquestes variables amb significació estadística. També major percentatge de pacients amb administració de volum segons protocol (57,7% vs 54,3%) sense significació estadística. El treball no avalua, però, si l'aplicació del protocol va millorar l'evolució dels pacients, i/o la mortalitat d'aquests.

A més de tot l'exposat fins al moment, s'han publicat les darreres recomanacions de la Surviving Sepsis Campaign de 2016¹⁷. Cal destacar que es fa recomanació d'un aport de volum menys agressiu i, sobretot, en el control clínic evolutiu del resultat d'aquest aport, més que predefinir unes dosi determinades. No es marca com a objectiu un determinat nivell de pressió venosa central (PVC) i si es marca objectiu de pressió arterial mitja (PAM). Es recomana reanimació amb volum dels pacients no hipotensos però amb nivells elevats de lactat superiors a 2 mmol/L. Es fa èmfasi en l'inici precoç del tractament antibiòtic dins la primera hora. En l'Annex (1) fem un resum d'algunes de les recomanacions per al maneig inicial dels pacients, és interessant fixar-se en els nivells de recomanació i evidència disponibles.

Com a conclusions de la revisió sobre la situació actual del maneig i detecció de la sèpsia podem concloure que la sèpsia és un tema actualment polèmic. El consens internacional SEPSIS⁸ que proposa redefinir els criteris de sèpsia abandonant els criteris de SRIS i centrant-se en la fallida d'òrgan, i la proposta del qSOFA com a eina útil per a discriminació inicial dels pacients amb risc d'evolució tòrpida, tot i estar doblement validada, pels autors del SEPSIS3 i pel posterior treball multicèntric de Freund i cols⁹, ha generat un viu debat, amb autors que discuteixen les noves definicions i creuen que poden no detectar pacients amb risc d'evolució tòrpida en les fases inicials de la sèpsia.

Cal tenir present que una part important dels articles d'opinió, i treballs d'investigació, sobre sèpsia han estat fets en Unitats de Cures

Intensives, i per tant no recullen dades dels pacients en situació inicial, quan entren per la porta d'Urgències. De tota manera també és cert que els darrers treballs corregeixen progressivament aquest plantejament.

També es fan esforços en la cerca de biomarcadors precoços i útils per a la detecció de pacients en risc d'evolució tòrpida, tot i que la PCR i els nivells de lactat s'associen amb pitjor pronòstic, la primera és poc específica, i el segon ja és clar indicador d'hipoperfussió tissular. La procalcitonina també s'ha mostrat un bon marcador, però limitat a infecció bacteriana i bacterièmia, i té valor, igual que els nivells de lactat, en el control evolutiu dels pacients. En aquest sentit, sembla interessant el treball publicat per García Villalba i cols¹³ en què es valida el Nt-probnp com a marcador precoç de pacients amb elevada mortalitat malgrat puntuacions baixes inicials en l'escala SOFA.

Pel que fa al tractament inicial també són molts els articles d'opinió, i alguns estudis, que intenten validar les mesures que realment influeixen en la mortalitat dels pacients, després dels articles^{4,5,6} que posaren en qüestió el protocol per objectius de Rivers i col·laboradors¹. En aquest sentit sembla que cada cop pren més rellevància l'administració el més precoç possible del tractament antibiòtic, i tot i que l'administració precoç de volum també és un dels pilars del tractament inicial, hi ha treballs que no han evidenciat la relació entre aport precoç de volum i disminució de mortalitat i si administració de primera dosi d'antibiòtic i disminució de mortalitat¹⁵.

De tota manera, la gran quantitat d'articles, treballs, cartes d'opinió, que s'estan publicant sobre la sèpsia en els darrers anys, no ens poden fer perdre de vista algunes qüestions fonamentals. Probablement el més important és que quan el pacient amb sospita de sèpsia entra en contacte amb el sistema sanitari, es disposi de les eines per a la detecció dels pacients amb risc d'evolució tòrpida i de protocols per les mesures inicials de tractament, aquestes eines han de ser de provada eficàcia i de fàcil aplicació.

És fonamental que els serveis d'urgències disposin de protocols de detecció dels pacients amb sèpsia, tan si s'opta pels criteris "tradicionals" de SRIS, com per les noves eines com el qSOFA. Probablement ara per ara caldrà plantejar-se una combinació. El

qSOFA pot ser una eina útil per la seva senzilla aplicació a les portes dels serveis d'urgències, en el mateix moment del triatge dels pacients. Donada la probable baixa sensibilitat del qSOFA, sembla sensat mantenir també l'aplicació dels criteris "clàssics" de SRIS.

A més, un cop detectats els pacients amb signes de sèpsia cal tenir també un protocol d'actuació inicial, que per descomptat inclogui administració el més precoç possible de tractament antibiòtic, amb pautes adequades a les resistències locals. També és important l'administració de volum si inestabilitat hemodinàmica o lactat elevat, sempre amb seguiment clínic dels efectes, i la resta de mesures de suport d'òrgan que siguin necessàries.

És evident que la batalla contra la sèpsia es comença a guanyar en els serveis d'urgències, i és per això que tots els esforços de millora han d'estar molt dirigits cap al nostre àmbit, i encara millor, liderats pels urgentòlegs.

Annex (1).

Resum d'algunes de les recomanacions de la Surviving Sepsis Campaign 2016 (*)

- La sèpsia i el xoc sèptic són emergències mèdiques i es recomana que el tractament i la reanimació comencin immediatament
- Es recomana en la reanimació d'una hipoperfussió induïda per sèpsia, almenys **30 ml / kg de fluid IV de cristal·loide** dins de les **primeres 3 h** (recomanació forta, qualitat d'evidència baixa).
- Es recomana una **pressió objectiu inicial arterial mitjana (PAM) de 65 mm Hg** en pacients amb xoc sèptic que requereixi vasopresors (Recomanació forta, qualitat d'evidència moderada).
- S'aconsella la reanimació per normalitzar lactat en pacients amb nivells elevats de lactat com un marcador d'hipoperfussió tissular (recomanació feble, qualitat d'evidència baixa).
- Es recomana **obtenir cultius de focus** (incloent-hi hemocultius) previ a l'inici d'antimicrobians (AMB), sense que això retardi l'inici dels AMB (recomanació forta, evidència de qualitat moderada).
- Es recomana **iniciar els AMB en la primera hora** (recomanació forta, evidència de qualitat moderada).

- Recomanem que s'apliqui una tècnica d'exposició a fluids, on es continua l'administració de líquids, sempre que els factors hemodinàmics segueixin millorant.
- **Recomanem cristal·loides com a fluid d'elecció** per a la reanimació inicial i posterior reposició de volum intravascular en pacients amb sèpsia i xoc sèptic (recomanació forta, evidència de qualitat moderada).
- **S'aconsella l'ús de qualsevol de cristal·loide o solució salina balancejada** per a la reanimació amb líquids dels pacients amb sèpsia o xoc sèptic (recomanació feble, qualitat d'evidència baixa).
- **Suggerim l'ús de l'albumina, a més de cristal·loides**, per a la reanimació inicial i la reposició de volum intravascular posteriors en pacients amb sèpsia i xoc sèptic **quan els pacients requereixen quantitats substancials de cristal·loides** (recomanació feble, qualitat d'evidència baixa)
- **No recomanem l'ús d'hidroxietil midó (HES)** per a la reposició de volum intravascular en pacients amb sèpsia o xoc sèptic (Recomanació forta, qualitat d'evidència alta).
- **Suggerim l'ús de cristal·loides sobre gelatines** pe ressuscitar pacients amb sèpsia o xoc sèptic (recomanació feble, qualitat d'evidència baixa)
- Recomanem **norepinefrina** com el vasopresor de **primera elecció** (recomanació forta, evidència de qualitat moderada).
- Es suggereix l'addició de **vasopresina** (fins a 0,03 U / min) (recomanació feble, qualitat d'evidència moderada) **o epinefrina** (recomanació feble, qualitat d'evidència baixa) a la norepinefrina amb la intenció d'elevar MAP, o l'addició de vasopresina (fins a 0,03 U / min) (recomanació feble, qualitat d'evidència moderada) per disminuir la dosi de noradrenalina.
- Suggerim l'ús de la **dopamina** com a agent vasopresor alternativa a la norepinefrina **només en pacients molt seleccionats** (per exemple, pacients amb baix risc de taquiarítmies i bradicàrdia relativa o absoluta) (recomanació feble, qualitat d'evidència baixa).
- No recomanem l'ús de dopamina en dosis baixes per a protecció renal (recomanació forta, qualitat d'evidència alta).
- Suggerim l'ús de **dobutamina** en pacients que mostren evidència d'hipoperfusió persistent tot i la càrrega de líquids adequada i l'ús d'agents vasopresores (recomanació feble, qualitat d'evidència baixa).
- S'aconsella l'ús d'**hidrocortisona** iv per al

- tractament de pacients amb xoc sèptic si la reanimació adequada de líquids i vasopresores no són capaços de restaurar l'estabilitat hemodinàmica. Suggerim hidrocortisona IV en una dosi de 200 mg per dia (recomanació feble, baixa qualitat de les proves)
- Es recomana **transfusió de glòbuls vermells** només quan la concentració d'**hemoglobina** disminueix a **<7,0 g / dl** en els adults, en absència de circumstàncies agreujants, com ara isquèmia miocàrdica, hipoxèmia greu, o hemorràgia aguda (recomanació forta, qualitat d'evidència alta)
- **Es desaconsella l'ús de plasma fresc congelat** per corregir anomalies en la coagulació en absència de sagnat o procediments invasius planificats (recomanació feble, molt baixa qualitat de l'evidència)
- Suggerim **transfusió profilàctica de plaquetes** quan els recomptes són **<10.000 / mm³** (10 x 10⁹ / l) **en absència de sagnat** aparent i quan els recomptes són **<20.000 / mm³** (20 x 10⁹ / l) **si el pacient té un risc significatiu de sagnat**. S'aconsella als recomptes de plaquetes superior [**≥ 50,000 / mm³** (50 x 10⁹ / L)] per l'**hemorràgia activa, cirurgia o procediments invasius** (recomanació feble, molt baixa qualitat de l'evidència)
- Es recomana iniciar tractament amb **insulina** quan dos nivells consecutius de **glucosa a la sang són >180 mg / dl**. Aquest enfocament ha de dirigir-se a un nivell de glucosa en sang **180 mg / dl** en lloc d'un nivell de glucosa en sang de referència **110 mg / dl** (recomanació forta, qualitat d'evidència alta)
- **Es desaconsella l'ús de la teràpia amb bicarbonat de sodi** per millorar l'hemodinàmica en pacients amb acidèmia làctica induïda per hipoperfusió **amb pH < 7,35** (recomanació feble, qualitat d'evidència moderada) .

Fig .1

FRACASO ORGÁNICO

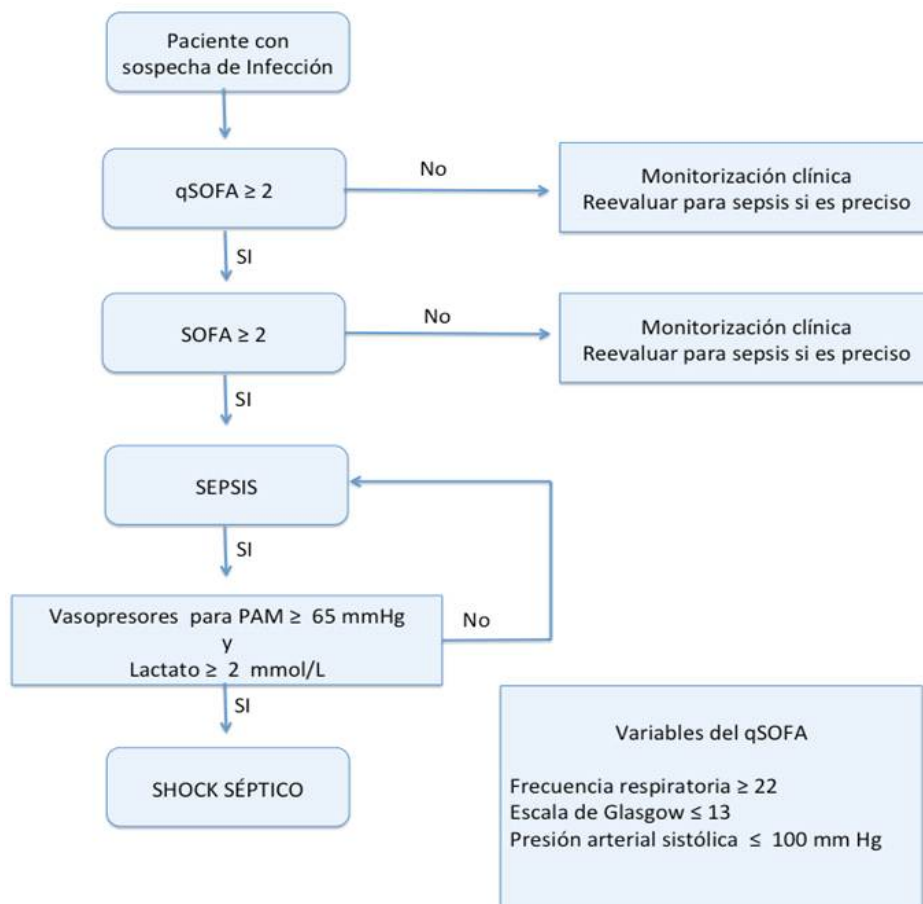
SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESMENT SCORE (SOFA)

ÓRGANOS	PUNTUACIÓN				
	0	1	2	3*	4*
Respiratorio: pO ₂ /FiO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Renal: creatinina/diuresis	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ó < 500 mL/día	≥ 5 ó < 200 mL/día
Hepático: bilirrubina	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥ 12
Cardiovascular	No hipotensión	PAM < 70	DA ≤ 5 ó DBT	DA > 5 ó N/A ≤ 0,1	DA > 15 ó N/A > 0,1
Hematológico: plaquetas x 10 ³	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Neurológico: GCS	15	13-14	10-12	6-9	< 6

Puntuaciones de 1 a 2 indican deterioro moderado y puntuaciones de 3 a 4 fallo grave.

pO₂/FiO₂ en mmHg; * las puntuaciones 3 y 4 se aplican sólo si el paciente recibe soporte ventilatorio; creatinina en mg/dL; bilirrubina en mg/dL; PAM: presión arterial media; fármacos vasoactivos administrados durante más de una hora, dosis en µg/Kg/min; DA: dopamina; N/A: noradrenalina ó adrenalina; DBT: dobutamina (cualquier dosis); GCS: puntuación en la escala de Glasgow para el coma

Fig. 2



SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment
qSOFA: quick SOFA
PAM: presión arterial media

Grupo
INFURG-SEMES

Bibliografia

1. I Rivers, M, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377.
2. Instrucció 11/2015 de 8 d'octubre de 2015, Codi sèpsia greu (CSG). Ordenació i configuració del model organitzatiu i dispositius per a l'atenció inicial a pacients amb sèpsia greu. Servei Català de la Salut.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*.1992;20(6):864-874.
4. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnat AE, Weissfeld LA, Pike F et al. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683-93.
5. Mouncey PR, Tiffany MO, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301-11.
6. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ et al. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-506.
7. Kaukonen KM, Mailey M, Pilcher D, Coper DJ and Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629-38.
8. Singr M, Deutchman CS, Seymour ChW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
9. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA*. 2017;317(3):301-308.
10. Rodríguez A, Martín-Loeches I, Yébens JC. New definition of sepsis and septic shock: What does it give us?. *Med Intensiva*. 2017;41(1):38-40.
11. Singer M. The new definitions of SEPSIS and SEPTIC SHOCK: What do they give us? An answer. *Med Intensiva*. 2017;41(1):41-43.
12. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie J V., Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction. *Chest* 2017; 151(3): 586-596.
13. García Villalba E, Bernal Morell E, Egea MP, Marín I, Alcaraz García A, Muñoz A et al. El fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral es el mejor predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con sepsis y bajo riesgo de lesión orgánica. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(5):189-195.
14. Yébens JC. Detección precoz de la sepsis: adaptarse o morir. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(5):209-210.
15. Seymour ChW, Gesten F, Prescott HC, Friederich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. DOI: 10.1056/NEJMoa1703058.
16. Ferreras JM, Judez D, Tirado G, Aspiroz C, Martínez-Álvarez R, Dorado P et al. Implementación de un sistema de alarmas automático para la detección precoz de los pacientes con sepsis grave. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(8):508-515.
17. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. DOI 10.1007/s00134-017-4683-6.