

# Nuevas perspectivas en el estudio y tratamiento de la sepsis

Forero-Peña David A<sup>1</sup>, Carrión-Nessi Fhabían S<sup>2</sup>, Romero Sinibaldo R<sup>3</sup>, de Gouveia-Amundaray Jhonny J<sup>4</sup>, Guevara Palermo Rafael N<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Director Científico del Instituto de Investigación Biomédica y Vacuna Terapéuticas, Ciudad Bolívar, Venezuela. Instructor de la Escuela de Medicina «Luis Razetti», Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. Médico Internista e Infectólogo adjunto al Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela.

<sup>2</sup>Subdirector Científico del Instituto de Investigación Biomédica y Vacuna Terapéuticas, Ciudad Bolívar, Venezuela. Instructor de la Escuela de Medicina «Luis Razetti», Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. Estudiante de Maestría en Ciencias mención Inmunología del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Altos de Pipe, Venezuela. <sup>3</sup>Investigador del Instituto de Investigación Biomédica y Vacuna Terapéuticas, Ciudad Bolívar, Venezuela. Estudiante de Medicina del Programa de Formación de Médicos Científicos (MD/PhD), Facultad de Medicina, Universidad de Minnesota, Minnesota, Estados Unidos. <sup>4</sup>Médico Cirujano del Departamento de Emergencia, Complejo Hospitalario Universitario «Ruiz y Páez», Ciudad Bolívar, Venezuela. <sup>5</sup>Médico Internista e Infectólogo adjunto al Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela.

## RESUMEN

La sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal debida a una respuesta desregulada del hospedero a la infección. No sólo contribuye con el 20 % de todas las causas de muerte de forma global, sino que los sobrevivientes de esta también pueden experimentar una significativa morbilidad a largo plazo. La sepsis y el shock séptico son emergencias médicas que requieren reconocimiento rápido, administración de antimicrobianos apropiados, soporte hemodinámico cuidadoso y control de la fuente infecciosa. El objetivo de esta revisión fue describir la definición y los criterios diagnósticos, la epidemiología, los factores de riesgo, la patogenia y la conducta inicial ante la sepsis.

**Palabras clave:** Sepsis; Shock séptico; Epidemiología; Factores de riesgo; Inmunología; SOFA; qSOFA; NEWS2; Antimicrobianos.

DOI: <https://doi.org/10.54868/BVI.2023.34.1.3>

ORCID<sup>1</sup>: <https://orcid.org/0000-0002-8065-8464>

ORCID<sup>2</sup>: <https://orcid.org/0000-0003-4415-8646>

ORCID<sup>3</sup>: <https://orcid.org/0000-0001-6805-8792>

ORCID<sup>4</sup>: <https://orcid.org/0000-0002-5739-8510>

ORCID<sup>5</sup>: <https://orcid.org/0000-0003-4266-4350>

**Responsable:** Dr. David A. Forero-Peña. Dirección: Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Hospital Universitario de Caracas, parroquia San Pedro, municipio Libertador, Caracas, Distrito Capital, Venezuela. Tel: +58 (424) 954-8706. Correo electrónico: vacter.cv@gmail.com


## New perspectives in the study and treatment of sepsis

## SUMMARY

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction due to a dysregulated host response to infection. It severely impacts global disease burden as it constates 20 % of all causes of death; its survivors may experience long-term morbidity. Sepsis and septic shock are medical emergencies that require rapid identification, administration of appropriate antimicrobials, careful hemodynamic support, and control of the infection source. This review aims to update the definition of sepsis and its diagnostic criteria, epidemiology, risk factors, pathogenesis, and baseline behavior.

**Keywords:** Sepsis; Septic shock; Epidemiology; Risk factors; Immunology; SOFA; qSOFA; NEWS2; Antimicrobials.

**Historia del artículo:** Recibido en su forma original: 27-02-2023. Aprobado con modificación: 21-07-2023. Publicado On-line: 07-10-2023

Esta obra está bajo una licencia de [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

## INTRODUCCIÓN

La sepsis es una emergencia médica caracterizada por una respuesta inmunitaria grave a una infección que puede resultar en fallos sistémicos y en la muerte del paciente. En general, este síndrome heterogéneo se ve reflejado en los índices clínicos anormales a niveles fisiológicos y bioquímicos. A pesar de los avances en la caracterización de su patología, en las mejores herramientas hemodinámicas para su conducta y en las maniobras de resucitación, la sepsis continúa siendo una de las más importantes causas de mortalidad a nivel mundial, sobre todo en pacientes en estado crítico. Las muertes son significativas, con una tasa de mortalidad de más del 25 %. Las pérdidas económicas son igualmente alarmantes; por ejemplo, en Estados Unidos de América, su conducta es una de las más costosas con gastos anuales que sobrepasan los 20 billones de dólares<sup>1</sup>. Su carga epidemiológica mundial es difícil de estimar; sin embargo, se cree que entre 30 y 50 millones de personas son afectadas anualmente. Potencialmente, cada año entre seis y nueve millones de pacientes mueren debido a complicaciones asociadas<sup>1,2</sup>.

Aunque la sepsis adquirida en la comunidad es más frecuente, la infección hospitalaria es más letal. El sitio habitual de infección es el pulmón, seguido de la infección abdominal, del torrente sanguíneo asociada al catéter y del tracto urinario. Además, es más común por bacterias gramnegativas que por grampositivas, pero también puede deberse a patógenos fúngicos, virales o parasitarios. Para reducir la mortalidad es necesario administrar una terapia inmediata, empírica y de amplio espectro a los pacientes con sepsis y/o shock séptico; sin embargo, este enfoque puede impulsar el uso excesivo de los antimicrobianos e inducir resistencia a los mismos, por lo que debe ir acompañado de un compromiso de desescalada y administración supervisada. Los biomarcadores, como la procalcitonina, pueden servir de apoyo para la toma de decisiones sobre el uso de antibióticos, pueden identificar a los pacientes con una baja probabilidad de infección y, en algunos entornos, pueden orientar la duración del tratamiento. Asimismo, puede involucrar patógenos multirresistentes a los antimicrobianos con opciones limitadas de tratamiento, por lo que se requiere con urgencia el desarrollo de nuevos agentes.

El objetivo de esta revisión fue describir la definición y los criterios diagnósticos, la epidemiología, los factores de riesgo, la patogenia y la conducta inicial ante la sepsis.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se realizaron búsquedas en PubMed y Google Académico utilizando las palabras clave *sepsis* y *septic shock* y sus términos Medical Subject Headings (MeSH, por su nombre y sus siglas en inglés) relacionados, en cualquier idioma, para artículos publicados hasta diciembre de 2022. Los artículos de revisión y las directrices, como la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis, fueron examinados manualmente para obtener referencias adicionales. También fueron comprobadas las listas de referencias de los documentos identificados en busca de artículos adicionales.

## DEFINICIÓN DE SEPSIS

La palabra *sepsis* proviene del griego «sipsis» que significa putrefacción o descomposición. Inicialmente, la definición era confusa ya que los términos *infección*, *sepsis*, *septicemia* y *bacteriemia* se usaban indistintamente, y fue refinada y redefinida durante varias décadas. En 1991, el Consenso del Colegio Americano de Médicos de Tórax y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos planteó este concepto como «presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés) en un hospedero infectado». La complicación con disfunción multiorgánica fue denominada *sepsis grave*, la cual podía progresar a *shock séptico*; es decir, una «hipotensión inducida por un proceso séptico que persiste a pesar de una adecuada resucitación con líquidos»<sup>3</sup>. En 2001, la lista de criterios diagnósticos de sepsis fue expandida, pero sin cambios conceptuales<sup>4</sup>. A pesar de las limitaciones de los significados anteriores excesivamente centrados en la inflamación, la inadecuada especificidad y sensibilidad de los criterios del SIRS y la redundancia del término *sepsis grave*, los conceptos permanecieron sin modificaciones durante más de dos décadas, hasta que en 2016 fue planteada la nueva y hasta ahora vigente definición de sepsis: síndrome de disfunción orgánica potencialmente mortal causado por una respuesta desregulada del hospedero a la infección<sup>5</sup>. La mayoría de los casos se adquiere en la comunidad y la progresión puede ser insidiosa, lo que dificulta el diagnóstico<sup>6</sup>. El pronóstico depende de la administración temprana de antimicrobianos de amplio espectro y el control eficaz de la fuente infecciosa<sup>7</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS

En 2017 se reportaron aproximadamente 49 millones de casos y 11 millones de muertes

relacionadas con la sepsis a nivel mundial, contribuyendo con el 20 % de todas las causas de defunción de forma global<sup>8</sup>. Uno de cada 10 pacientes adquiere una infección asociada a la atención médica que, a menudo, se manifiesta con las condiciones de sepsis<sup>9</sup>. A pesar de un descenso global del 19 % en su incidencia, pasando de 60 millones de casos en 1990 a 49 millones de casos en 2017<sup>10</sup>, los ingresos hospitalarios de Medicare (programa federal de seguro médico, Estados Unidos de América; por su nombre en inglés) relacionados con la sepsis aumentaron 40 % de 2012 a 2018, con un incremento asociado en el costo de la atención hospitalaria y de enfermería especializada de 27,7 a 41,5 billones de dólares<sup>11</sup>.

Se desconoce la incidencia exacta de la sepsis y se requieren más estudios sobre la enfermedad, especialmente en los países de ingreso bajo y mediano<sup>12</sup>. Sin embargo, las extrapolaciones de los datos poblacionales de los países de ingreso alto sugieren una cifra de 30 millones de casos al año en todo el mundo, con aproximadamente 6 millones de muertes<sup>13</sup>. En los países de América Latina, los pocos estudios disponibles también sugieren que representa un importante problema sanitario. En Brasil, Taniguchi et al.<sup>14</sup> demostraron que la disfunción orgánica asociada a la infección estaba relacionada con hasta el 22 % de todas las muertes en el país en 2010. En las unidades de cuidados intensivos (UCI) brasileñas, la prevalencia de la sepsis es del 30 % y la tasa de mortalidad hospitalaria de los pacientes en las UCI es del 55 %<sup>15</sup>. Estudios en Colombia y Argentina también informaron tasas de mortalidad por shock séptico del 46 % y 51 %, respectivamente<sup>16,17</sup>. Las razones de esta importante carga de sepsis pueden incluir zonas con un suministro inadecuado de agua potable, saneamiento y nutrición, unas prácticas de vacunación inadecuada, así como una menor conciencia sobre la importancia de la prevención de la sepsis entre los pacientes y el personal sanitario, un escaso acceso a los servicios de cuidados intensivos y una mayor incidencia de infecciones asociadas a la atención sanitaria<sup>18</sup>.

La sepsis materna, definida como aquella que aparece durante el embarazo o el puerperio, es responsable del 10,7 % de las muertes en ese grupo a nivel mundial<sup>19</sup>, lo que la convierte en la tercera causa de mortalidad materna en el mundo, después de la hemorragia y la hipertensión<sup>20</sup>. Se estima que representa el 9,7 %, el 11,6 % y el 7,7 % de las muertes maternas en África, Asia y América Latina y el Caribe, respectivamente, pero la misma también está aumentando en los países de ingreso alto<sup>21-25</sup>. La mayor carga de decesos

relacionados con la sepsis se produce en la región del sur de Asia, donde es responsable del 13,7 % de todas las defunciones maternas<sup>19</sup>. Los datos actuales estiman que el 63 % de estas pueden prevenirse, y que por cada una hay 50 mujeres que experimentan una morbilidad potencialmente mortal por sepsis<sup>26</sup>. Por lo tanto, el reconocimiento precoz, la evaluación rápida y el tratamiento adecuado de la sepsis materna son necesarios para reducir la morbilidad grave y la mortalidad.

### FACTORES DE RIESGO DE LA SEPSIS

La mayoría de los factores de riesgo descritos para el desarrollo de sepsis se centran en la predisposición del paciente a la infección<sup>27,28</sup>:

- **Personas muy jóvenes (menores de un año) y de edad avanzada (mayores de 75 años) o muy frágiles.**
- **Personas que tienen el sistema inmunitario deteriorado a causa de una enfermedad o de fármacos, entre las que se incluyen:** aquellas en tratamiento de cáncer con quimioterapia, con una función inmunitaria alterada (p. ej., individuos con diabetes, a los que se ha practicado una esplenectomía o con anemia falciforme), así como si ingieren esteroides a largo plazo, fármacos inmunosupresores para tratar trastornos no malignos como la artritis reumatoide, individuos que hayan sido sometidos a cirugía u otros procedimientos invasivos en las últimas seis semanas, cualquiera con alteración de la integridad de la piel (p. ej., cortes, quemaduras, ampollas o infecciones cutáneas), sujetos que consumen drogas por vía intravenosa, pacientes con vías o catéteres permanentes.
- **Mujeres embarazadas, que hayan procreado o hayan sufrido una interrupción del embarazo o un aborto espontáneo en las últimas seis semanas se encuentran en un grupo de alto riesgo de sepsis. En particular, las que:** tienen el sistema inmunitario deteriorado a causa de enfermedades o fármacos, padecen diabetes (gestacional o como patología de base), han necesitado procedimientos invasivos (p. ej., cesárea, parto con fórceps, extracción de productos de la concepción retenidos), han tenido una rotura prolongada de membranas, tienen o han estado en contacto estrecho con personas con infección estreptocócica del grupo A (p. ej., escarlatina), presentan hemorragia vaginal continua o flujo vaginal fétido.

- **Para los neonatos, los factores de riesgo incluyen:** infección invasiva por estreptococos del grupo B en un infante anterior, colonización materna por estreptococos del grupo B o bacteriuria o infección en el embarazo actual, rotura prematura de membranas, parto prematuro tras trabajo de parto espontáneo (antes de las 37 semanas de gestación), sospecha o confirmación de rotura de membranas durante más de 18 horas en un parto prematuro, fiebre intraparto superior a 38 °C o presunción o comprobación de corioamnionitis, tratamiento antibiótico parenteral administrado a la mujer por infección bacteriana invasiva corroborada o presumida en cualquier momento durante el parto o en los periodos de 24 horas anteriores y posteriores al mismo (esto no se refiere a la profilaxis antibiótica intraparto), presagio o constatación de infección en otro bebé en caso de embarazo múltiple.

Entre los pacientes con infecciones, los factores de riesgo para el desarrollo de sepsis y la disfunción orgánica están menos caracterizados, pero probablemente incluyan las comorbilidades y los componentes genéticos del hospedero, además de los relacionados con el patógeno. Por otro lado, diversos elementos contribuyen a la alta mortalidad sostenida de la sepsis adquirida en la comunidad en países de ingreso bajo y mediano, como el escaso cumplimiento de las mejores prácticas en la asistencia en la UCI, la baja proporción de enfermeras por cama y disponibilidad de médicos intensivistas, el acceso a los cuidados intensivos (líquidos y antimicrobianos), los procedimientos de triaje hospitalario y las prácticas de atención en la fase terminal mal aplicados, la desigualdad en la distribución regional de las camas de la UCI y las altas tasas de complicaciones secundarias (eventos adversos de las infecciones asociadas a la atención sanitaria)<sup>29</sup>.

#### SITIO DE INFECCIÓN Y PATÓGENOS DE LA SEPSIS

Las infecciones bacterianas son la causa más común de sepsis; sin embargo, los virus, los hongos y los parásitos pueden aparecer en pacientes con condiciones comórbidas e inmunosupresión. Los focos más comunes en los pacientes hospitalizados son las infecciones de las vías respiratorias inferiores, seguidas de las intraabdominales, del torrente sanguíneo, de la vía intravascular y del tracto urinario<sup>30</sup>. Los principales aislamientos del torrente sanguíneo son *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*,

*Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, enterococos, estreptococos y estafilococos coagulasa-negativos<sup>31</sup>. En el Estudio Ampliado sobre la Prevalencia de la Infección en Cuidados Intensivos III, que incluyó a 15 000 pacientes de las UCI de 88 países, el 65 % de los casos tenían al menos un cultivo microbiológico positivo, siendo las bacterias gramnegativas las más comunes (67 %), entre las que se encontraban especies de *Klebsiella*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Enterobacteraceae*, *Proteus*, *Stenotrophomonas*, *Serratia* y *Acinetobacter*. De las bacterias grampositivas (37 %), *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *Enterococcus* fueron las más comunes, y las especies de *Candida* y *Aspergillus* fueron los microorganismos fúngicos más comunes (16 %)<sup>32</sup>. La infección por patógenos específicos multirresistentes en las UCI (enterococo resistente a la vancomicina, *Klebsiella* resistente a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, especies de *Acinetobacter* resistentes a los carbapenémicos) se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad en comparación con la infección por otros microorganismos<sup>32</sup>.

#### PATOGENIA DE LA SEPSIS

Tras la infección, el patógeno invasor se enfrenta al sistema inmunitario innato del hospedero. Las células inmunitarias, como los leucocitos; y las células parenquimatosas, como las epiteliales y endoteliales, participan en la respuesta inmunitaria local temprana contra los agentes infecciosos. Estas células los detectan mediante el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, por sus siglas en inglés) a través de una variedad de receptores de reconocimiento de patrones (PRR, por sus siglas en inglés) celulares e intracelulares, incluyendo los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés), los receptores tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLR, por sus siglas en inglés) (cuya activación conduce a la formación de inflamomas), los receptores tipo gen inducible por ácido retinoico (RLR, por sus siglas en inglés) y los receptores de lectina tipo C (CLR, por sus siglas en inglés). En la mayoría de los casos, el sistema inmunitario innato es eficiente en la organización de una respuesta protectora y equilibrada a las infecciones, lo que se traduce en la eliminación del germen a través de una serie de reacciones proinflamatorias — como la liberación de citoquinas y quimioquinas, el reclutamiento de fagocitos y la activación local de los sistemas del complemento y la coagulación—, seguidas de una vuelta a la homeostasis, que está mediada por mecanismos compensatorios cuyo objetivo es frenar la inflamación inicial y evitar

daños tisulares colaterales. Sin embargo, durante algunas infecciones, el patógeno prevalece y logra multiplicarse a pesar de una respuesta inmunitaria activada, que entonces se desequilibra y resulta perjudicial para el hospedero. La respuesta del huésped durante la sepsis se caracteriza por inflamación excesiva y supresión inmunitaria simultáneas. La inflamación excesiva—mediada, al menos en parte, por la liberación de mediadores proinflamatorios por parte de múltiples tipos de células y la activación del sistema de coagulación, el sistema del complemento y el endotelio vascular— se caracteriza por una lesión celular que deriva en la liberación de patrones moleculares asociados al daño (DAMP, por sus siglas en inglés) y disfunción de órganos y catabolismo. La supresión inmunitaria durante la sepsis afecta tanto al sistema inmunitario adaptativo como al innato, y se caracteriza por la apoptosis de los linfocitos T, los linfocitos B y las células dendríticas, el agotamiento de los linfocitos T, la expansión de las poblaciones de linfocitos T reguladores y de células supresoras derivadas de los mieloides, y la reprogramación de las células presentadoras de antígeno. Esto conduce a una reducción de la expresión del antígeno de leucocitos humano DR y a una menor capacidad de producir citoquinas proinflamatorias<sup>33</sup>. Todo lo anteriormente descrito conlleva a cuatro alteraciones principales, los «cuatro jinetes del apocalipsis séptico»<sup>34</sup>.

**Disfunción endotelial:** cambios en las barreras epiteliales también son componentes integrales en la presentación de la sepsis. La activación endotelial generalizada aumenta la expresión de una serie de adhesinas leucocitarias, con un aumento de la transmigración de leucocitos a los tejidos. La permeabilidad del endotelio también incrementa, dando lugar a un edema pulmonar intersticial y a un aumento de la translocación bacteriana en el intestino, exacerbando potencialmente las cascadas inflamatorias ya iniciadas por los productos microbianos.

**Coagulopatía:** en la sepsis y el shock séptico, el estado coagulativo del paciente está alterado. El daño endotelial elimina la función protectora de la vía natural de la proteína C anticoagulante y convierte el endotelio en una superficie protrombótica. Además, los productos microbianos y las citoquinas proinflamatorias activan el factor tisular, el principal iniciador de la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. Este estado protrombótico puede conducir a la obstrucción de la microvasculatura, así como dar lugar a una coagulopatía de consumo (coagulación intravascular diseminada). Los productos de las bacterias grampositivas también pueden

activar directamente el sistema de coagulación de contacto.

**Disfunción celular:** uno de los enigmas del campo es que, incluso en los casos más graves de sepsis letal, los estudios de autopsia muestran poca evidencia de muerte celular, a pesar de la disfunción orgánica generalizada. Las bases moleculares de esta situación aún no están claras, aunque una reducción global del gasto energético de las células sugiere algún tipo de proceso similar a la hibernación. Esta alteración de la función celular va acompañada de numerosos cambios metabólicos, en particular el aumento del catabolismo, la resistencia a la insulina y la hiperglucemia. Normalmente, el organismo metaboliza la glucosa para producir adenosín trifosfato (ATP). El producto final de este proceso (glucólisis) origina piruvato. La glucólisis no necesita oxígeno. El piruvato se metaboliza con oxígeno en las mitocondrias de las células para generar más ATP. En caso de falta de oxígeno, el piruvato se convierte en lactato. Esta conversión de piruvato en lactato produce otras sustancias que permiten que se provoque más glucólisis. Es importante señalar que esta «vía de escape» permite que se genere una molécula de energía alternativa, en forma de lactato, en momentos de estrés. En la sepsis y en otras condiciones patológicas, el lactato es un marcador de respiración anaeróbica. Se eleva cuando el aporte de oxígeno es inadecuado para la demanda (isquemia). Un lactato arterial elevado suele deberse a uno de estos cuatro problemas: 1. hipoxia debido a un fallo circulatorio, 2. suministro insuficiente de oxígeno en la microcirculación (los lechos capilares no funcionan correctamente), 3. incapacidad de los tejidos para utilizar el oxígeno (p. ej., disfunción mitocondrial) y 4. demanda excesiva de oxígeno (p. ej., convulsiones tónico-clónicas o ejercicio excesivo)<sup>28</sup>.

**Disfunción cardiovascular:** muchos estudios han demostrado que los pacientes con sepsis tienen una resistencia vascular sistémica disminuida con un gasto cardíaco normal o aumentado, el llamado estado «hiperdinámico» de la sepsis. El gasto cardíaco se mantiene a expensas de la dilatación del ventrículo izquierdo, con una fracción de eyección reducida y un índice de trabajo sistólico reducido en respuesta al aumento del volumen diastólico final de este. Estos cambios pueden conducir a la hipotensión que caracteriza al shock séptico. Es probable que la modificación en la resistencia vascular sistémica esté mediada en gran parte por la producción excesiva del vasodilatador óxido nítrico en la vasculatura, que puede ser difícil de corregir con vasopresores. La inadecuada perfusión

tisular también puede ser la causa del aumento de lactato que se observa en el shock séptico, aunque existen otros posibles mecanismos.

### DIAGNÓSTICO DE SEPSIS

Como se mencionó anteriormente, el concepto de sepsis pasó de ser un SIRS causado por una infección (Sepsis-1 y Sepsis-2)<sup>3,35</sup> a ser una disfunción orgánica grave, potencialmente mortal, causada por una respuesta inadecuada o desregulada del hospedero a la infección (Sepsis-3)<sup>36</sup>. Por lo tanto, el término *sepsis grave* resulta redundante y debe ser discontinuado. Los criterios del SIRS (hiper o hipotermia, taquicardia con frecuencia cardíaca > 90 latidos/min, taquipnea con frecuencia respiratoria  $\geq 20$  inspiraciones/min, leucocitosis o leucopenia) siguen siendo útiles para reconocer el proceso infeccioso, incluso sin disfunción orgánica. Se ha propuesto como criterio operativo de disfunción orgánica para definir la sepsis un cambio  $\geq 2$  puntos en la puntuación de la Evaluación Secuencial del Fallo Orgánico (SOFA, por sus siglas en inglés) (relacionado con la sepsis) (Fig. 1 y Tabla 1).

El shock séptico ocurre en un subgrupo de pacientes con sepsis en quienes las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas son lo suficientemente importantes como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Desde el punto de vista operativo, representa una sepsis que requiere el uso de fármacos vasopresores para mantener una presión arterial media  $\geq 65$  mm Hg y un lactato > 2 mmol/L (18 mg/dL), a pesar de una adecuada reposición de volumen<sup>36</sup>. Como criterio de cabecera para identificar pacientes adultos con sospecha de infección fuera de la UCI que probablemente tengan resultados adversos, Sepsis-3 propuso la SOFA rápida (quick-SOFA o qSOFA, por sus siglas en inglés): estado mental alterado, presión arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg y frecuencia respiratoria  $\geq 22$  inspiraciones/min. La presencia de al menos dos de las variables antes mencionadas sugiere un paciente con alto riesgo de resultados desfavorables, como muerte hospitalaria o estancia prolongada en la UCI<sup>37</sup>.

Aunque SOFA y qSOFA han sido ampliamente difundidas en todo el mundo, existen herramientas

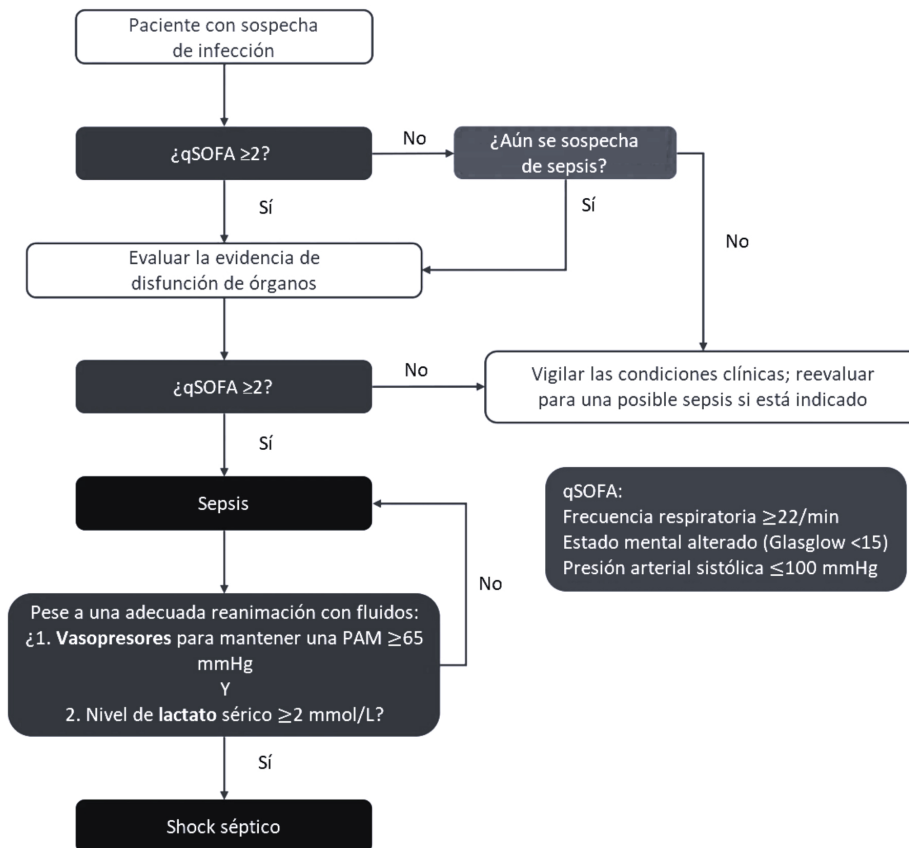


Figura 1. Definición de los criterios clínicos de sepsis y shock séptico. Tomado de Gavelli y colaboradores, 2021<sup>38</sup>. qSOFA: SOFA rápida; PAM: presión arterial media.

Tabla 1. Puntuación SOFA.

Sistema de órganos	SOFA 0	SOFA 1	SOFA 2	SOFA 3	SOFA 4
Respiratorio ( $pO_2/FiO_2$ , mmHg)	$\geq 400$	$< 400$	$< 300$	$< 200$ con ventilación mecánica	$< 100$ con ventilación mecánica
Hematológico (plaquetas, $\times 10^3/mL$ )	$\geq 150$	$< 150$	$< 100$	$< 50$	$< 20$
Hepático (bilirrubina, mg/dL)	1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	$\geq 12,0$
Cardiovascular	PAM $\geq 70$ mmHg	PAM $< 70$ mmHg	Dopamina $< 5^a$ ; o cualquier dosis de dobutamina	Dopamina $< 5, 1-15$ ; o adrenalina $\leq 0,1$ ; o noradrenalina $\leq 0,1^a$	Dopamina $> 15$ ; o adrenalina $> 0,1$ ; o noradrenalina $> 0,1^a$
Neurológico (escala de coma de Glasgow)	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	$< 6$
Renal (creatinina, mg/dL; o diuresis, mL/d)	$< 1,2$	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9; o diuresis $< 500$	$\geq 5,0$ ; o diuresis $< 200$

<sup>a</sup> Las dosis de catecolaminas se informan en  $\mu g/kg/min$  durante al menos una hora. Tomado de Salomão y colaboradores, 2019<sup>37</sup>. Según Sepsis-3, una variación en la puntuación SOFA  $\geq 2$  en un paciente con sospecha de infección sería diagnóstico de sepsis. SOFA: Evaluación Secuencial del Fallo Orgánico;  $pO_2$ : presión parcial de oxígeno;  $FiO_2$ : fracción inspirada de oxígeno; PAM: presión arterial media..

más novedosas. En 2021, las directrices académicas más recientes de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis recomendaban firmemente no utilizar la qSOFA como indicador de cribado de esta, especialmente en aquellos que ya utilizan sistemas de puntuación de seguimiento y activación, como la Puntuación Nacional de Alerta Temprana 2 (NEWS2, por sus siglas en inglés) del Colegio Real de Médicos de Reino Unido (Fig. 2). Además de ser útil para identificar a los pacientes enfermos por todas las causas, se ha descubierto que la NEWS2 funciona bien en pacientes con sepsis e infección dependiente del tiempo. Se recomienda realizar un despistaje de esta entidad a un paciente cuando, en el contexto de una infección presunta o confirmada<sup>28</sup>:

- Un médico o profesional sanitario esté preocupado por su paciente.
- La puntuación de la NEWS2 es  $\geq 5$ .
- El paciente tiene riesgo de neutropenia.
- Hay indicios de disfunción orgánica (p. ej., lactato  $\geq 2$ ).

Recientemente, la escala NEWS2 mostró mayor capacidad pronóstica que qSOFA en pacientes sépticos ingresados en la UCI<sup>39</sup>, por lo que su aplicación para el reconocimiento precoz del enfermo con sepsis o en riesgo debería comenzar a plantearse en los servicios de urgencias y hospitalización del país.

#### CONDUCTA INICIAL ANTE LA SEPSIS

La sepsis se debe manejar como una

emergencia médica. Al igual que con el politraumatismo, el infarto agudo de miocardio y la enfermedad vasculocerebral, la identificación temprana y el tratamiento inmediato adecuado en las primeras horas tras el desarrollo de la sepsis mejoran los resultados. Las pautas establecen que estos pacientes necesitan evaluación y tratamiento urgentes, incluida la reanimación inicial con líquidos mientras se controla la fuente infecciosa, se obtienen más resultados de laboratorio y se consiguen mediciones más precisas del estado hemodinámico para una reevaluación continua y para definir la respuesta al tratamiento<sup>40</sup>.

El *tiempo cero* o *tiempo de presentación* se define como el momento de la clasificación en el departamento de emergencias u otro lugar de atención, desde la anotación más temprana de sepsis o shock séptico en la historia clínica. Se ha desarrollado un «paquete de hora uno» con la intención explícita de comenzar la reanimación y la conducta de forma precoz. El tratamiento de estos pacientes gravemente enfermos con sepsis y shock séptico se debe administrar de inmediato, especialmente en pacientes con hipotensión, en lugar de esperar o extender las medidas durante un período más prolongado. Es posible que se requiera más de una hora para que se complete la reanimación, pero su inicio y el tratamiento, así como la obtención de sangre para medir el lactato y hemocultivos, la administración de líquidos y antimicrobianos, y en

NEWS key		FULL NAME		DATE OF BIRTH		DATE OF ADMISSION	
0 <span style="color: yellow;">■</span> <span style="color: orange;">■</span> <span style="color: red;">■</span>							
	DATE						DATE
	TIME						TIME
<b>A+B</b> Respirations Breaths/min	≥25						≥25
	21-24						21-24
	18-20						18-20
	15-17						15-17
	12-14						12-14
	9-11						9-11
	≤8						≤8
<b>A+B</b> SpO <sub>2</sub> Scale 1 Oxygen saturation (%)	≥96						≥96
	94-95						94-95
	92-93						92-93
	≤91						≤91
Oxygen saturation (%) Use Scale 2 if target range is 88-92%, eg in hypercapnic respiratory failure  ONLY use Scale 2 under the direction of a qualified clinician	≥97 on O <sub>2</sub>						≥97 on O <sub>2</sub>
	95-96 on O <sub>2</sub>						95-96 on O <sub>2</sub>
	93-94 on O <sub>2</sub>						93-94 on O <sub>2</sub>
	≥93 on air						≥93 on air
	88-92						88-92
	86-87						86-87
	84-85						84-85
	≤83%						≤83%
Air or oxygen?	A=Air						A=Air
	O <sub>2</sub> L/min						O <sub>2</sub> L/min
	Device						Device
<b>C</b> Blood pressure mmHg Score uses systolic BP only	≥220						≥220
	201-219						201-219
	181-200						181-200
	161-180						161-180
	141-160						141-160
	121-140						121-140
	111-120						111-120
	101-110						101-110
	91-100						91-100
	81-90						81-90
	71-80						71-80
	61-70						61-70
	51-60						51-60
	≤50						≤50
<b>C</b> Pulse Beats/min	≥131						≥131
	121-130						121-130
	111-120						111-120
	101-110						101-110
	91-100						91-100
	81-90						81-90
	71-80						71-80
	61-70						61-70
	51-60						51-60
	41-50						41-50
	31-40						31-40
	≤30						≤30
<b>D</b> Consciousness Score for NEW onset of confusion (no score if chronic)	Alert						Alert
	Confusion						Confusion
	V						V
	P						P
	U						U
<b>E</b> Temperature °C	≥39.1°						≥39.1°
	38.1-39.0°						38.1-39.0°
	37.1-38.0°						37.1-38.0°
	36.1-37.0°						36.1-37.0°
	35.1-36.0°						35.1-36.0°
	≤35.0°						≤35.0°
NEWS TOTAL							TOTAL

Figura 2. Puntuación Nacional de Alerta Temprana 2 (NEWS2) del Colegio Real de Médicos de Reino Unido. Tomado de The UK Sepsis Trust, 2022<sup>28</sup>.



el caso de hipotensión potencialmente mortal, el inicio de terapia vasopresora, se deben comenzar inmediatamente<sup>40</sup>. De hecho, recientemente fue documentado que entre los pacientes que recibieron el «paquete de hora uno», la consulta temprana con infectología se asoció con una reducción del 40 % del riesgo de mortalidad hospitalaria<sup>41</sup>.

**Medir el nivel de lactato:** si bien el lactato sérico no es un indicador directo de la perfusión tisular<sup>42</sup>, puede servir como sustituto ya que los aumentos en su nivel pueden representar hipoxia en los tejidos, glucólisis aeróbica acelerada impulsada por un exceso de estimulación  $\beta$ -adrenérgica u otras causas asociadas con peores resultados<sup>43</sup>. Si el lactato inicial es elevado ( $> 2$  mmol/L), debe volver a ser medido dentro de las dos a cuatro horas siguientes para guiar la reanimación y para normalizar sus niveles<sup>44</sup>.

**Obtener hemocultivos antes de la administración de los antimicrobianos:** una vez que se inicia la terapéutica adecuada, puede ocurrir la esterilización de los cultivos a los pocos minutos de la primera dosis<sup>45,46</sup>, por lo que estos últimos deben realizarse previamente para optimizar la identificación de patógenos y mejorar los resultados<sup>47,48</sup>. Los hemocultivos ideales incluyen al menos dos conjuntos (aerobios y anaerobios). No es necesario esperar los resultados para iniciar el tratamiento.

**Administrar antimicrobianos de amplio espectro:** la terapia empírica de amplio espectro con uno o más antimicrobianos intravenosos para cubrir todos los patógenos probables debe iniciarse de inmediato en los pacientes que presentan sepsis o shock séptico<sup>49</sup>, debe reducirse (desescalar) una vez que han sido identificados los microorganismos y las sensibilidades, o suspenderse si se evidencia que el paciente no tiene infección. La administración temprana de estos medicamentos cuando se ha comprobado la presencia de sepsis sigue siendo un aspecto esencial del tratamiento de alta calidad.

**Administrar líquido intravenoso:** debido a diversos vasodilatadores liberados en el torrente sanguíneo, los pacientes con sepsis muestran una alta permeabilidad en las membranas celulares y de los tejidos. Como consecuencia, ellos desarrollan un déficit de fluidos. La reanimación con líquidos eficaz y temprana es crucial para la estabilización de la hipoperfusión tisular inducida por sepsis o shock séptico, debe comenzar inmediatamente después de reconocer a un paciente con sepsis y/o hipotensión y lactato elevado, y completarse dentro de las tres horas

posteriores. Las pautas recomiendan que esto debe comprender un inicio cuidadoso de mínimo 30 mL/kg de líquido cristalino intravenoso balanceado (NaCl al 0,9 % o solución de Ringer) con monitorización frecuente para proporcionar una corrección más uniforme y evitar la sobrehidratación. Es importante destacar que la solución de Ringer sigue siendo significativamente hiperosmótica para un paciente con valores de sodio muy bajos<sup>50-52</sup>. La ausencia de cualquier beneficio claro del uso de soluciones coloides en comparación con las cristaloides respalda la recomendación. Además, la administración de líquidos más allá de la reanimación inicial requiere una evaluación continua y un balance hídrico estricto.

**Aplicar vasopresores:** el bajo gasto cardíaco y la insuficiente vasodilatación de los vasos sanguíneos contribuyen a una hipotensión sistémica y a una hipoperfusión de los órganos. La restauración urgente de una presión de perfusión adecuada a los órganos vitales es una parte clave de la reanimación. Esto no debe demorarse. Si la presión arterial no se restablece después de la expansión inicial con líquidos, se debe comenzar con vasopresores dentro de la primera hora para lograr una presión arterial media  $\geq 65$  mmHg. Los efectos fisiológicos de los vasopresores y la selección combinada de inótrópos/vasopresores para prevenir el shock séptico se describen en un gran número de revisiones de la literatura. El vasopresor de elección es la noradrenalina, y puede iniciarse en la emergencia y por vía periférica<sup>53-62</sup>.

### SELECCIÓN DEL ANTIMICROBIANO

El uso óptimo de los antimicrobianos implica evitar la subdosificación, al tiempo que se previenen los efectos adversos asociados a la sobredosificación. Se requiere una gran dosis de carga inicial para «llenar» el volumen de distribución superior al habitual en la sepsis, aproximadamente 1,5 veces la dosis estándar<sup>63</sup>. Usualmente, no se dispone de aislamiento microbiológico en el momento del diagnóstico de sepsis, por lo que la terapia empírica se debe iniciar basada en el probable origen de la infección, en la procedencia de la infección (adquirida en la comunidad o asociada al cuidado de la salud) y en los factores de riesgo de cada individuo para la presencia de patógenos multirresistentes.

**Terapia empírica inicial para neumonía adquirida en la comunidad, en el centro médico y en ventilación asistida:** el tratamiento empírico para los pacientes sépticos con neumonía grave

adquirida en la comunidad, en el centro médico y/o en ventilación asistida debe incluir al menos dos antimicrobianos, y se basa en los factores de riesgo de patógenos multirresistentes, con un enfoque en el tratamiento inicial de amplio espectro, seguido de la desescalada si los patógenos multirresistentes no están presentes en el cultivo. Se ha documentado ampliamente los factores de riesgo para colonización o infección por *S. aureus* resistente a la meticilina e incluyen la exposición previa a los antibióticos en los últimos 90 días, la admisión a una UCI, la cirugía, el uso de catéteres venosos centrales, la colonización o infección previa por *S. aureus* resistente a la meticilina e incluso la exposición a un paciente colonizado<sup>64</sup>. En relación con la *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, los factores de riesgo incluyen el uso previo de antibióticos (principalmente carbapenémicos y fluoroquinolonas), la estancia hospitalaria y la previa colonización o infección por *P. aeruginosa*<sup>65</sup>. Siempre se debe tener en cuenta la microbiología local.

**Terapia empírica inicial para infecciones intraabdominales:** la infección intraabdominal complicada suele ser polimicrobiana, con presencia de bacterias gramnegativas, anaerobios y enterococos. El tratamiento empírico inicial de los pacientes sépticos debe ser con un betalactámico/inhibidor de la betalactamasa o un carbapenémico, y en algunos enfermos, las especies de *Candida* deben ser objeto de un tratamiento adicional. La conducta también incluye el control de la fuente infecciosa con drenaje percutáneo o quirúrgico, de donde puede obtenerse material para el cultivo.

**Terapia empírica inicial para la infección del torrente sanguíneo:** el tratamiento empírico de la bacteriemia comienza de forma sindrómica antes del resultado positivo del hemocultivo, y luego puede modificarse cuando se conozca el resultado de la tinción de Gram y la identidad del patógeno. Esta última ventana se está haciendo posible en puntos de tiempo más tempranos debido al advenimiento de las pruebas microbiológicas rápidas. La elección del tratamiento debe basarse en los factores de riesgo individuales del paciente para gérmenes específicos y en la microbiología local, y debe hacerse con el objetivo de cubrir el agente etiológico al menos el 90 % de las veces.

**Terapia empírica inicial para la sepsis fúngica:** la infección fúngica representa el 5 % de los casos de sepsis, se debe con mayor frecuencia a *Candida* spp. y puede estimarse mediante puntuaciones de predicción, datos epidemiológicos, microbiológicos y biomarcadores. Los factores de riesgo se solapan con los de

otras causas de sepsis en la UCI. El tratamiento preventivo y empírico suele ser necesario y se prefieren las equinocandinas para la *Candida*, pero algunas cepas se están volviendo resistentes.

## PREVENCIÓN DE LA SEPSIS

La mejora del saneamiento, la calidad y disponibilidad del agua, y las medidas de prevención y control de las infecciones, así como una higiene de manos adecuada, pueden prevenir la sepsis y salvar vidas, pero deben ir acompañadas de un diagnóstico temprano, atención clínica adecuada y acceso a vacunas y medicamentos seguros y asequibles. La Organización Mundial de la Salud exhorta a la comunidad mundial a:

- Mejorar las estructuras de los estudios para que sean más robustos y permitan la compilación de datos de calidad, especialmente en los países de ingreso bajo y mediano.
- Impulsar la promoción mundial, financiación y capacidad de investigación para recopilar datos epidemiológicos sobre la verdadera carga de la sepsis.
- Mejorar los sistemas de vigilancia, empezando por el nivel de atención primaria, en particular mediante el uso de definiciones normalizadas y viables que se ajusten a la Clasificación Internacional de las Enfermedades, y aprovechando los programas existentes y las redes contra determinadas enfermedades.
- Elaborar medios de diagnóstico rápidos, asequibles y adecuados, especialmente para la atención primaria y secundaria, con el fin de mejorar la identificación, la vigilancia, la prevención y el tratamiento de la sepsis.
- Colaborar con los trabajadores sanitarios y las comunidades, y ofrecerles mejor formación, para que no subestimen el riesgo de las infecciones que pueden evolucionar hacia una sepsis, y que busquen atención pronto a fin de evitar complicaciones clínicas y la propagación de epidemias.

En comunidades, la prevención se centra en campañas de vacunación, medidas sanitarias, preservación del estado nutricional y tratamiento de heridas. A nivel de centros médicos, los desafíos son más complicados ya que el riesgo de contaminación es más elevado. Reducir el período de estancia hospitalaria es una de las técnicas de mayor efectividad<sup>66</sup>. El frecuente cambio de catéteres y el uso de equipo médico que contiene o es compatible con antimicrobianos también es recomendado.

## CONCLUSIÓN

La sepsis no solo es responsable de más del 20 % de las muertes en el mundo, sino que sus sobrevivientes pueden experimentar una significativa morbilidad a largo plazo. La sepsis y el shock séptico son emergencias médicas que requieren reconocimiento rápido, administración de antimicrobianos apropiados, soporte hemodinámico cuidadoso y control de la fuente de infección. Es crucial realizar investigaciones en los países de América Latina, en particular en Venezuela, para entender el comportamiento clínico y epidemiológico de la sepsis en esta región. Mientras tanto, es esencial que el personal de salud no solo conozca las escalas disponibles para el diagnóstico, pronóstico y estratificación temprana ante la sospecha de sepsis, sino que también las aplique de manera adecuada. Es importante mencionar que, según nuestros hallazgos, no hay estudios disponibles sobre sepsis en la población adulta en Venezuela.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## CONTRIBUCIONES DE AUTOR

DAFP y FSCN concibieron y diseñaron el estudio. DAFP y FSCN realizaron la estrategia de búsqueda. DAFP, FSCN, SRR y dGAJJ redactaron el manuscrito. DAFP, FSCN y RNGP revisaron críticamente el manuscrito. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

## DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los datos que respaldan los hallazgos de esta revisión están disponibles bajo petición razonable a los autores responsables o principales.

## REFERENCIAS

- Gyawali B, Ramakrishna K, Dharmoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119835043.
- Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:628302.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-1256.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-774.
- Fay K, Sapiano MRP, Gokhale R, Dantes R, Thompson N, Katz DE, et al. Assessment of Health Care Exposures and Outcomes in Adult Patients with Sepsis and Septic Shock. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e206004.
- Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, Guillaumat-Prats R, Gomà G, Suárez D, et al. Impact of Source Control in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017;45(1):11-19.
- World Health O. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Geneva: World Health Organization; 2020 2020.
- Executive B. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis: Report by the Secretariat. Geneva: World Health Organization; 2017.
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-211.
- Buchman TG, Simpson SQ, Sciarretta KL, Finne KP, Sowers N, Collier M, et al. Sepsis Among Medicare Beneficiaries: 1. The Burdens of Sepsis, 2012-2018. *Crit Care Med*. 2020;48(3):276-288.
- Azevedo LCP, Cavalcanti AB, Lisboa T, Pizzol FD, Machado FR. Sepsis is an important healthcare burden in Latin America: A call to action! *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(4):402-404.
- Kissoon N, Reinhart K, Daniels R, Machado MFR, Schachter RD, Finfer S. Sepsis in Children: Global Implications of the World Health Assembly Resolution on Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(12):e625-e7.
- Taniguchi LU, Bierrenbach AL, Toscano CM, Schettino GP, Azevedo LC. Sepsis-related deaths in Brazil: An analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010. *Crit Care*. 2014;18(6):608.
- Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): An observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1180-1189.
- Rodríguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med*. 2011;39(7):1675-1682.
- Estenssoro E, Kanoore Edul VS, Loudet CI, Osatnik J, Ríos FG, Vázquez DN, et al. Predictive Validity of Sepsis-3 Definitions and Sepsis Outcomes in Critically

- III Patients: A Cohort Study in 49 ICUs in Argentina. *Crit Care Med.* 2018;46(8):1276-1283.
18. Machado FR, Azevedo LCP. Sepsis: A Threat That Needs a Global Solution. *Crit Care Med.* 2018;46(3):454-459.
  19. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: A3 WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(6):e323-333.
  20. WHO Global Maternal Sepsis Study (GLOSS) Research Group. Frequency and management of maternal infection in health facilities in 52 countries (GLOSS): A 1-week inception cohort study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(5):e661-e671.
  21. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: A systematic review. *Lancet.* 2006;367(9516):1066-1074.
  22. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: Case-control study. *BMJ.* 2001;322(7294):1089-1093; discussion 93-94.
  23. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG: An Internat J Obstet Gynaecol.* 2011;118 Suppl 1:1-203.
  24. Schutte JM, Steegers EA, Schuitemaker NW, Santema JG, de Boer K, Pel M, et al. Rise in maternal mortality in the Netherlands. *BJOG: An Internat J Obstet Gynaecol.* 2010;117(4):399-406.
  25. Acosta CD, Knight M, Lee HC, Kurinczuk JJ, Gould JB, Lyndon A. The continuum of maternal sepsis severity: incidence and risk factors in a population-based cohort study. *PLoS One.* 2013;8(7):e67175.
  26. The California pregnancy-associated mortality review. Report from 2002 and 2003 Maternal Death Reviews. Sacramento: California Department of Public Health, Maternal Child and Adolescent Health Division; 2011.
  27. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet.* 2018;392(10141):75-87.
  28. Trust TUS. The Sepsis Manual. 6<sup>th</sup> edition. In: Daniels R, Nutbeam T, editors. United Kingdom: The United Kingdom Sepsis Trust; 2022.p.1-112.
  29. Salluh JIF, Soares M, Singer M. Spreading the knowledge on the epidemiology of sepsis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):1104-1106.
  30. Llewelyn MJ, Cohen J. Tracking the microbes in sepsis: advancements in treatment bring challenges for microbial epidemiology. *Clin Infect Dis.* 2007;44(10):1343-1348.
  31. Kern WV, Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection—a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(2):151-157.
  32. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA.* 2020;323(15):1478-1487.
  33. van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(7):407-420.
  34. Evans T. Diagnosis and management of sepsis. *Clin Med (Lond).* 2018;18(2):146-149.
  35. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530-538.
  36. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, 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.
  37. Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, Santos SS, Azevedo LCP, Brunialti MKC. Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(4):e8595.
  38. Gavelli F, Castello LM, Avanzi GC. Management of sepsis and septic shock in the emergency department. *Intern Emerg Med.* 2021;16(6):1649-1661.
  39. Moreno-Torres V, Royuela A, Múñez E, Ortega A, Gutierrez Á, Mills P, et al. Better prognostic ability of NEWS2, SOFA and SAPS-II in septic patients. *Medicina clinica.* 2022;159(5):224-229.
  40. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):925-928.
  41. Madaline T, Wadskier Montagne F, Eisenberg R, Mowrey W, Kaur J, Malik M, et al. Early Infectious Disease Consultation is Associated with Lower Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Who Complete the 3-Hour Sepsis Treatment Bundle. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(10):ofz408.
  42. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12(4):315-321.
  43. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: Results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med.* 2015;43(3):567-573.
  44. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):752-761.
  45. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, Hanson K, Nordberg V, Deike M, et al. Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 2013;56(6):790-797.
  46. Kanegaye JT, Solimanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics.* 2001;108(5):1169-1174.
  47. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: Results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care.* 2010;14(3):R83.
  48. De Sousa AG, Fernandes Junior CJ, Santos GdPD, Laselva CR, Polessi J, Lisboa LF, et al. The impact of each action in the Surviving Sepsis Campaign measures on hospital mortality of patients with severe sepsis/septic shock. *Einstein.* 2008;6(3):323-327.
  49. Kumar A. Systematic Bias in Meta-Analyses of Time to Antimicrobial in Sepsis Studies. *Crit Care Med.* 2016;44(4):e234-235.
  50. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based

- performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010;38(2):367-374.
51. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: Association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med.* 2015;43(1):3-12.
  52. Vincent JL, editor. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2022*: Springer International Publishing; 2022.
  53. Day NP, Phu NH, Bethell DP, Mai NT, Chau TT, Hien TT, et al. The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet.* 1996;348(9022):219-223.
  54. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med.* 2003;31(6):1659-1667.
  55. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest.* 1993;103(6):1826-1831.
  56. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28(8):2758-2765.
  57. Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, Lambert H, Larcan A. Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest.* 1990;98(4):949-953.
  58. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med.* 1997;23(3):282-287.
  59. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, Yang Y, Zheng RQ. Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;23(7):654-658.
  60. Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, Armstrong IR, Grant IS. Adrenaline in treatment of septic shock: effects on haemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med.* 1991;17(1):36-39.
  61. Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, Chapman MJ, Leppard P. Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: A dose-profile analysis. *Crit Care Med.* 1993;21(1):70-77.
  62. Yamazaki T, Shimada Y, Taenaka N, Oshumi H, Takezawa J, Yoshiya I. Circulatory responses to afterloading with phenylephrine in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med.* 1982;10(7):432-435.
  63. Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, Calandra T, Daneman N, DeWaele J, et al. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit Care.* 2021;25(1):307.
  64. Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med.* 1982;97(3):309-317.
  65. Ossa-Giraldo AC, Echeverri-Toro LM, Santos ZM, García MG, Agudelo Y, Ramírez F, et al. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection, in a tertiary hospital in Colombia. *Rev Chil Infectol.* 2014;31(4):393-399.
  66. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16045.