



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL RECONOCIMIENTO Y MANEJO INICIAL
DE SEPSIS EN ADULTOS**

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N°15

Junio 2018

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Joshi Rosa Magaly Acosta Barriga

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Hector Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Ricardo Carpio Guzmán, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Enrique Luis Paz Rojas, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Manuel Esteban Apolaya Rosell, Hospital III Suárez Angamos, EsSalud
- Manuel Ruperto Benavente Apaza, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Martín Wilfredo Chinchá Liro, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Shalim Juan Rodríguez Giraldo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Eduardo Alexis Ruiz Garate, Hospital III Suárez Angamos, EsSalud
- Sandra Solís Torres, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Jorge Huaríngá Marcelo, IETSI, EsSalud
- Kevin Pacheco Barrios, IETSI, EsSalud
- Alvaro Renzo Taype Rondán, IETSI, EsSalud
- Raúl Alonso Timaná Ruiz, IETSI, EsSalud

Grupo validador

- Fernando Rafael Gutiérrez Muñoz, Sociedad Peruana de Medicina Intensiva.
- Carlos Alberto Lescano Alva, Sociedad Peruana de Medicina Intensiva.
- Josef Segundo Vallejos Acevedo, Sociedad Peruana de Medicina Intensiva.
- Mónica Giuliana Meza García, Sociedad Peruana de Medicina Intensiva.
- Sonia Lucía Indacochea Cáceda, Sociedad Peruana de Medicina Interna.
- Marco Antonio Tapia Yanapa, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren EsSalud.
- Zoila Oriole Donayre Taber, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren EsSalud.
- Fredi Álvarez Cusi, Hospital II Lima Norte Callao “Luis Negreiros Vega” EsSalud.
- Paul Adriaola Vicente, Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas EsSalud.
- Luis Elías Lazo, Gerencia Central de Prestaciones de Salud EsSalud.
- Judith Taquia Fabián, Gerencia Central de Operaciones EsSalud.

Revisores Clínicos

Dra. Pilar Ramón Pardo, MD, MSc, PhD. Departamento de Enfermedades Transmisibles y Determinantes de la Salud Medioambientales de la Organización Panamericana de la Salud OPS.

Dr. Rafael Barreda Celis, Médico internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren EsSalud. Maestría en Gerencia de Servicios de Salud por la Universidad ESAN. Gerente de Auditoría e investigación de Pacífico Seguros.

Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo EsSalud, Chiclayo:

- Dr. Juan Luis Pinedo Portilla, Médico Intensivista, Jefe del Servicio de Emergencia.
- Dr. Javier Alfredo Fang Li, Médico Intensivista, Jefe del Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos
- Dr. Fernando Trillo Vizcarra, Médico Internista, Servicio de Emergencia
- Dr. Juan Francisco Vásquez Bueno, Médico Intensivista, Unidad de Cuidados Intensivos
- Dr. Julio Darwin Cossio Chafloque, Médico Intensivista, Unidad de Cuidados Intensivos
- Dr. Janet Jackeline Zoveron Cieza, Médico Intensivista, Servicio de Emergencia
- Dr. Gerson Osmar Eugenio Lluen Lozano, Médico Intensivista, Unidad de Cuidados Intensivos

- Dr. Carlos Martin Yafac Risco, Médico Intensivista, Unidad de Cuidados Intensivos
- Dra. Josselly Olano Paz, Médico Intensivista, Unidad de Cuidados Intensivos
- Dr. Roger Enrique Ludeña Salazar, Médico Intensivista, Unidad de Cuidados Intensivos
- Dr. Ruber Hortencio Vergara Calle, Médico Intensivista, Unidad de Cuidados Intensivos

Revisor Metodológico

Dr. Ludovic Reveiz MD, MSc, PhD. Departamento de Evidencia e Inteligencia para la Acción de Salud de la Organización Panamericana de la Salud OPS.

Dr. Marcela Torres Amaya. Química Farmacéutica. Maestría en epidemiología clínica. Doctorado en Salud Pública. Consultora del Departamento de Evidencia e Inteligencia para la Acción de Salud de la Organización Panamericana de la Salud OPS.

Revisor Externo

Dr. Guillermo Ortiz Ruiz, Médico Internista, neumólogo intensivista y epidemiólogo. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Santa Clara, Bogotá-Colombia. Director del postgrado de Medicina Interna y Neumología de la Universidad El Bosque. Miembro Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina de Colombia.

Dr. Italo Vásquez Vargas, Médico de Medicina de Emergencias y Desastres, Servicio de Emergencias del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Secretario Nacional del Peruvian Life Support Trainers PLST y Coordinador General del Curso “Manejo Avanzado de la Vía Aérea” MAVE.

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero o no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Reconocimiento y Manejo Inicial de Sepsis en Adultos: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2018.”

Agradecimientos

Al Sr. Christopher Alarcón, por su apoyo en la realización de la presente guía.

Datos de contacto

Raúl Timaná Ruiz

Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe – rtimanar@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1978

Tabla de contenido

I.	Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica	6
II.	Flujograma del reconocimiento y manejo inicial de sepsis.....	9
III.	Generalidades	11
a.	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	11
b.	Siglas y acrónimos	11
c.	Alcance y objetivos de la GPC	12
d.	Usuarios y ámbito de la GPC	12
IV.	Métodos	12
a.	Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local.....	12
b.	Declaración de conflictos de interés	14
c.	Formulación de las preguntas e identificación de desenlaces.....	14
e.	Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO 15	
f.	Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia.....	19
g.	Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica.....	20
h.	Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	21
i.	Revisión externa.....	23
V.	Desarrollo de las Preguntas y Recomendaciones Basadas en la Evidencia	24
a.	Evaluación inicial	24
b.	Manejo Inicial.....	33
VI.	Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica.....	60
VII.	Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica	60
VIII.	Referencias.....	61

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL RECONOCIMIENTO Y MANEJO INICIAL DE SEPSIS EN ADULTOS
VERSIÓN EN EXTENSO

I. Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Calidad de la evidencia **
Evaluación inicial				
1	Durante la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de infección, sugerimos usar el índice qSOFA (con punto de corte ≥ 2 puntos) para identificar a los pacientes con mayor riesgo de muerte y peor pronóstico.	R	Débil a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	En aquellos pacientes con sospecha de infección que obtengan un índice de qSOFA < 2 puntos, sugerimos utilizar el índice SIRS (con punto de corte ≥ 2 puntos) para identificar a los pacientes con mayor riesgo de muerte y peor pronóstico	R	Débil a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
	En pacientes con sospecha de infección y puntaje qSOFA ≥ 2 o SIRS ≥ 2 , establecer la sospecha de sepsis e iniciar manejo protocolizado de sepsis.	BPC		
	En pacientes con puntajes < 2 en qSOFA y < 2 en SIRS, en los que el médico tratante aún mantenga una sospecha clínica de sepsis, evaluar factores de riesgo para sepsis. Si el paciente presenta uno o más factores de riesgo para sepsis, establecer la sospecha de sepsis e iniciar manejo protocolizado de sepsis.	BPC		
	En pacientes con sospecha o certeza de infección que tengan puntajes < 2 en qSOFA y < 2 en SIRS, en los que el médico tratante no mantenga una sospecha clínica de sepsis, re-evaluar para sepsis cuando esté clínicamente indicado.	BPC		
	Tener en cuenta que los pacientes con sepsis pueden presentar manifestaciones clínicas inespecíficas y pueden no tener un foco infeccioso aparente.	BPC		
	En pacientes con sospecha de sepsis, solicitar los siguientes exámenes según disponibilidad: <ul style="list-style-type: none"> – Gases arteriales y electrolitos – Glucosa – Lactato – Hemocultivos y cultivos de otros focos según indicación clínica – Hemograma completo 	BPC		

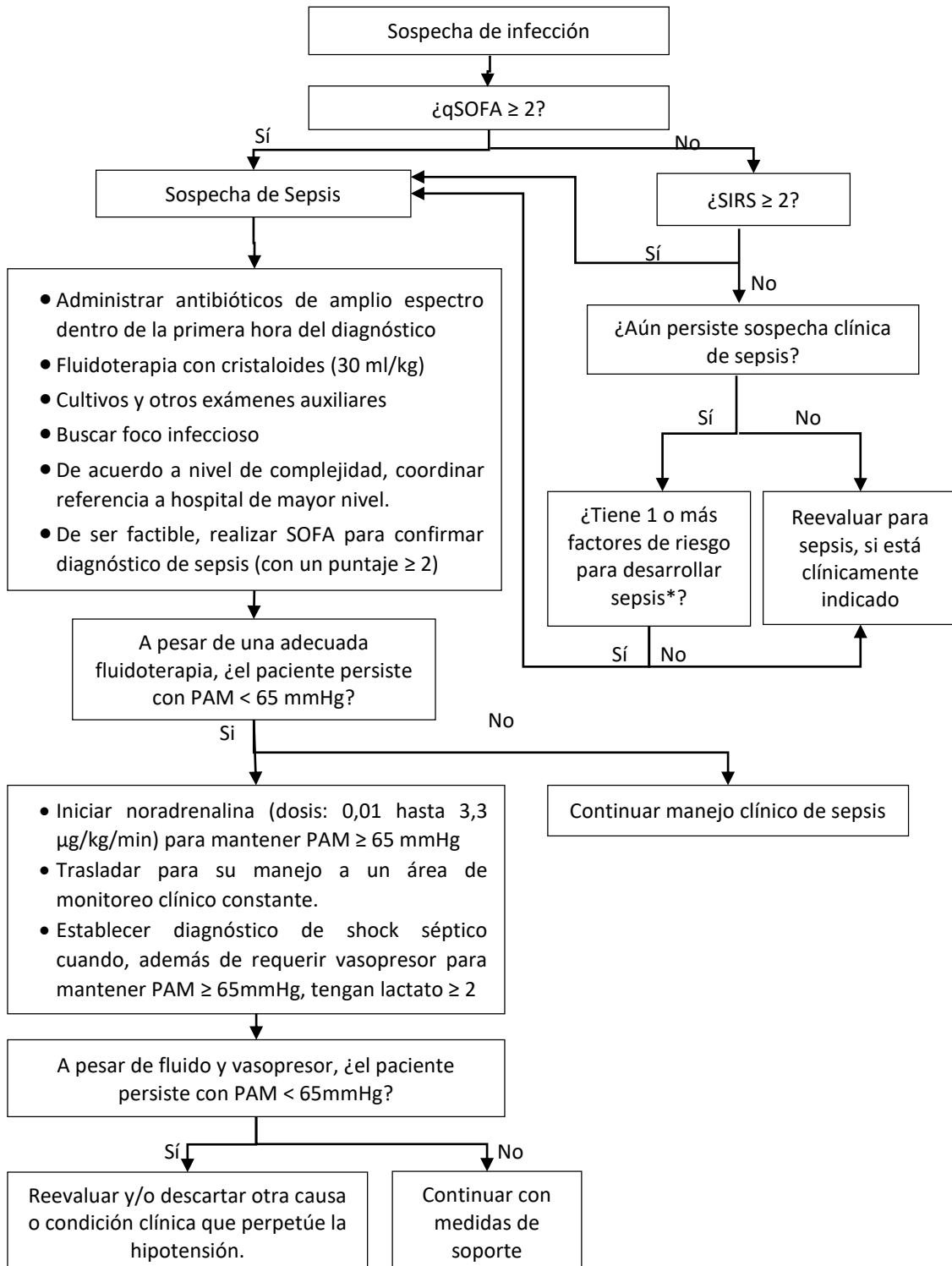
Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Calidad de la evidencia **
	<ul style="list-style-type: none"> – Urea y creatinina – Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa) – Bilirrubina total y fraccionada – Examen completo de orina – Radiografía de tórax 			
	En pacientes con sospecha de infección, que presenten un puntaje ≥ 2 en el índice SOFA o un aumento de ≥ 2 puntos de su puntaje basal en el índice SOFA, se establecerá el diagnóstico de sepsis.	BPC		
Manejo Inicial				
2	En pacientes con sospecha o certeza de sepsis, recomendamos iniciar la terapia antibiótica endovenosa antes de la primera hora de establecida la sospecha.	R	Fuerte a favor	Moderada ($\oplus\oplus\oplus\ominus$)
	Deberá realizarse al menos dos hemocultivos y cultivos de otros focos infecciosos probables. Sin embargo, esto no debe retrasar el inicio de la terapia antibiótica.	BPC		
	La terapia antibiótica empírica administrada deberá cubrir a los agentes microbianos más probables causantes de la sepsis; esto en función al foco probable de infección, probabilidad de resistencia bacteriana y el criterio clínico.	BPC		
3	En pacientes con sospecha o certeza de sepsis o shock séptico, recomendamos usar solución salina normal para la resucitación inicial y la reposición del volumen intravascular.	R	Fuerte a favor	Muy baja ($\oplus\ominus\ominus\ominus$)
	En la resucitación inicial de los pacientes con sospecha de sepsis, realizar un reto de fluidos con solución salina normal de manera inmediata, a una dosis máxima de 30 ml/kg, dentro de las primeras 3 horas de iniciado el manejo. Para dicha resucitación, se tomará en cuenta las condiciones clínicas pre-existentes en el paciente.	BPC		
	Luego de la resucitación inicial, el requerimiento de fluidos adicional deberá ser guiado en función a: funciones vitales, diuresis, saturación de oxígeno, examen clínico, medio interno y monitoreo hemodinámico no invasivo e invasivo; según disponibilidad y criterio clínico.	BPC		
4	En pacientes con sospecha o certeza de sepsis, sugerimos dosar el lactato sérico.	R	Débil a favor	Muy baja ($\oplus\ominus\ominus\ominus$)
	Los pacientes con sepsis y con lactato ≥ 2 mmol/L tienen mayor riesgo de muerte, por lo	BPC		

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Calidad de la evidencia **
	cual se debe considerar su transferencia a un área de monitoreo clínico constante.			
	Los pacientes con sepsis que requieren vasopresor para mantener PAM \geq 65mmHg y tengan un lactato sérico \geq 2mmol/L serán catalogados como shock séptico.	BPC		
5	En pacientes con sospecha o certeza de sepsis, que a pesar de una adecuada fluidoterapia persistan con presión arterial media $<$ 65mmHg, recomendamos iniciar tratamiento con vasopresor.	BPC		
	En pacientes con sospecha o certeza de sepsis en quienes esté indicado el uso de vasopresores, recomendamos usar noradrenalina como vasopresor de primera elección.	R	Fuerte a favor	Moderada ($\oplus\oplus\oplus\ominus$)
	Considerar la transferencia de los pacientes en los que se inicie vasopresores a un área de monitoreo clínico constante.	BPC		
	La noradrenalina deberá ser administrada idealmente por vía endovenosa central.	BPC		
	La dosis recomendada de noradrenalina en sepsis debe ser entre 0,01 y 3,3 μ g/kg/min, y debe ser titulada según la presión arterial media objetivo.	BPC		
	En los pacientes que persistan con presión arterial media $<$ 65mmHg a pesar de una adecuada fluidoterapia y tratamiento con vasopresor, se deberá descartar otra causa o condición clínica que perpetúe la hipotensión.	BPC		
6	En pacientes con sospecha o certeza de sepsis que usen tratamiento vasopresor, recomendamos mantener una presión arterial media \geq 65 mmHg.	R	Fuerte a favor	Baja ($\oplus\oplus\ominus\ominus$)
	En pacientes con sospecha o certeza de sepsis que usen tratamiento vasopresor, evitar mantener una presión arterial media \geq 80 mmHg.			
	Considerar que ciertos subgrupos, como los hipertensos crónicos, podrían beneficiarse de mantener una presión arterial media objetivo más alta (\geq 80 mmHg).			
	En los pacientes con sospecha o certeza de sepsis en los que se usen vasopresores, realizar monitoreo constante de la presión arterial media.			

* Recomendación (R) o punto de buena práctica clínica (BPC)

** La fuerza, dirección y calidad de la evidencia solo se establecen para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC

II. Flujograma del reconocimiento y manejo inicial de sepsis



PAM: Presión arterial media

***Tabla: Factores de riesgo para desarrollar sepsis (adaptada de NICE - 2016)**

1. Personas mayores de 75 años o personas muy frágiles (con baja resistencia al esfuerzo, baja actividad física, lentitud, debilidad, o pérdida de peso)
2. Personas con problemas de sistema inmune debido a enfermedades o drogas, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> • Personas que están siendo tratadas de cáncer con quimioterapia • Personas con disfunción inmune (por ejemplo: personas con diabetes, personas esplenectomizadas, personas con neoplasias hematológicas, personas con infección por VIH o personas con infecciones a repetición) • Personas que toman corticoides por largo plazo • Personas que toman fármacos inmunosupresores para tratar trastornos no malignos (por ejemplo: enfermedades reumatológicas o luego de trasplante de órganos)
3. Personas que han sido sometidos a cirugía u otros procedimientos invasivos en las últimas 6 semanas
4. Personas con cualquier daño de la integridad de la piel (por ejemplo, cortes, quemaduras, ampollas, infecciones de la piel, administración de sustancias por vía intramuscular o endovenosa)
5. Personas que abusan de drogas por vía intravenosa
6. Personas que usan catéteres de manera permanente
7. Personas institucionalizadas
8. Gestantes que terminaron su embarazo o tuvieron un aborto en las últimas 6 semanas; y además tuvieron algún otro factor de riesgo para desarrollar sepsis

III. Generalidades

a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

La sepsis y el shock séptico son emergencias médicas de alta mortalidad. La sepsis, redefinida en el último consenso internacional SEPSIS – 3, es considerada como una disfunción orgánica amenazante de la vida, causada por una respuesta desregulada del huésped frente a un agente patógeno. De esta manera, la sepsis involucra una serie de importantes alteraciones fisiológicas, patológicas y bioquímicas; que conllevan a una mortalidad superior a la de una simple infección.(1)

El shock séptico es considerado un subgrupo de sepsis, en el cual las alteraciones metabólicas celulares y circulatorias son tan profundas que existe un riesgo de muerte más elevado que en los casos de sepsis sin shock.(1)

El diagnóstico precoz, así como el manejo oportuno y adecuado buscan reducir la mortalidad de la sepsis y el shock séptico, la cual ha aumentado en los últimos años. Esto debido a un aumento en la expectativa de vida de la población, mayor número de comorbilidades en los pacientes y a un mayor registro de los casos. Además, se ha evidenciado que los pacientes que sobreviven a un proceso séptico suelen tener secuelas físicas, fisiológicas y cognitivas.

Por ello, resulta necesario que el Seguro Social de Salud establezca lineamientos basados en evidencia para gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales en casos de Sepsis y Shock séptico.

b. Siglas y acrónimos

- **ABC:** Área Bajo la Curva
- **AGREE:** Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
- **CENTRAL:** The Cochrane Central Register of Controlled Trials
- **DE:** Desviación estándar
- **DOR:** Diagnostic Odds Ratio
- **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
- **EsSalud:** Seguro Social de salud del Perú
- **GEG:** Grupo Elaborador de la GPC
- **GEG-Local:** Grupo Elaborador de la GPC local
- **GPC:** Guía de Práctica Clínica
- **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
- **HSROC:** Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic
- **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%
- **IETSI:** Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
- **MA:** Meta-análisis
- **NICE:** The National Institute for Health and Care Excellence
- **OR:** Odds ratio
- **PAM:** Presión Arterial Media
- **PICO:** Population, Intervention, Comparator, Outcome
- **qSOFA:** quick Sequential Organ Failure Assessment

- **RR:** Riesgo Relativo
- **RS:** Revisión Sistemática
- **SIRS:** Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
- **SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment
- **SSC:** Surviving Sepsis Campaign
- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

c. Alcance y objetivos de la GPC

Objetivos:

- Brindar recomendaciones basadas en evidencia para el reconocimiento y manejo inicial de sepsis, con el fin de contribuir a reducir la mortalidad, reducir las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta condición clínica.

Población a la cual se pretende aplicar la guía:

- Pacientes adultos con sospecha o certeza de sepsis.

d. Usuarios y ámbito de la GPC

Usuarios de la GPC:

- La guía está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con sepsis. Las recomendaciones serán aplicadas por médicos generales, emergenciólogos, intensivistas, internistas, cirujanos, médicos de familia y médicos de otras especialidades, además de médicos residentes de las diversas especialidades, enfermeras y personal técnico, en todos los niveles de atención de EsSalud. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia para internos de medicina, internos de enfermería, otros profesionales de la salud y pacientes.

Ámbito asistencial:

- El ámbito asistencial incluye todos los servicios o unidades que atienden esta condición clínica, en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

IV. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local

La conformación del grupo elaborador de la presente Guía de Práctica Clínica (GPC) estuvo a cargo de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETS, EsSalud. Se conformó el Grupo Elaborador de la Guía Local (GEG-Local) mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en Sepsis y Shock Séptico.

Los roles en el GEG-Local fueron los siguientes:

Tabla N° 1: Roles de los miembros del Grupo Elaborador de Guías

Nombre	Institución	Rol	Especialidad	Funciones
Carpio Guzmán, Ricardo	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Líder de la guía	Medicina Interna	Formulación de preguntas clínicas de la GPC, formulación de recomendaciones, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones, y revisión de los borradores de la GPC.
Apolaya Rosell, Manuel Esteban	Hospital Angamos Suárez	Experto Clínico	Medicina Interna	
Benavente Apaza, Manuel Ruperto	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Experto Clínico	Emergencias y desastres	
Chincha Liro, Martín Wilfredo	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Experto Clínico	Medicina Interna	
Paz Rojas, Enrique Luis	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Experto Clínico	Medicina Interna	
Rodríguez Giraldo, Shalim Juan	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Experto Clínico	Medicina Intensiva	
Ruiz Garate, Eduardo Alexis	Hospital Angamos Suárez	Experto Clínico	Medicina Interna	
Solis Torres, Sandra	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Experto Clínico	Medicina Interna	
Huaranga Marcelo, Jorge	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo	Medicina Interna	Búsqueda, selección y evaluación de la evidencia por pregunta clínica, síntesis de evidencia seleccionada, construcción de tablas de perfiles de evidencia de GRADE, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones, y redacción de la GPC.
Pacheco Barrios, Kevin	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo		
Taype Rondán, Alvaro Renzo	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo		
Timaná Ruiz, Raúl Alonso	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	Gestión en Salud	Planificación del desarrollo de la guía, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones.

b. Declaración de conflictos de interés

Todos los integrantes del equipo elaborador de la presente GPC firmaron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones de formulación de recomendaciones, en la cual afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC, no estar involucrados en actividades remuneradas o financiadas por instituciones privadas relacionadas al ámbito de esta GPC en los últimos 24 meses, no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre el tema en los últimos 24 meses, no haber recibido donaciones o beneficios por parte de los grupos interesados en las recomendaciones y no ser parte de grupos profesionales con conflictos de interés.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente guía a EsSalud.

Este documento técnico ha sido financiado por IETSI, EsSalud, Perú.

c. Formulación de las preguntas e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG-Local formuló un listado de preguntas clínicas mediante discusiones periódicas, intentando incluir las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto a la condición abordada.

Tabla N° 2: Preguntas Clínicas para la guía

Temas	N°	Preguntas
Valoración del riesgo	Pregunta 1	¿Cuál es el mejor índice para la evaluación inicial de sepsis: qSOFA o SIRS?
Manejo Inicial	Pregunta 2	En pacientes con sospecha de sepsis, ¿cuál es el momento más clínicamente beneficioso para iniciar la terapia antibiótica empírica endovenosa?
	Pregunta 3	En pacientes con sospecha de sepsis o shock séptico, ¿cuál es el mejor fluido para la resucitación inicial?
	Pregunta 4	En pacientes con sospecha de sepsis, ¿es útil el lactato sérico para identificar peor pronóstico de sepsis?
	Pregunta 5	En pacientes con sospecha de sepsis con indicación de iniciar tratamiento con vasopresor, ¿Cuál vasopresor debería usarse de primera elección: noradrenalina o dopamina?
	Pregunta 6	En pacientes con sepsis que inicien tratamiento con vasopresores ¿Cuál debería ser el nivel de presión arterial media objetivo?

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar a una o más preguntas PICO.

Finalmente, el GEG-Local, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados de la siguiente forma:

- Desenlaces poco importantes: aquellos con puntaje promedio <4
- Desenlaces importantes: aquellos con puntaje promedio ≥ 4 pero <7
- Desenlaces críticos: aquellos con puntaje promedio ≥ 7

Para el proceso de elaboración de esta guía fueron seleccionados los desenlaces importantes y críticos. Las preguntas PICO y sus desenlaces seleccionados para cada pregunta clínica se muestran en la sección “Desarrollo de las preguntas y recomendaciones basadas en la evidencia.”

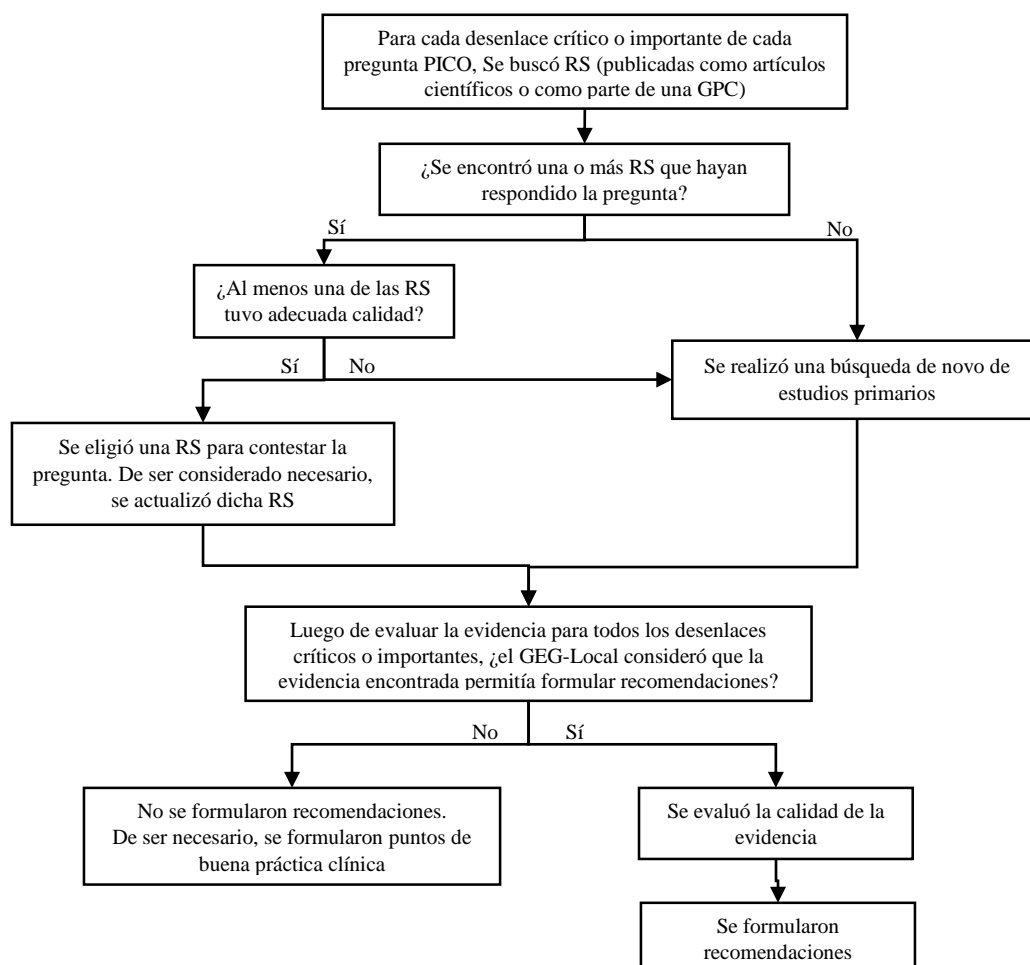
e. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos:

- Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos o realizadas como parte de una GPC.
- Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se realizó una búsqueda de novo de estudios primarios.
- Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se escogió una RS, la cual pudo o no ser actualizada de acuerdo a criterio del GEG-Local.

Este proceso se muestra en la **Figura N° 1**.

Figura N° 1: Flujograma de selección de la evidencia para la formulación de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

Búsqueda y selección de RS publicadas dentro de las GPC:

Se realizó una búsqueda sistemática con el objetivo de recolectar GPC publicadas durante los últimos 10 años (periodo 2007-2017), que hayan realizado RS y respondan alguna de las preguntas planteadas para la GPC local. Esta búsqueda se realizó en diversas bases de datos, durante enero del 2018.

En el **Anexo N° 1** se presentan las bases de datos y las estrategias de búsqueda utilizadas, así como el número de resultados obtenidos en cada base de datos y la lista de GPC recolectadas.

Se encontraron 6 GPC que abordaron el ámbito de la presente GPC, de las cuales se preseleccionaron las 2 GPC que cumplieron con realizar RS para responder al menos una de las preguntas establecidas para la GPC local. Esta RS debía cumplir con las siguientes características:

- Especificar en qué bases de datos se realizó la búsqueda
- Especificar los términos de búsqueda utilizados
- Especificar los criterios de inclusión de los estudios encontrados
- Posibilidad de identificar todos los estudios incluidos por la GPC

Seguidamente, dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>) (2). Se discutieron los ítems de AGREE-II con diferencias mayores a 2 puntos para llegar a un consenso, y un tercer metodólogo participó cuando no hubiese acuerdo. Se seleccionaron aquellas GPC con un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico), punto de corte propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (3). Los puntajes obtenidos por las GPC preseleccionadas se detallan en la **Tabla N° 3**.

Tabla N° 3: Puntajes en el dominio 3 del instrumento AGREE-II de las guías preseleccionadas

Ítems	GPC NICE	GPC SSC
1 Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	7
2 Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	7	7
3 Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	4	4
4 Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	6	7
5 Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	5
6 Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	7	6
7 La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	5	5
8 Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	7	6
Total	49 (87.5%)	47(83.9%)

De esta manera, se seleccionaron finalmente 2 GPC en las que se realizaron RS para responder al menos una de las preguntas de interés para la GPC local:

Tabla N° 4: Nombre, año e institución de las guías preseleccionadas

Nombre de la guía	Año	País o región	Institución
Sepsis: Recognition, Assessment and Early Management	2016	UK	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016	2016	USA	Society of Critical Care Medicine (SCCM) y European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)

Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG local, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos

científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos Medline y CENTRAL. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos). En la medida de lo posible, se prefirió aquellas RS que hayan recolectado ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se realizó una búsqueda sistemática de novo de estudios primarios en Medline y CENTRAL (los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas de novo se detallan en el **Anexo N° 2**). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se seleccionó una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con AMSTAR-II (4), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG-Local decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La precisión o calidad de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales fueron poco precisos o tuvieran una baja calidad de la evidencia)

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Medline y CENTRAL, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un meta-análisis, que a consideración del GEG-Local haya sido correctamente realizado, se usó dicho meta-análisis.
- Si la RS seleccionada no realizó un meta-análisis o realizó un meta-análisis que a consideración del GEG-Local no haya sido correctamente realizado, se realizó un meta-análisis siempre que sea posible realizarlo con los estudios recolectados, y siempre que fue considerado útil contar con un meta-análisis

- Si no se encontró ni se pudo realizar un meta-análisis, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia.

Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG-Local determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (5)
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (6)
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (7)

Evaluación de la calidad de la evidencia

Para evaluar la calidad de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La calidad de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (8). Finalmente, la calidad para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja (**Tabla N° 5**).

Tabla N° 5: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Calidad de la evidencia	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Es probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es posible que cambien el estimado.
Baja (⊕⊕○○)	Es muy probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es probable que cambien el estimado.
Muy baja (⊕○○○)	El estimado del efecto no es certero

Para resumir la evaluación de la calidad de la evidencia, se usaron tablas de perfil de evidencias para cada pregunta PICO (**Anexo N° 4**). Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de calidad para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de calidad más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

g. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica.

Para la formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica (BPC), el GEG-Local realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los expertos clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y aprobarla por mayoría simple.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología GRADE. De acuerdo a esta metodología, las recomendaciones de las GPC se basan en: el balance entre efectos deseables e indeseables, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos (8). Además, para la presente GPC se evaluó la aceptabilidad y factibilidad de las recomendaciones, con miras a su implementación. Para la presente GPC, el GEG-Local consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valores y preferencias de los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, en base a la metodología GRADE, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o débil) de cada recomendación (9) (Ver **Tabla N° 6**).

Tabla N° 6: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerza de la recomendación:	
<ul style="list-style-type: none"> Recomendación fuerte 	El GEG-Local cree que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”
<ul style="list-style-type: none"> Recomendación débil 	El GEG-Local cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales no la seguiría. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”
Dirección de la recomendación:	
<ul style="list-style-type: none"> A favor 	Se recomienda a favor de realizar cierta acción
<ul style="list-style-type: none"> En contra 	Se recomienda en contra de realizar cierta acción

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG-Local emite estos puntos en base a su experiencia clínica), y se diseñó el flujograma que resume las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG-Local, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con expertos

En esta etapa se realizó una reunión con expertos temáticos donde, en primer lugar, se expuso la introducción, la metodología, las preguntas clínicas, las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Como siguiente paso, se realizó una discusión entre el GEG-Local y los expertos temáticos enfocada en las recomendaciones los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios menores en la formulación o presentación de las recomendaciones.

Se realizó la técnica Delphi para establecer el consenso y recoger los aportes de los expertos temáticos en relación a las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen en la **Tabla N° 7**.

Tabla N° 7: Asistentes a la reunión de validación de expertos

Nombre	Institución	Profesión/Cargo
Fernando Rafael Gutierrez Muñoz	Sociedad Peruana de Medicina Intensiva	Especialista en Medicina intensiva
Carlos Alberto Lescano Alva	Sociedad Peruana de Medicina Intensiva	Especialista en Medicina intensiva
Josef Segundo Vallejos Acevedo	Sociedad Peruana de Medicina Intensiva	Especialista en Medicina Intensiva
Mónica Giuliana Meza García	Sociedad Peruana de Medicina Intensiva	Especialista en Medicina Intensiva
Sonia Lucia Indacochea cáceda	Sociedad Peruana de Medicina Interna	Especialista en Medicina Interna
Zoila Oriele Donayre Taber	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Especialista en Medicina Intensiva
Marco Antonio Tapia Yanapa	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Especialista en Emergencias y Desastres
Fredy Alvarez Cusi	Hospital II Lima Norte Callao "Luis Negreiros Vega"	Especialista en Emergencias y Desastres

Validación con tomadores de decisiones.

En esta etapa se realizó una reunión con tomadores de decisiones donde, en primer lugar, se expuso la introducción, la metodología, las preguntas clínicas, las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Como siguiente paso, se realizó una discusión entre le GEG-Local y los tomadores de decisiones enfocada en las recomendaciones los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios menores en la formulación o presentación de las recomendaciones.

Se solicitó que los participantes completaran una matriz de aceptabilidad/aplicabilidad.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen en la **Tabla N° 8**.

Tabla N° 8: Asistentes a la reunión de tomadores de decisiones

Nombre	Institución
Lourdes del Rocío Carrera Acosta	IETSI – EsSalud
Paul Adriaola Vicente	Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas - EsSalud
Luis Elías Lazo	Gerencia Central de Prestaciones de Salud - EsSalud
Judith Taquia Fabián	Gerencia Central de Operaciones - EsSalud

Validación con Pacientes

El ámbito de la presente Guía está dirigido al diagnóstico y manejo inicial de pacientes que cursan con sepsis. Asimismo, debido a su condición clínica estos pacientes se encuentran en los servicios de emergencia o UCI, en donde el acceso es restringido.

Por estos motivos el GEG Local consideró que no era factible realizar una reunión con pacientes para la validación.

i. Revisión externa.

El GEG-Local decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

Dr. Guillermo Ortiz Ruiz, Médico Internista, neumólogo intensivista y epidemiólogo. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Santa Clara, Bogotá-Colombia. Director del postgrado de Medicina Interna y Neumología de la Universidad El Bosque. Miembro Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina de Colombia.

Dr. Italo Vásquez Vargas, Médico de Medicina de Emergencias y Desastres, Servicio de Emergencias del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Secretario Nacional del Peruvian Life Support Trainers PLST y Coordinador General del Curso “Manejo Avanzado de la Vía Aérea” MAVE.

V. Desarrollo de las Preguntas y Recomendaciones Basadas en la Evidencia

a. Evaluación inicial

Es importante identificar a los pacientes con sospecha o diagnóstico de sepsis de manera precoz, pues esto impactará decisivamente en la mortalidad y en las morbilidades a corto y largo plazo. Para ello, es importante contar con un índice o herramienta diagnóstica.

Pregunta 1: ¿Cuál es el mejor índice para evaluación inicial de sepsis: qSOFA o SIRS?

Conceptos Previos

Históricamente, el diagnóstico y la confirmación de sepsis han tenido criterios cambiantes, como expondremos a continuación:

En 1991 el consenso Sepsis-1 (10) consideró a la sepsis como un síndrome inflamatorio de respuesta sistémica (SIRS) en presencia de infección, y propuso realizar el diagnóstico de sepsis cuando exista un foco infeccioso (probable o confirmado) y se cumplan con dos o más criterios del índice de SIRS:

Tabla: Criterios del índice de SIRS

Variable de SIRS	Puntaje
1. Temperatura: >38°C o <36°C	1
2. Frecuencia cardíaca > 90/min.	1
3. Frecuencia respiratoria >20/min ó PaCO ₂ <32 mmHg	1
4. Leucocitosis >12.000/mm ³ ó Leucocitos < 4.000/mm ³ o > 10% de células inmaduras	1

En 2001 el consenso Sepsis-2 (11) amplió la lista de criterios de SIRS, pero no se formuló una recomendación clara sobre el diagnóstico de sepsis.

En 2016 el consenso Sepsis-3 (1) recomienda definir sepsis como una disfunción orgánica amenazante de la vida, producto de una desregulación del huésped debido a una infección; y recomienda que esta disfunción orgánica sea medida usando el índice de evaluación secuencial de la falla orgánica (*Sequential Organ Failure Assessment: SOFA*). De esta manera, los pacientes con puntaje de SOFA ≥ 2 puntos o un cambio ≥ 2 puntos en el SOFA, que además tengan un foco infeccioso, serían reconocidos como pacientes con sepsis. El shock séptico fue definido como un subgrupo de sepsis que se caracteriza por tener mayor severidad y mortalidad; en ese sentido, los pacientes con sospecha o certeza de sepsis que persistan con PAM < 65 mmHg a pesar de una adecuada hidratación y tengan lactato sérico ≥ 2 mmol/L serían catalogados como pacientes en shock séptico.

Tabla: Criterios del índice de SOFA

Sistema	Puntaje				
	0	1	2	3	4
Respiración: PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	>400	<400	<300	<200	<100
Coagulación Plaquetas, x 10 ³	≥150	<150	<100	<50	<20
Hepático Bilirrubina, mg/dl	< 1.2	1.2 – 1.9	2 – 5.9	6 – 11.9	>12
Cardiovascular	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamina < 5 ó Dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina 5.1 – 15 ó Adrenalina ≤0.1 ó Noradrenalina ≤0.1	Dopamina >15 ó Adrenalina >0.1 o Noradrenalina >0.1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13 – 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Renal Creatinina Diuresis	1.2	1.2 – 1.9	2 – 3.4	3.5 – 4.9 <500 ml/d	>5 <200 ml/d

PAM: Presión arterial media

En un intento de elaborar un índice más sencillo y fácil de usar para identificar a los pacientes con infección (sospechada o confirmada) que tengan mayor riesgo de muerte o peor pronóstico, el consenso Sepsis-3 propuso además el uso del índice quick-SOFA (qSOFA). Este índice se considera positivo cuando se cumplan con al menos 2 de los siguientes criterios:

Tabla: Criterios del índice de qSOFA

Parámetro	Puntaje
1. Frecuencia Respiratoria ≥ 22/min	1
2. Alteración del Estado Mental	1
3. Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg	1

Justificación de la Pregunta

En los pacientes con sospecha o certeza de infección, se debe evaluar si existe la sospecha de sepsis, para lo cual se pueden usar diversos índices. Los índices más conocidos y usados en la actualidad son el qSOFA y el SIRS.

En la actualidad existe controversia sobre cuál de estos índices serían los mejores predictores de severidad en pacientes con infección (12, 13). Debido a que la sepsis es tan inespecífica en relación a la clínica, usualmente la evaluación de estos índices se ha realizado en estudios de cohorte en función a su predicción de mortalidad, que sería un indicador objetivo de que la

infección es lo suficientemente severa como para ameritar un manejo especial. Para ello, se consideraron los puntos de corte usualmente usados para SIRS (≥ 2 puntos) y para qSOFA (≥ 2 puntos).

Búsqueda de Revisiones Sistemáticas

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Ninguna de las guías seleccionadas realizó RS respecto a esta pregunta. Se encontraron dos RS publicadas como artículos científicos: Serafin (2017) (14) y Song (2018) (15). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS	Observaciones
Serafin (2017)	10	Hasta el 30 de junio 2017	10 observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad y especificidad para: <ul style="list-style-type: none"> ○ Diagnóstico de sepsis ○ Estancia hospitalaria y en UCI ○ Mortalidad intrahospitalaria 	-
Song (2018)	14	Hasta el 1 julio del 2017	24 observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad y especificidad para: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mortalidad intrahospitalaria ○ Disfunción aguda de órgano ○ Admisión a UCI 	-

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
1	Pacientes con sospecha o certeza de infección	qSOFA ≥ 2 puntos / SIRS ≥ 2 puntos	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad y especificidad para mortalidad, disfunción aguda de órgano, y admisión a unidad de cuidados intensivos (UCI)

Resumen de la evidencia:

Para la presente pregunta se plantearon 3 desenlaces críticos: mortalidad, disfunción aguda de órgano, y admisión a UCI.

- **Precisión diagnóstica para mortalidad Intrahospitalaria**

- Para este desenlace se contó con dos RS: Serafin (2017)(14) y Song (2018)(15). Los resultados fueron similares en dichas RS.
- Se decidió tomar como referencia la RS de Song (2018), debido a que fue la de mayor calidad, incluyó un mayor número de estudios y la que realizó la búsqueda más reciente.
- El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS de Song debido a que la búsqueda fue muy reciente.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de Song (2018) encontró 23 estudios observacionales (n=146 551), retrospectivos y prospectivos, la mortalidad en los estudios varió entre 2.8% y 33%. 20 estudios reportaron la capacidad discriminativa del qSOFA para predecir mortalidad y 11 estudios compararon la precisión de ambos índices para predecir mortalidad. Todos los estudios fueron realizados fuera de UCI.
 - Para muerte, qSOFA presentó una sensibilidad de 0.51 (IC 95% = 0.39 – 0.62), especificidad de 0.83 (IC 95% = 0.74 – 0.89), LR+ de 3.00 (IC 95% = 2.39 – 3.77), LR- de 0.60 (IC 95% = 0.50 – 0.70), DOR fue de 5.04 (IC 95% = 4.09 – 6.23), y área bajo la curva (ABC) de 0.74 (IC 95% = 0.70 – 0.78).
 - Para muerte, SIRS presentó una sensibilidad de 0.86 (IC 95% = 0.79 – 0.92), especificidad de 0.29 (IC 95% = 0.17 – 0.45), LR+ de 1.22 (IC 95% = 1.06 – 1.39), LR- de 0.46 (IC 95% = 0.39 – 0.56), DOR de 2.59 (IC 95% = 1.98 – 3.38), y ABC de 0.71 (IC 95% = 0.67 – 0.75).
 - No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre las ABC de ambos índices ($p = 0.816$).

- **Precisión diagnóstica para disfunción aguda de órgano**

- Para este desenlace se contó con una RS, la de Song (2018) (15).
- El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS de Song debido a que la búsqueda fue muy reciente.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de Song (2018) consiguió datos de 9 estudios observacionales para determinar la performance pronóstica del qSOFA, mientras que 4 estudios reportaron la performance para predecir disfunción de órgano en pacientes con SIRS. De los pacientes con disfunción de órgano, el 82.8% tuvo un índice de qSOFA positivo, mientras que el 36.2% tuvo un índice de SIRS positivo.
 - Para disfunción de órgano aguda, qSOFA presentó una sensibilidad de 0.47 (IC 95% = 0.28 – 0.66), especificidad de 0.93 (IC 95% = 0.88 – 0.97), LR+ de 7.13 (IC 95% = 4.42 – 11.49), LR- de 0.57 (IC 95% = 0.40 – 0.81) y DOR de 12.49 (IC 95% = 6.69 – 23.31).
 - Para disfunción aguda de órgano, SIRS presentó una sensibilidad de 0.83 (IC 95% = 0.71 – 0.91), especificidad de 0.49 (IC 95% = 0.29 – 0.69), LR+

de 1.64 (IC 95% = 1.19 – 2.26), LR- de 0.34 (IC 95% = 0.24 – 0.47) y DOR de 4.89 (IC 95% = 3.11 – 7.67).

- **Precisión diagnóstica para admisión a UCI**
 - Para este desenlace se contó con una RS, la de Song (2018)(15).
 - El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS de Song debido a que la búsqueda fue muy reciente.
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS de Song (2018) consiguió data de 10 estudios observacionales para predecir la admisión a UCI usando el qSOFA, mientras que para SIRS encontró sólo 3 estudios. De todos los pacientes admitidos a UCI, el 37% tuvo un índice de qSOFA positivo, mientras que el 24.3% tuvo un índice de SIRS positivo.
 - Para admisión a UCI, qSOFA presentó una sensibilidad de 0.53 (IC 95% = 0.52 – 0.54), especificidad de 0.75 (IC 95% = 0.75 – 0.76), LR+ de 2.24 (IC 95% = 1.91 – 2.77), LR- de 0.74 (IC 95% = 0.67 – 0.83), DOR de 3.16 (IC 95% = 2.42 – 4.11), y ABC de 0.63 (IC 95% = 0.62 – 0.64).
 - Para disfunción de órgano aguda, SIRS presentó una sensibilidad de 0.91 (IC 95% = 0.90 – 0.92), especificidad de 0.14 (IC 95% = 0.13 – 0.14), LR+ de 1.11 (IC 95% = 0.96 – 2.26), LR- de 0.34 (IC 95% = 0.39 – 0.95), DOR de 1.83 (IC 95% = 1.02 – 3.30), y ABC de 0.78 (IC 95% = 0.58 – 0.98)
 - No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre las ABC de ambos índices (p= 0.121).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En los pacientes con sospecha o certeza de infección:
 - El índice qSOFA tiene una baja sensibilidad, pero una alta especificidad para identificar los desenlaces evaluados en pacientes con sospecha o certeza de infección (calidad de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**).
 - El índice SIRS tiene una alta sensibilidad, pero una baja especificidad para identificar los desenlaces evaluados en pacientes con sospecha o certeza de infección (calidad de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**).
- **Conclusión:** En los pacientes con sospecha o certeza de infección, ambos índices evaluados (qSOFA y SIRS) son útiles para identificar a los pacientes con peor pronóstico (calidad de la evidencia: **muy Baja**).

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta son relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** Los pacientes/familiares no tendrían preferencias marcadas sobre el uso de un índice o el otro, aunque el índice de SIRS requiere una toma de sangre, lo cual podría causar alguna incomodidad.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que:

- **Índice qSOFA:** Los médicos especialistas preferirían usar este índice debido a su mayor rapidez, sencillez y facilidad; ya que sólo usa parámetros clínicos.
- **Índice SIRS:** La mayoría de médicos especialistas aceptarían usar este índice pues lo han venido aplicando por años, es conocido, rápido y también fácil de aplicar.
- **Conclusión:** Los médicos especialistas aceptarían con facilidad usar tanto el índice qSOFA como SIRS.

Factibilidad: El GEG-Local consideró que:

- **Índice qSOFA:** El uso de este índice sería factible, debido a que sólo se usan 3 variables y todas ellas son clínicas.
- **Índice SIRS:** La aplicación de este índice podría ser menos factible debido a que requiere de exámenes de laboratorio, que a pesar de ser exámenes básicos podrían no estar siempre disponibles en zonas donde no existan los recursos básicos.
- **Conclusión:** La realización de ambos índices resulta factible.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que:

- El índice SIRS requiere de exámenes de laboratorio. Sin embargo, cabe destacar que los exámenes de laboratorio para aplicar el SIRS generalmente siempre se solicitan dentro de la evaluación inicial de un paciente con sospecha de sepsis, por lo cual difícilmente esto significaría un aumento de los costos.
- **Conclusión:** Los índices de qSOFA y de SIRS tendrían costos semejantes para la evaluación inicial de los pacientes con sospecha o certeza de sepsis.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que ambos índices (qSOFA y SIRS) pueden ser útiles para identificar a pacientes con mayor riesgo de muerte. Pero debido a la mayor capacidad discriminatoria del qSOFA, la rapidez de su uso y factibilidad global, se decidió primero usar el índice qSOFA para identificar a los pacientes sospecha o certeza de infección con mayor riesgo de muerte o peor pronóstico; y en segundo lugar usar el índice SIRS, si es que el puntaje de qSOFA fuera < 2 puntos. Si el paciente con sospecha o certeza de infección obtiene un puntaje ≥ 2 con el índice SIRS, será catalogado como paciente con alto riesgo de muerte o peor pronóstico. Por todo ellos el GEG-Local decidió dar una **recomendación a favor** para usar ambos índices, pero usando primero el índice qSOFA y si el puntaje fuera < 2 , se usará el índice SIRS.
- **Fuerza de la recomendación:** Si bien ambos índices serían aceptados por pacientes y médicos y serían factibles y aplicables sin un mayor gasto de recursos, la calidad de la evidencia fue muy baja, por lo que se decidió asignarle una **fuerza débil** a esta recomendación.

Justificación de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local consideró que, en los pacientes con sospecha o certeza de infección, el tener un índice qSOFA ≥ 2 y/o SIRS ≥ 2 permite identificar a los que tienen alto riesgo de muerte, por lo cual requieren ser catalogados como sospecha de sepsis, y se debe iniciar precozmente un manejo especial. Por ello, el GEG-Local decidió formular un punto de

BPC para **establecer sospecha de sepsis e iniciar manejo protocolizado de sepsis en pacientes con sospecha o certeza de infección y con puntaje qSOFA ≥ 2 y/o SIRS ≥ 2 .**

2. El GEG-Local consideró que los pacientes con sospecha o certeza de infección y con índice de qSOFA < 2 puntos y SIRS < 2 puntos, en los que persista la sospecha clínica de sepsis, el clínico puede evaluar factores de riesgo para desarrollar sepsis, que serían de ayuda para establecer la sospecha de sepsis. Para ello, se consideró la lista de factores de riesgo que propone la guía NICE (2016), con modificaciones en lo que respecta al manejo sólo en pacientes adultos, gestantes y personas institucionalizadas. El GEG-Local consideró adecuado establecer un punto de BPC para que **en estos casos se pueda establecer la sospecha de sepsis si el paciente tiene 1 o más factores de riesgo para desarrollar sepsis; y por consiguiente iniciar también el manejo protocolizado de sepsis**

Tabla: Factores de riesgo para desarrollar sepsis (adaptada de NICE - 2016)

1. Personas mayores de 75 años o personas muy frágiles (con baja resistencia al esfuerzo, baja actividad física, lentitud, debilidad, o pérdida de peso)
2. Personas con problemas de sistema inmune debido a enfermedades o drogas, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> • Personas que están siendo tratadas de cáncer con quimioterapia • Personas con disfunción inmune (por ejemplo: personas con diabetes, personas esplenectomizadas, personas con neoplasias hematológicas, personas con infección por VIH o personas con infecciones a repetición) • Personas que toman corticoides por largo plazo • Personas que toman fármacos inmunosupresores para tratar trastornos no malignos (por ejemplo: enfermedades reumatológicas o luego de trasplante de órganos)
3. Personas que han sido sometidos a cirugía u otros procedimientos invasivos en las últimas 6 semanas
4. Personas con cualquier daño de la integridad de la piel (por ejemplo, cortes, quemaduras, ampollas, infecciones de la piel, administración de sustancias por vía intramuscular o endovenosa)
5. Personas que abusan de drogas por vía intravenosa
6. Personas que usan catéteres de manera permanente
7. Personas institucionalizadas
8. Gestantes que terminaron su embarazo o tuvieron un aborto en las últimas 6 semanas; y además tuvieran algún otro factor de riesgo para desarrollar sepsis

3. El GEG-Local consideró que los pacientes con sospecha o certeza de infección que tengan índice de qSOFA < 2 puntos y SIRS < 2 puntos, en los que el médico no tenga la sospecha clínica de sepsis, se deberá tener en cuenta que la presentación clínica de sepsis puede ser inespecífica al inicio en ciertos grupos de pacientes, por lo cual se decidió emitir un punto de BPC a favor de monitorizar la condición clínica de estos pacientes y re-evaluar para sepsis si está clínicamente indicado.
4. El GEG-Local consideró importante emitir un punto de BPC que resalte que la clínica y el foco infeccioso puede ser inespecífico en sepsis, por lo cual el no encontrar el foco de infección no debe descartar sepsis.

5. El GEG-Local consideró oportuno emitir un punto de BPC sobre la realización de una serie de exámenes auxiliares a los pacientes con sospecha o certeza de sepsis; los cuales serían de utilidad para la evaluación inicial, establecer la sospecha o diagnóstico de sepsis, identificar al agente causal, identificar el foco infeccioso y estratificar a los pacientes con mayor mortalidad y peor pronóstico.
6. El GEG-Local consideró oportuno adoptar la sugerencia del consenso internacional de Sepsis-3 (1) de catalogar como pacientes con diagnóstico de sepsis a aquellos pacientes con sospecha o certeza de infección que tengan un índice de SOFA ≥ 2 puntos o un cambio ≥ 2 puntos del SOFA basal.

Comentario: El GEG-Local consideró que nuestro país cuenta con áreas geográficas con diferentes niveles de altitud, y que los niveles de PaO₂ en personas que viven en zonas por encima de los 1500msnm no son los mismos que a nivel del mar. Sin embargo, debido a que no se cuenta con evidencia actual de que los índices usados para la evaluación inicial (qSOFA y SIRS) puedan ser aplicados en zonas de altura, ni de cómo debería realizarse su corrección en la evaluación de pacientes por encima de los 1500msnm, no se emitió ninguna recomendación ni punto de BPC al respecto.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

1. Durante la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de infección, sugerimos usar el índice qSOFA (con punto de corte ≥ 2 puntos) para identificar a los pacientes con mayor riesgo de muerte y peor pronóstico. **(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia: muy baja).**
2. En aquellos pacientes con sospecha de infección que obtengan un índice de qSOFA < 2 puntos, sugerimos utilizar el índice SIRS (con punto de corte ≥ 2 puntos) para identificar a los pacientes con mayor riesgo de muerte y peor pronóstico. **(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia: muy baja).**

Puntos de buena práctica clínica:

1. En pacientes con sospecha de infección y puntaje qSOFA ≥ 2 o SIRS ≥ 2 , establecer la sospecha de sepsis e iniciar manejo protocolizado de sepsis.
2. En pacientes con puntajes < 2 en qSOFA y < 2 en SIRS, en los que el médico tratante aún mantenga una sospecha clínica de sepsis, evaluar factores de riesgo para sepsis. Si el paciente presenta uno o más factores de riesgo para sepsis, establecer la sospecha de sepsis e iniciar manejo protocolizado de sepsis.
3. En pacientes con sospecha o certeza de infección que tengan puntajes < 2 en qSOFA y < 2 en SIRS, en los que el médico tratante no mantenga una sospecha clínica de sepsis, re-evaluar para sepsis cuando esté clínicamente indicado.
4. Tener en cuenta que los pacientes con sepsis pueden presentar manifestaciones clínicas inespecíficas y pueden no tener un foco infeccioso aparente.
5. En pacientes con sospecha de sepsis, solicitar los siguientes exámenes según disponibilidad:
 - Gases arteriales y electrolitos
 - Glucosa
 - Lactato
 - Hemocultivos y cultivos de otros focos según indicación clínica
 - Hemograma completo
 - Urea y creatinina
 - Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa)
 - Bilirrubina total y fraccionada
 - Examen completo de orina
 - Radiografía de tórax
6. En pacientes con sospecha de infección, que presenten un puntaje ≥ 2 en el índice SOFA o un aumento de ≥ 2 puntos de su puntaje basal en el índice SOFA, se establecerá el diagnóstico de sepsis.

b. Manejo Inicial

Pregunta 2: En pacientes con sospecha o certeza de sepsis, ¿cuál es el momento más clínicamente beneficioso para iniciar la terapia antibiótica empírica endovenosa?

Conceptos previos

Se denomina antibióticos a todo fármaco que es capaz de eliminar o inhibir el crecimiento de los microorganismos sensibles a ese fármaco. Su actividad dependerá de la farmacocinética, farmacodinamia, y resistencia bacteriana. Se denomina terapia antibiótica empírica a la elección y administración de antibióticos cuando no se conoce al agente causal, pero se presume por criterio clínico cuál podría ser (16).

La sepsis y el shock séptico son entidades clínicas causadas por un agente microbiano, el cual produce tanto la respuesta inmune desregulada como el daño orgánico propios de la sepsis. Por lo tanto, al combatir al agente microbiano restablecería la homeostasis del paciente, mejoraría la perfusión tisular y se revertiría el daño orgánico. Por ello, los antibióticos son el pilar del tratamiento para combatir al agente microbiano. Los modelos teóricos de sepsis indican que es imperativo el inicio de los antibióticos en pacientes con sepsis.

Justificación de la pregunta

Una vez que los pacientes han sido catalogados con sospecha o certeza de sepsis se iniciará el manejo de la patología en mención, dentro del cual la administración del antibiótico es uno de los pilares fundamentales del tratamiento.

Sin embargo, existen diferencias en la práctica clínica en relación a cuál es el momento más adecuado para la administración del antibiótico en sepsis; algunos médicos administran los antibióticos dentro de la primera hora de la sospecha o confirmación de la sepsis, mientras que otros médicos lo administran horas después del reconocimiento de la sepsis.

Búsqueda de revisiones sistemáticas

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró que la guía NICE (2016) (17) realizó una RS sobre esta pregunta. Además, se encontraron dos RS publicadas como artículos científicos: Sterling (2015) (18) y Johnston (2016) (19). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS	Observaciones
RS de la Guía NICE (2016)	5	Octubre 2015	8 observacionales	• Mortalidad	-
Sterling (2015)	8	Diciembre 2014	8 observacionales	• Mortalidad	-
Johnston (2017)	11	Febrero 2016	10 observacionales y 1 ECA	• Mortalidad Intrahospitalaria	-

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
1	Pacientes con sepsis o shock séptico	Administración de la terapia antibiótica antes de la primera hora / Administración de la terapia antibiótica luego de la primera hora	Mortalidad

Resumen de la evidencia:

Para la presente pregunta se planteó 1 desenlace crítico: muerte.

• **Muerte:**

- Para este desenlace se contó con tres RS: de la guía NICE (2016) (17) , Sterling (2015) y de Johnston (2017). Los resultados fueron similares en dichas RS.
- Se decidió elegir como referencia la RS de Johnston (2017), debido a que fue la de mayor calidad, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios.
- El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS de Johnston (2017) debido a que su búsqueda fue reciente (febrero 2016).
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de Johnston (2017) encontró 11 estudios, pero sólo pudo realizar el MA de 10 estudios (9 cohortes y 1 ECA), debido a que ellos fueron los que compararon la administración de la terapia antibiótica antes de la primera hora vs luego de la primera hora (n = 21874). Se encontró que el odds de mortalidad de los pacientes con sepsis o shock séptico que recibieron el antibiótico antes de la primera hora de reconocida la sepsis fue 33% menor que el odds de mortalidad de los pacientes con

sepsis o shock séptico que recibieron el antibiótico luego de la primera hora de reconocida la sepsis (OR = 0.67, IC 95% = 0.59 a 0.75).

- El GEG-Local consideró importante mencionar que el MA de Sterling (2015) evaluó además si la mortalidad aumentaba por cada hora que demoraba la administración del antibiótico; este análisis se realizó con 4 estudios observacionales que evaluaron la mortalidad en función del tiempo de administración de la terapia antibiótica; encontrando que la mortalidad aumentaba por cada hora de demora en la administración del antibiótico:
 - **Mortalidad:** Teniendo como referencia haber recibido el antibiótico antes de la primera hora, la posibilidad de muerte fue incrementándose por cada hora en que se demoró la administración del antibiótico, en el grupo que recibió el antibiótico entre 1 y 2 horas (OR = 1.21, IC 95% = 0.84 a 1.72), entre 2 y 3 horas (OR = 1.42, IC 95% = 0.76 a 2.67), entre 3 y 4 horas (OR = 1.53, IC 95% = 0.72 a 3.28), entre 4 y 5 horas (OR = 1.90, IC 95% = 0.72 a 5.01), y después de las 5 horas la posibilidad de muerte fue mucho mayor (OR = 2.47, IC 95% = 0.46 a 13.36).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- Administrar la terapia antibiótica antes de la primera hora en comparación con administrarla luego de la primera hora de la sospecha de sepsis o shock séptico, resultó en:
 - Menor mortalidad (calidad de la evidencia: **moderada** ver **Anexo N° 4**)
 - Los efectos adversos de administrar antibiótico no han sido evaluados en los estudios, pero teniendo en cuenta que es el mismo antibiótico que se administrará ya sea antes o después de la primera hora los efectos adversos serían similares independientemente del tiempo de su administración.
- **Conclusión:** Administrar la terapia antibiótica antes de la primera hora es más beneficioso que administrarlo luego de la primera hora de la sospecha de sepsis o shock séptico (calidad de la evidencia: **moderada**)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG-Local consideró que el desenlace priorizado para esta pregunta sería relevante para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG-Local consideró que los pacientes/familiares no tendrían preferencias marcadas sobre el tiempo de administración de los antibióticos.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que los médicos especialistas suelen administrar los antibióticos de manera precoz, y probablemente estarían de acuerdo con iniciar la terapia antibiótica antes de la primera hora.

Factibilidad: El GEG-Local consideró que la administración de la terapia antibiótica antes de la primera hora de la sospecha de sepsis o shock séptico sería factible debido los establecimientos de salud cuenta con antibióticos en farmacia, los cuales podrían estar disponibles de manera oportuna; además no requeriría de programas de entrenamiento especiales para los médicos.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que administrar la terapia antibiótica antes de la primera hora de la sospecha de sepsis o shock séptico no tendría un mayor consumo de recursos

que administrar la terapia antibiótica luego de la primera hora. Sin embargo, probablemente se podrían evitar gastos innecesarios indirectos debido a un aumento de la mortalidad y comorbilidades secundarias por el retraso del inicio de la terapia antibiótica.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local, considerando que administrar la terapia antibiótica antes de la primera hora de la sospecha de sepsis se asocia con menor mortalidad, decidió formular una recomendación **a favor de administrar la terapia antibiótica antes de la primera hora de la sospecha de sepsis.**
- **Fuerza de la recomendación:** A pesar de que la calidad de la evidencia fue moderada el GEG-Local consideró que administrar la terapia antibiótica antes de la primera hora disminuye la mortalidad casi sin daño alguno, sería preferido por los pacientes y médicos, y además no demandaría mayor uso de recursos, por tal motivo se decidió realizar una recomendación **fuerte** al respecto.

Justificación de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local consideró que en los pacientes con sospecha de sepsis es ideal la toma de hemocultivos y cultivos de otros focos para poder identificar al agente microbiano causal; sin embargo, si no hubiese los insumos necesarios en ese momento, el beneficio de esperar la toma de los cultivos para poder identificar al agente microbiano causal no supera el riesgo que tendría el paciente si hubiese una demora en la administración de la terapia antibiótica, pues perder ese tiempo aumentaría la mortalidad y las complicaciones. Por lo cual se decidió establecer un punto de BPC mencionando que la realización de los hemocultivos y cultivos de otros focos infecciosos probables no debe retrasar el inicio de la terapia antibiótica.
2. El GEG-Local consideró importante establecer un punto de BPC sobre la elección del o de los antibióticos, que debería dirigirse a cubrir a los agentes microbianos más probables causantes de la sepsis, teniendo en cuenta los factores de riesgo de resistencia bacteriana. Esta selección sería determinada empíricamente basado en el foco más probable de infección, probabilidad de resistencia bacteriana y según el criterio clínico. Este punto también es recogido por la guía SSC (2016) (20)

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

<p>Recomendación:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En pacientes con sospecha o certeza de sepsis, recomendamos iniciar la terapia antibiótica endovenosa antes de la primera hora de establecida la sospecha. (Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia: moderada) <p>Puntos de buena práctica clínica:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Deberá realizarse al menos dos hemocultivos y cultivos de otros focos infecciosos probables. Sin embargo, esto no debe retrasar el inicio de la terapia antibiótica. 2. La terapia antibiótica empírica administrada deberá cubrir a los agentes microbianos más probables causantes de la sepsis; esto en función al foco probable de infección, probabilidad de resistencia bacteriana y el criterio clínico.

Pregunta 3: En pacientes con sospecha o certeza de sepsis o shock séptico, ¿cuál es el mejor fluido para la resucitación inicial?

Conceptos previos

La fluidoterapia es la administración endovenosa de líquidos y electrolitos con el objetivo de restablecer la volemia y mantener la homeostasis del agua corporal y los electrolitos.

En la actualidad existen varios tipos de fluidos endovenosos utilizados en medicina, que en general se dividen en 2 grandes grupos:

- **Cristaloides:** Son soluciones que contienen agua, electrolitos y/o azúcares que permiten expandir el volumen intravascular, mantener la homeostasis hidroelectrolítica y en caso de contener azúcares aportan calorías. Existen varios tipos de cristaloides:
 - Solución salina normal (cloruro de Sodio al 0.9%)
 - Soluciones salinas balanceadas: (lactato de Ringer, Plasmalyte) que se caracterizan por tener la cantidad de cloro fisiológica.
- **Coloides:** Son fluidos que tienen partículas en suspensión de alto peso molecular, por lo que aumentan la osmolaridad plasmática, lo cual permite expandir el espacio intravascular. Existen varios tipos de coloides, entre los cuales tenemos:
 - Dextranos: Son polisacáridos de síntesis bacteriana a partir del *Leuconostoc mesenteroides*
 - Hidroxietil Starch (HES): En español Almidón de Hidroxietil 6% de bajo peso molecular, es un almidón sintético a partir de la amilopectina.
 - Gelatinas: Son soluciones de polipéptidos. Existen varios tipos de gelatinas en el mercado, la Gelatina modificada través de puentes de urea es la más usada, conocida como Poligelina.
 - Albumina Humana: que es una albumina obtenida del plasma humano. Se comercializa al 20%, 5% y 4%.

Tabla: Tipos y Composición de coloides y cristaloides. (21)

Nombre del Fluido	Coloides					Cristaloides		
	HES 6%	Gelatina modificada (Gelofusina)	Gelatina-urea 3.5% (Poligelina)	Albumina 4%	Albumina 20%	Solución salina 0.9%	Lactato de Ringer	Solución Balanceada (Plasmalyte)
Origen del Coloide	Starch de la papa	Gelatina bovina	Gelatina Bovina	Humana	Humana			
Osmolaridad (mOsm/L)	308	274	301	250	310	308	280.6	294
Sodio (mmol/L)	154	154	145	148		154	131	140
Potasio (mmol/L)			5.1				5.4	5
Cloro (mmol/L)	154	120	145	128		154	111	98
Calcio (mmol/L)			6.25				2	
Magnesio (mmol/L)								3
Lactato (mmol/L)							29	
Gluconato (mmol/L)								23
Bicarbonato (mmol/L)								
Acetato (mmol/L)								27
Duración de la expansión de volumen (horas)	8 – 36	2 – 6	2 – 6	12 - 24	12 - 24	1 - 4	1 - 4	1 - 4
Vida media plasmática (horas)	50	2 - 9	2 - 9	16 - 24	16 - 24	0.5	0.5	0.5

Los fluidos endovenosos pueden mejorar la perfusión microvascular, aumentando los capilares perfundidos y disminuyendo la heterogeneidad de perfusión. El efecto beneficioso en la microcirculación es evidente en la fase precoz de la fluidoterapia. Los fluidos además disminuyen la viscosidad, disminuyen la adhesión, el rodamiento de leucocitos y disminuye las sustancias vasoactivas endógenas.

Justificación de la pregunta

Apenas se tenga la sospecha que el paciente tenga sepsis o shock séptico debería iniciarse la fluidoterapia.

Existen diferentes tipos de fluidos con diferentes composiciones y propiedades expansoras intravasculares, y existen estudios que plantean el uso de uno u otro fluido, por ello existe controversia sobre cuál es el fluido ideal para pacientes con sepsis.

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Esta pregunta clínica tuvo tres preguntas PICO, por lo cual la evidencia se presentará para cada pregunta:

- **Albumina versus Solución Salina Normal:** Se encontró cuatro revisiones sistemáticas: Xu (2015) (22), Jiang (2014) (23), Patel (2014) (24), y Rochweg (2014) (25)
- **Gelatinas versus Cristaloides:** Sólo se encontró una RS con metaanálisis en red que realizó una comparación indirecta entre ambos fluidos: Rochweg (2014) (25)
- **Solución Salina normal vs cristaloides balanceados:** Sólo se encontró una RS con metaanálisis en red que realizó una comparación indirecta entre ambos fluidos: Rochweg (2014) (25)

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS	Observaciones
Albumina versus Solución Salina Normal					
Xu (2015)	13	marzo 2014	5 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad 28 días • Mortalidad 90 días 	-
Jiang (2014)	12	marzo 2014	13 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad 28 días • Mortalidad 90 días 	-
Patel (2014)	11	Diciembre 2013	19 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad 28 días • Mortalidad 90 días 	Incluye estudios de muy baja calidad
Rochweg (2014)	12	Marzo 2014	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad 28 días • Mortalidad 90 días 	-
Gelatinas versus Cristaloides					
Rochweg (2014)	12	Marzo 2014	Comparación indirecta	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad 	-
Solución Salina normal vs cristaloides balanceados					
Rochweg (2014)	12	Marzo 2014	Comparación indirecta	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad 	-

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
1	Pacientes con sospecha de sepsis o shock séptico	Albúmina / solución salina normal	Mortalidad
2	Pacientes con sepsis o shock séptico	Gelatinas / Cristaloides	Mortalidad
3	Pacientes con sepsis o shock séptico	Solución Salina Normal / Cristaloides Balanceados	Mortalidad

Resumen de la evidencia:

Pregunta 3.1. Albumina versus Solución Salina Normal

Para la presente pregunta se planteó el desenlace crítico: mortalidad.

- Mortalidad:
 - Para este desenlace se contó con 4 RS: Xu (2015) (22), Jiang (2014) (23), Patel (2014) (24), y Rochweg (2014). Los resultados de mortalidad fueron similares en dichas RS.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Xu (2015), debido a que fue la de mayor calidad, la que realizó su búsqueda más reciente, y fue una de las que incluyó el mayor número de estudios.
 - Resumen de la evidencia:
 - **Mortalidad a los 28 días:** La RS de Xu (2015) realizó un metaanálisis para mortalidad en pacientes con sepsis, resumió 5 ECA (n = 3664), y encontró que la mortalidad a los 28 días fue similar en los pacientes del grupo albúmina (504/1576 = 32.0%) en comparación con los pacientes del grupo cristaloides (676/2088 = 32.4%) (RR: 0.93, IC95%: 0.80 - 1.08).
 - **Mortalidad a los 90 días:** La RS de Xu (2015) realizó un metaanálisis para mortalidad en pacientes con sepsis, resumió 5 ECA (n = 3650), y encontró que la mortalidad a los 90 días fue similar en los pacientes del grupo albúmina (587/1569 = 32.2%) en comparación con los pacientes del grupo cristaloides (817/2081 = 39.2%) (RR: 0.88, IC95%: 0.76 - 1.01).

Pregunta 3.2. Gelatinas versus Cristaloides

Para la presente pregunta se planteó el desenlace crítico: mortalidad.

- Mortalidad:
 - Para evaluar este desenlace se contó sólo con una RS con metaanálisis en red que comparó la mortalidad de manera indirecta entre el uso las gelatinas y solución salina normal en pacientes con sepsis o shock séptico: el metaanálisis en red de Rochweg (2014) (25). Esta RS no encontró y por tanto no incluyó estudios que hayan realizado esta comparación.
 - Debido a que esta RS no incluyó estudios que hayan realizado una comparación directa, el GEG-Local decidió actualizar esta RS, y realizar una búsqueda de ECA publicados a partir de la fecha de búsqueda de esta RS, pero no se hallaron ECA que comparen dichos fluidos de manera directa.
 - Por tal motivo se analizó la RS con metaanálisis en red de Rochweg (2014)(25)
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS con metaanálisis en red de Rochweg (2014) evaluó la mortalidad en pacientes con sepsis o shock séptico, resumió 14 ECA (n = 18 916), y encontró a través de una comparación indirecta que la mortalidad fue similar para las gelatinas y la solución salina en pacientes con sepsis o shock séptico (OR: 1.04, IC 95%: 0.46 - 2.32).

Pregunta 3.3. Solución Salina normal vs cristaloides balanceados

Para la presente pregunta se planteó el desenlace crítico: mortalidad.

- **Mortalidad:**
 - Para evaluar este desenlace se contó sólo con una RS con metaanálisis en red que comparó de manera indirecta los cristaloides balanceados y la solución salina normal: el metaanálisis en red de Rochweg (2014)(25). Esta RS no encontró y por tanto no incluyó estudios que hayan realizado esta comparación.
 - Debido a que esta RS no incluyó estudios que hayan realizado una comparación directa, el GEG-Local decidió actualizar esta RS, y realizar una búsqueda de ECA publicados a partir de la fecha de búsqueda de esta RS, pero no se hallaron ECA que comparen dichos fluidos.
 - Por tal motivo se analizó la RS con metaanálisis en red de Rochweg (2014)(25)
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS con metaanálisis en red de Rochweg (2014) evaluó la mortalidad en pacientes con sepsis o shock séptico, resumió 14 ECA (n = 18 916), y encontró a través de una comparación indirecta que la mortalidad fue similar con los cristaloides balanceados y la solución salina normal (OR: 0.78, IC 95%: 0.58 – 1.05).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- **Beneficios:**
 - **Mortalidad a los 28 días:** similar entre albumina y solución salina normal en pacientes con sepsis (calidad de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**).
 - **Mortalidad a los 90 días:** similar entre albumina y solución salina normal en pacientes con sepsis (calidad de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**).
 - **Mortalidad a los 90 días:** similar entre la albumina y la solución salina normal en pacientes con sepsis (calidad de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**).
 - **Mortalidad general:** similar entre las gelatinas y cristaloides (calidad de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**).
 - **Mortalidad general:** similar entre cristaloides balanceados y solución salina normal (calidad de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**).
- **Daños:** En los estudios no se evaluaron los efectos adversos de las intervenciones en pacientes con sepsis o shock séptico.
- **Conclusión:** Los diferentes fluidos evaluados (salina normal, cristaloides balanceados, gelatinas o albumina) tienen beneficios semejantes en relación a mortalidad en los pacientes con sepsis o shock séptico (calidad de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**).

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG-Local consideró que el desenlace priorizado para esta pregunta sería relevante para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG-Local consideró que los pacientes/familiares no tendrían preferencias marcadas sobre alguno de los fluidos evaluados.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que:

- **Solución salina normal:** los médicos especialistas aceptarían administrar solución salina normal, debido a que es el fluido que más han usado en sepsis, fácil de conseguir y la eficacia es semejante al resto de fluidos en términos de mortalidad.

- **Cristaloides balanceados, gelatinas, y albúmina humana:** los médicos especialistas podrían tener reparos en administrar estos fluidos, debido a que: pueden no tener experiencia clínica con su uso debido a que son poco usados y difíciles de conseguir.
- **Conclusión:** Los médicos especialistas aceptarían con mayor facilidad administrar solución salina normal que el resto de fluidos porque tienen bastante experiencia con este fluido en sepsis.

Factibilidad: El GEG-Local consideró que:

- **Solución salina normal:** El uso de este fluido sería factible, fácil de conseguir y no requeriría de programas de entrenamiento para los médicos especialistas.
- **Cristaloides balanceados, gelatinas, y albúmina humana:** El uso de estos fluidos sería menos factible debido a que no se tiene a disposición en todos los establecimientos, y a que se requeriría de talleres para conocer el producto y composición.
- **Conclusión:** El GEG-Local consideró que sería mucho más factible administrar solución salina normal en pacientes con sepsis o shock séptico debido a que es fácil de conseguir y no requeriría programas de educación para su uso en sepsis

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que:

- La solución salina normal es mucho menos costosa que cualquier otro tipo de fluido, además no se necesitaría personal capacitado para la administración del mismo.
- **Conclusión:** Administrar solución salina normal en pacientes con sospecha de sepsis o shock séptico significa un ahorro de costos en comparación con administrar cualquier otro tipo de fluido

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que administrar solución salina normal en los pacientes con sospecha de sepsis o shock séptico respecto a otras soluciones presenta similar mortalidad, es más factible de conseguir, se tiene una amplia experiencia en su uso y es menos costoso; se decidió formular una recomendación **a favor de administrar solución salina normal en los pacientes con sospecha de sepsis o shock séptico.**
- **Fuerza de la recomendación:** A pesar de que la calidad de la evidencia fue muy baja, el GEG-Local consideró que debido a que la solución salina normal tiene un costo mucho menor que el resto de fluidos, y no se ha demostrado que los otros fluidos muestren un claro beneficio en la mortalidad, es necesario realizar una recomendación **fuerte** al respecto.

Justificación de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local consideró necesario que se realice un reto con cristaloides a una dosis máxima de 30 ml/Kg dentro de las primeras 3 horas del manejo de pacientes con hipoperfusión inducida por sepsis o shock séptico según los protocolos de reanimación que han sido estudiados en los diversos ensayos clínicos de sepsis, y sugeridos por la guía SSC (2016). El volumen administrado para la resucitación inicial deberá estar en concordancia con las comorbilidades pre-existentes del paciente. La necesidad de usar un reto se sustenta en que durante la sepsis existe hipoperfusión tisular, por lo que una rápida y correcta fluidoterapia podría restaurar la volemia y mejorar la perfusión microvascular.

2. Luego de la resucitación inicial, el volumen de fluido adicional será determinado de forma individualizada y se sustentará en el estado hemodinámico de cada paciente teniendo en cuenta para esto el monitoreo constante de: funciones vitales, diuresis, saturación de oxígeno, examen clínico, medio interno y monitoreo no invasivo o invasivo según disponibilidad.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

1. En pacientes con sospecha o certeza de sepsis o shock séptico, recomendamos usar solución salina normal para la resucitación inicial y la reposición del volumen intravascular. **(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia: muy baja)**

Puntos de buena práctica clínica:

1. En la resucitación inicial de los pacientes con sospecha de sepsis, realizar un reto de fluidos con solución salina normal de manera inmediata, a una dosis máxima de 30 ml/kg, dentro de las primeras 3 horas de iniciado el manejo. Para dicha resucitación, se tomará en cuenta las condiciones clínicas pre-existentes en el paciente.
2. Luego de la resucitación inicial, el requerimiento de fluidos adicional deberá ser guiado en función a: funciones vitales, diuresis, saturación de oxígeno, examen clínico, medio interno y monitoreo hemodinámico no invasivo e invasivo; según disponibilidad y criterio clínico.

Pregunta 4: En pacientes con sospecha o certeza de sepsis, ¿es útil el lactato sérico para identificar peor pronóstico de sepsis?

Conceptos previos

Lactato sérico: El lactato es el producto del metabolismo anaerobio en el cual el piruvato, proveniente de la glucólisis, no ingresa al ciclo de Krebs como normalmente ocurre en condiciones aeróbicas, sino que en su lugar pasa a convertirse en ácido láctico a través de la enzima lactato deshidrogenasa. Monitorizar el lactato es una forma de evaluar el metabolismo anaerobio, el cual esta incrementado en estados de estrés como hipoxia, infección y sepsis (26, 27).

Justificación de la pregunta

Los pacientes con sospecha de sepsis al recibir un manejo crítico en las primeras horas necesitan un seguimiento continuo, como también necesitan evaluar el pronóstico y clasificarlos en pacientes con menor o mayor riesgo de mortalidad, para de esta forma poder realizar un manejo más intensivo a aquellos en los que se requiera. Uno de los indicadores más usados para evaluar pronóstico en pacientes con sepsis es el lactato sérico. Sin embargo, no está claro si sus valores séricos se relacionan con la mortalidad y si existe un punto de corte específico que pueda predecir mejor el pronóstico de estos pacientes.

Búsqueda de RS

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró una RS que respondió esta pregunta: la RS de la guía de NICE (2016) (17) . A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS	Observaciones
RS de NICE (2016)	5	Octubre 2015	16 observacionales	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidad y Especificidad para mortalidad 	-

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
1	Pacientes con sepsis o shock séptico	Valor de lactato sérico	Sensibilidad y especificidad para mortalidad

Resumen de la evidencia:

Se decidió usar la RS de NICE, por ser la única disponible y ser reciente, y pertenecer a una institución de prestigio en la elaboración de RS para GPC. Si bien obtuvo un puntaje de 5 en el AMSTAR 2, se consideró que esto fue debido al formato que tiene esta GPC, y no a una inadecuada calidad de la RS. La RS de NICE incluyó 16 estudios en adultos, que evaluaron sensibilidad y especificidad de lactato para mortalidad, desarrollo de shock séptico y admisión en la unidad de cuidados intensivos (UCI). No se pudo realizar un metaanálisis debido a la heterogeneidad de los estudios, los estudios se resumen en las siguientes tablas:

Estudios donde el lactato inicial promedio en cada estudio fue > 4 mmol/L y se evaluó mortalidad

Perfil de precisión diagnóstica para lactato inicial y mortalidad por todas las causas				
Estudios	n	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Umbral >4 mmol/l y mortalidad hospitalaria				
Femling 2014	N=378	0.54 (0.46-0.63)	0.52 (0.46-0.5)	Muy baja
Puskarich 2013	N=187	0.64	0.47	
Umbral >5 mmol/l y mortalidad a los 28 días				
Kim 2013	N=65	0.44 (0.21-0.69)	0.81 (0.67-0.91)	Muy baja
Umbral >5.4 mmol/l y mortalidad a los 28 días				
Marty 2013	N=94	0.77 (0.63-0.87)	0.55 (0.39-0.70)	Muy baja

Estudios donde el lactato inicial promedio en cada estudio fue de 2 a 4 mmol/L y se evaluó mortalidad

Perfil de precisión diagnóstica para lactato inicial y mortalidad por todas las causas				
Estudios	n	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Umbral >2.01 mmol/l y mortalidad a los 30 días				
Walker 2013	n=78	0.96	0.08	Muy baja
Umbral >2.3 mmol/l y mortalidad a los 28 días				
Wacharasint 2012	n=665	0.6	0.55	Muy baja
Umbral >2.4 mmol/l y mortalidad a los 30 días				
Walker 2013	n=78	0.88	0.13	Muy baja
Umbral >2.5 mmol/l y mortalidad a los 28 días				
Jansen 2009A	n=394	0.44 (0.28-0.60)	0.57 (0.46-0.67)	Muy baja
Umbral >2.95 mmol/l y mortalidad a los 30 días				
Walker 2013	n=78	0.8	0.18	Muy baja
Umbral >3.1 mmol/l y mortalidad e UCI				

Perfil de precisión diagnóstica para lactato inicial y mortalidad por todas las causas				
Estudios	n	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Lorente 2009	n=192	0.55	0.75	Muy baja
Umbral >3.5 mmol/l y mortalidad a los 28 días				
Phua 2008	n=77	0.53	0.71	Muy baja
Umbral >3.55 mmol/l y mortalidad a los 30 días				
Walker 2013	n=78	0.76	0.37	Muy baja
Umbral >4.0 mmol/l y mortalidad a los 28 días				
Vorwerk 2009	n=307	0.49 (0.35-0.63)	0.74 (0.65-0.82)	Muy baja
Trzeciak 2007	n=1177	0.19 (0.15-0.23)	0.93 (0.91-0.94)	
Caterino 2009	n=935	0.29 (0.17-0.42)	0.95 (0.94-0.97)	
Cassery 2015	n=19945	0.41 (0.40-0.42)	0.73 (0.72-0.74)	
Umbral >4.15 mmol/l y mortalidad a los 30 días				
Walker 2013	n=78	0.76	0.38	Muy baja
Umbral >4.4 mmol/l y mortalidad a los 28 días				
Wacharasint 2012	n=665	0.36	0.82	Muy baja
Umbral >4.5 mmol/l y mortalidad a los 30 días				
Walker 2013	n=78	0.68	0.39	Muy baja
Umbral >5.05 mmol/l y mortalidad a los 30 días				
Walker 2013	n=78	0.64	0.44	Muy baja
Umbral >5.6 mmol/l y mortalidad a los 30 días				
Walker 2013	n=78	0.52	0.54	Muy baja

Estudios donde el lactato inicial promedio en cada estudio fue < a 2 mmol/l y se evaluó mortalidad

Perfil de precisión diagnóstica para lactato inicial y mortalidad por todas las causas				
Estudios	n	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Umbral >1.7 mmol/l y mortalidad a los 28 días				
Hoeboer 2012	N=101	0.60	0.75	Muy baja
Umbral >2 mmol/l y mortalidad hospitalaria o ingreso a UCI				
Freund 2012	N=462	0.54 (0.45-0.64)	0.76 (0.72-0.81)	Muy baja

Estudios donde el lactato inicial promedio fue < a 2 mmol/l y se evaluó empeoramiento de la sepsis

Perfil de precisión diagnóstica para lactato inicial y empeoramiento de sepsis				
Estudios	n	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Calidad de la evidencia
Umbral >2.5 mmol/l y sepsis severa con o sin shock				
Linder 2009	233	0.25	0.975	Muy baja

Se decidió actualizar la búsqueda que realizó la RS de NICE 2016, a partir del 09 de octubre del 2015 hasta diciembre 2017, realizando búsquedas sistemáticas en las bases de datos Medline y CENTRAL, con la finalidad de recopilar artículos que hayan evaluado la asociación entre lactato (a diferentes puntos de corte) y desenlaces de importancia (sensibilidad y especificidad).

Se encontró un nuevo estudio en esta búsqueda, el estudio de Shankar (2016) (28) (n=12 475) en el que se analiza la sensibilidad y especificidad de diferentes puntos de corte para la mortalidad hospitalaria por sepsis, obteniendo los siguientes resultados:

Característica	Lactato > a 2mmol/L	Lactato > 3mmo/L	Lactato > 4mmo/L
Mortalidad Hospitalaria	4165/12475=33.3% (IC 95%: 32.4-34.3)	4454/12475=35.7% (IC 95%: 34.8-36.6)	38.1 (IC 95%: 37.2-39.0)
Sensibilidad	74.9 (IC 95%: 73.7-76.2)	57.8 (IC 95%: 56.4-59.2)	45.8 (IC 95%: 44.4-47.2)
Especificidad	36.2 (IC 95%: 35.2-37.3)	57.5 (IC 95%: 56.4-58.6)	70.6 (IC 95%: 69.6-71.7)
VPP	42.2 (IC 95%: 41.2-43.3)	45.8 (IC 95%: 44.6-47.1)	49.2 (IC 95%: 47.8-50.7)
VPN	69.9 (IC 95%: 68.5-71.4)	68.7 (IC 95%: 67.5-69.8)	67.7 (IC 95%: 66.7-68.7)

El GEG-Local evaluó los estimados antes mencionados, considerando que los resultados de precisión diagnóstica con cada uno de los puntos de corte no son concluyentes, pero sí se evidencia una relación entre mayor nivel de lactato sérico y mayor mortalidad hospitalaria.

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- La evidencia muestra que el lactato es un indicador importante de muerte o complicaciones en los pacientes adultos con sepsis (calidad de la evidencia: **muy baja**, ver tabla 111 de la GPC de NICE (17)).
- Sin embargo, la evidencia no permite establecer un punto de corte de lactato para la toma de decisiones.

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG-Local consideró que los pacientes/familiares no tendrían preferencias marcadas sobre la realización o no de una prueba de lactato, o sobre algún punto de corte de lactato para definir el manejo del paciente.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que:

- El GEG-Local consideró que actualmente en nuestro contexto el lactato es usado para dirigir el manejo clínico de pacientes con sepsis, por lo cual una recomendación a favor a usar el lactato como uno de los indicadores para el manejo sería aceptada por los especialistas.

Factibilidad: El GEG-Local consideró que muchos establecimientos no cuentan con los equipos y/o reactivos necesarios para realizar los análisis de lactato.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que el manejo clínico en base a lactato incurriría en costos adicionales relacionados a la compra de reactivos para realizar dicha prueba en los niveles de atención que se presenten este tipo de pacientes.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que los niveles de lactato están relacionados con mayores tasas de mortalidad hospitalaria, se decidió formular una recomendación a favor del dosaje de lactato en pacientes con sospecha de sepsis.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la calidad de la evidencia fue muy baja, se decidió asignarle una fuerza **débil** a esta recomendación.

Justificación de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local consideró que no hay suficiente evidencia para establecer un punto de corte para el manejo clínico. Por ello, se decidió formular un punto de corte en base a la opinión de expertos, quienes consideraron adoptar el punto de corte de 2 mmol/litro para transferir al paciente a un área de monitoreo clínico constante. Cabe mencionar que este punto de corte es similar al planteado por diversas guías como NICE o SSC.
2. El GEG-Local consideró adoptar los criterios diagnósticos propuestos por el consenso Sepsis-3, el cual cataloga como shock séptico a pacientes que persisten con PAM \geq 65mmHg y con lactato sérico \geq 2mmol/L.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

1. En pacientes con sospecha o certeza de sepsis, sugerimos dosar el lactato sérico.
(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia: muy baja)

Puntos de buena práctica clínica:

1. Los pacientes con sepsis y con lactato ≥ 2 mmol/L tienen mayor riesgo de muerte, por lo cual se debe considerar su transferencia a un área de monitoreo clínico constante. **(BPC)**
2. Los pacientes con sepsis que requieren vasopresor para mantener PAM ≥ 65 mmHg y tengan un lactato sérico ≥ 2 mmol/L serán catalogados como shock séptico. **(BPC)**

Pregunta 5: En pacientes con sospecha o certeza de sepsis con indicación de iniciar tratamiento con vasopresor, ¿Cuál vasopresor debería usarse de primera elección: noradrenalina o dopamina?

Conceptos Previos:

Un agente vasopresor es un fármaco que causa un aumento en la presión arterial, por activación de receptores adrenérgicos de tipo alfa. Cinco fármacos vasopresores (dopamina, noradrenalina, adrenalina, dobutamina, vasopresina) se utilizan con éxito para aumentar la presión arterial para revertir la insuficiencia circulatoria en cuidados intensivos.

Justificación de la pregunta:

En el manejo protocolizado de sepsis, al no obtener la respuesta esperada con la reanimación con fluidos, se deben usar como siguiente paso los vasopresores endovenosos para evitar la hipoperfusión tisular con consecuente daño orgánico y muerte. Sin embargo, se dispone de múltiples opciones en el mercado, por lo que es importante definir cuál debería ser el vasopresor a usar de primera elección.

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró cuatro revisiones sistemáticas: Avni (2015) (29), Nagendran (2016) (30), Gamper (2016) (31) y Belletti (2017) (32). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS	Observaciones
Avni (2015)	10	junio 2014	11 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Arritmia Cardíaca 	-
Nagendran (2016)	13	Julio 2015	13 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Arritmia Cardíaca 	-
Gamper (2016)	12	Agosto 2015	28 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Arritmia Cardíaca 	-
Belletti (2017)	9	Junio 2015	33 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Arritmia Cardíaca 	-

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
1	Pacientes con sepsis o shock séptico	Dopamina / Noradrenalina	Mortalidad Eventos adversos (arritmia cardíaca)

Resumen de la evidencia:

Para la presente pregunta se plantearon dos desenlaces críticos o importantes: mortalidad, arritmia cardíaca.

- **Mortalidad:**
 - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Avni (2015) (29), Nagendran (2016) (30), Gamper (2016) (31) y Belleti (2017) (32). Los resultados de mortalidad fueron similares en dichas RS.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Gamper (2016) (31), debido a que fue una de las de mayor calidad, fue la que realizó su búsqueda más recientemente, y fue una de las que incluyó el mayor número de estudios.
 - El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS de Gamper debido a que su búsqueda fue relativamente reciente (agosto 2015), y no se consideró que existieran nuevos estudios relevantes sobre el tema.
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS de Gamper (2016) (31) realizó un metaanálisis para mortalidad en el cual resumió 6 ECA (n = 1400), y encontró que la mortalidad a los 28 días fue similar en los pacientes del grupo de noradrenalina (400/681 = 58.7%) en comparación con los pacientes del grupo de dopamina (454/719 = 63.1%) (RR: 0.93, IC95%: 0.86 - 1.01).
- **Ocurrencia de arritmia cardíaca:**
 - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Avni (2015) (29), Nagendran (2016) (30), Gamper (2016) (31) y Belleti (2017) (32). Los resultados de mortalidad fueron similares en dichas RS.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Gamper (2016) (31), debido a que fue una de las de mayor calidad, fue la que realizó su búsqueda más reciente, y fue una de las que incluyó el mayor número de estudios.
 - El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS de Gamper debido a que su búsqueda fue relativamente reciente (agosto 2015), y no se consideró que existieran nuevos estudios relevantes sobre el tema.
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS de Gamper (2016) (31) realizó un metaanálisis para arritmia cardíaca el cual resumió 2 ECA (n = 1931) y encontró que la arritmia cardíaca fue menor en los pacientes del grupo noradrenalina (116/939 = 12.3%) en comparación con los pacientes del grupo dopamina (258/922 = 28.0%) (RR: 0.43, IC95%: 0.26 - 0.69).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con dopamina, la noradrenalina presentó:
 - Similar mortalidad (calidad de la evidencia: **alta**, ver **Anexo N° 4**).
 - Menor ocurrencia de eventos de arritmias cardíacas (calidad de la evidencia: **moderada**, ver **Anexo N° 4**).
- **Conclusión:** El balance de beneficios/riesgos favorece el uso de noradrenalina en comparación al uso de dopamina (calidad de la evidencia: **moderada**)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG-Local consideró que los pacientes/familiares no tendrían preferencias marcadas sobre el vasopresor a usar.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que:

- **Dopamina:** Los médicos no suelen usar dopamina, pero podrían optar por usarlo si fuera el único vasopresor disponible.
- **Noradrenalina:** La mayoría de médicos suelen usar noradrenalina, por lo que no habría oposición a su uso.
- **Conclusión:** Los médicos aceptarían con mayor facilidad el tratamiento con noradrenalina en comparación con Dopamina.

Factibilidad: El GEG-Local consideró que:

- **Dopamina:** El uso del tratamiento con dopamina es factible ya que se dispone en la mayoría de establecimientos.
- **Noradrenalina:** El uso del tratamiento con noradrenalina sería factible, siempre que se asegure la disponibilidad del fármaco en todos los establecimientos, especialmente en el primer nivel de atención.
- **Conclusión:** El uso de noradrenalina o Dopamina son factibles.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que:

- La noradrenalina (4 mg/ 4 mL Inyectable) tiene un costo unitario ligeramente mayor en comparación con la Dopamina (200 mg/5 mL Inyectable) (S/.1.20 vs S/.0.82) (33). Sin embargo, de usar dopamina, el mayor riesgo de arritmia significaría mayores costos para la institución.
- **Conclusión:** El tratamiento con noradrenalina podría ser a largo plazo menos costoso que el tratamiento con dopamina.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el uso de noradrenalina está relacionado con menores tasas de mortalidad hospitalaria, y con menos riesgo de eventos adversos como arritmia cardíaca, se decidió formular una recomendación **a favor del uso de noradrenalina como vasopresor de elección en pacientes con indicación de estos**.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la calidad de la evidencia fue moderada, que la noradrenalina es aceptada por los médicos especialistas, y es factible de aplicar; se decidió realizar una recomendación **fuerte** al respecto.

Puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-local consideró importante mencionar en qué etapa del manejo inicial de sepsis se debe iniciar vasopresores, para ello se basó en la recomendación por consenso de expertos de SSC 2016 (20), en la cual se indica que pacientes con sepsis o sospecha de sepsis, que a pesar de una adecuada fluidoterapia persisten con PAM < 65mmHg, deben recibir vasopresores, considerando su manejo en área crítica, y siempre evaluando las metas clínicas de reanimación (diuresis, saturación venosa central y lactato).
2. EL GEG-Local consideró que todo paciente que inicie vasopresores debe ser trasladado a un área donde se asegure un monitoreo clínico constante, debido a lo variable que puede ser la evolución clínica de cada paciente.
3. De igual forma, el GEG-Local consideró que la vía de administración ideal es la endovenosa central.
4. El GEG-local consideró importante mencionar en qué si los pacientes persisten con PAM < 65mmHg a pesar de una adecuada fluidoterapia y tratamiento con vasopresor; se deberá reevaluar y/o descartar otra causa o condición clínica que perpetúe la hipotensión, como lo recomienda el consenso de expertos de SSC 2016 (20).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica:

1. En pacientes con sospecha o certeza de sepsis, que a pesar de una adecuada fluidoterapia persistan con presión arterial media < 65mmHg, recomendamos iniciar tratamiento con vasopresor. **(BPC)**

Recomendación:

1. En pacientes con sospecha o certeza de sepsis en quienes esté indicado el uso de vasopresores, recomendamos usar noradrenalina como vasopresor de primera elección. **(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia: moderada)**

Puntos de buena práctica clínica:

2. Considerar la transferencia de los pacientes en los que se inicie vasopresores a un área de monitoreo clínico constante. **(BPC)**
3. La noradrenalina deberá ser administrada idealmente por vía endovenosa central. **(BPC)**
4. La dosis recomendada de noradrenalina en sepsis debe ser entre 0,01 y 3,3 µg/kg/min, y debe ser titulada según la presión arterial media objetivo. **(BPC)**
5. En los pacientes que persistan con presión arterial media < 65mmHg a pesar de una adecuada fluidoterapia y tratamiento con vasopresor, se deberá descartar otra causa o condición clínica que perpetúe la hipotensión. **(BPC)**

Pregunta 6: En pacientes con sospecha o certeza de sepsis que inicien tratamiento vasopresor ¿Cuál debería ser el nivel de presión arterial media objetivo?

Conceptos previos

La presión arterial media (PAM) es la presión que nos indica indirectamente la presión de perfusión de los órganos. Esta presión se halla sumando 1/3 de la presión sistólica más 2/3 de la presión diastólica. Es necesario que la PAM no sea muy baja, para poder mantener una adecuada presión de perfusión tisular (34).

En sepsis, se piensa que al aumentar la PAM podríamos mejorar la presión de perfusión tisular y de esa manera revertir de forma más rápida la alteración de la microcirculación, asegurando una adecuada perfusión y oxigenación a los órganos, y por lo tanto disminuir la mortalidad y las complicaciones de la hipoperfusión inducida por sepsis.

Justificación de la pregunta

Los pacientes con sospecha de sepsis que inicien el uso de vasopresores deberán mantener una PAM óptima para restaurar una adecuada presión de perfusión tisular. Sin embargo, si el nivel de PAM a alcanzar es alto, se deberá hacer uso de una mayor dosis de vasopresores, lo cual puede causar otros efectos secundarios. Por ello, es necesario identificar un punto de corte para PAM en pacientes que usarán vasopresores.

Búsqueda de revisiones sistemáticas

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró una RS publicada como artículo científico: D’Aragon (2015) (35). A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS	Observaciones
D’Aragon (2015)	6	Noviembre (2013)	8 (2 ECA y 6 observacionales)	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Efectos adversos cardiovasculares 	Todos los estudios observacionales fueron de muy baja calidad. Uno de los ECA sólo tuvo 16 pacientes.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

Pregunta PICO	Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
1	Pacientes con sepsis o shock séptico que inicien vasopresores	PAM objetivo alta / PAM objetivo baja	Mortalidad Efectos adversos

Resumen de la evidencia:

Para la presente pregunta se plantearon 3 desenlaces críticos: mortalidad a los 28 días, mortalidad a los 90 días y ocurrencia de efectos adversos tales como fibrilación auricular.

- **Mortalidad:**

- Para este desenlace se contó con 1 RS, el de D’Aragon (2015) (35) que se basó principalmente en 2 ECA.
- Debido a que esta RS realizó su búsqueda en noviembre del 2013, el GEG-Local decidió actualizar esta RS, y realizar una búsqueda de ECA publicados a partir de la fecha de búsqueda de esta RS, pero no se hallaron nuevos ECA que respondan a la pregunta de interés.
- El GEG-Local consideró que los resultados de la RS de D’Aragon se basaban casi exclusivamente en el ECA de Asfar (2014), y que el otro ECA incluido presentaba un alto riesgo de sesgo y solo había sido realizado en 16 pacientes, por lo cual se decidió elegir como referencia al ECA de Asfar (2014) para este desenlace.
- Resumen de la evidencia:
 - El ECA de Asfar (2014) (36) se realizó en 29 centros en Francia, en pacientes con shock séptico (n=776), y comparó la mortalidad a los 28 días entre una PAM objetivo baja de 65 – 70 mmHg versus una PAM objetivo alta de 80 - 85 mmHg (36); sin embargo, durante el estudio los pacientes con PAM objetivo baja tuvieron PAM entre 70 – 80 mmHg y los del grupo con PAM alta tuvieron PAM entre 80 – 89mmHg.
 - **Mortalidad a los 28 días:** La mortalidad a los 28 días en el grupo de pacientes con shock séptico manejados con una PAM objetivo alta (142/388 = 36.6%) fue similar a la del grupo con PAM objetivo baja (132/388 = 34.0%) (HR = 1.07, IC95%: 0.84-1.38).
 - **Mortalidad a los 90 días:** El seguimiento fue ampliado durante el estudio y se determinó la mortalidad a los 90 días, la cual fue similar en el grupo de pacientes con shock séptico manejados con una PAM objetivo alta (170/388 = 43.8%) en comparación con el grupo con PAM objetivo baja (164/388 = 42.3%) (HR = 1.04, IC95%: 0.83-1.30).

- **Efectos Adversos:**

- Para este desenlace se contó con un RS, el de D’Aragon (2015) (35) que se basó para evaluar este desenlace en un sólo ECA: el de Asfar (2014) (36).
- Debido a que esta RS realizó su búsqueda en noviembre del 2013, el GEG-Local decidió actualizar esta RS, y realizar una búsqueda de ECA publicados a partir de

la fecha de búsqueda de esta RS, pero no se hallaron nuevos ECA que respondan a la pregunta de interés.

- Resumen de la evidencia:
 - El ECA de Asfar (2014) (36) tuvo como desenlace principal la mortalidad y como desenlace secundario evaluar los eventos adversos. Los eventos adversos severos fueron registrados en ambos grupos de pacientes con shock séptico (n=776) manejados con PAM objetivo baja de 65 – 70 mmHg y una PAM objetivo alta de 80 - 85 mmHg, sin embargo, durante el estudio los pacientes con PAM objetivo baja tuvieron PAM entre 70 – 80 mmHg y los del grupo con PAM alta tuvieron PAM entre 80 – 89mmHg.
 - **Eventos adversos:** El riesgo de presentar eventos adversos graves en el grupo de pacientes con shock séptico manejados con PAM objetivo alta (74/388 = 19.1%) fue semejante que en el grupo de pacientes con shock séptico manejados con PAM objetivo baja (69/388 = 17.8%) (RR: 1.04 IC95%: 0.87 – 1.24)
 - **Fibrilación auricular:** El riesgo de presentar fibrilación auricular en el grupo de pacientes con shock séptico manejados con PAM objetivo alta (26/388 = 6.7%) fue mayor que en el grupo de pacientes con shock séptico manejados con PAM objetivo baja (11/388 = 2.8%) (RR: 2.36, IC95%: 1.18-4.72).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En los pacientes con shock séptico manejados con vasopresor, el mantener una PAM objetivo alta resultó en:
 - Una mortalidad a los 30 días semejante a los pacientes manejados con PAM objetivo baja (calidad de la evidencia: **alta**, ver **Anexo N° 4**).
 - Una mortalidad a los 90 días semejante a los pacientes manejados con PAM objetivo baja (calidad de la evidencia: **moderada**, ver **Anexo N° 4**).
 - Eventos adversos semejantes a los pacientes con shock séptico manejados con PAM objetivo baja (calidad de la evidencia: **alta**, ver **Anexo N° 4**).
 - Mayor riesgo de fibrilación auricular que en el grupo de pacientes manejados con una PAM objetivo baja (calidad de la evidencia: **baja**, ver **Anexo N° 4**).
- **Conclusión:** En los pacientes con shock séptico manejados con vasopresor con una PAM objetivo baja (65 – 80 mmHg) tienen un beneficio similar y menos riesgo de fibrilación auricular que los pacientes manejados con PAM objetivo alta (calidad de la evidencia: **baja**).

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG-Local consideró que los pacientes/familiares no tendrían preferencias marcadas sobre la PAM objetivo a alcanzar con el uso de vasopresores.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que los médicos por lo general no optarían por mantener una PAM objetivo alta debido al riesgo de fibrilación auricular, por lo que la alternativa más aceptable sería mantener una PAM objetivo baja.

Factibilidad: El GEG-Local consideró que el mantener una PAM objetivo alta o baja tendría similar factibilidad en nuestro contexto.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que:

- Los pacientes con shock séptico que son manejados con PAM baja podrían usar una dosis menor de vasopresores, menor tiempo de uso de los mismos, y menos complicaciones. Esto estaría a favor de un ahorro en el uso de recursos.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que manejar a los pacientes con shock séptico con PAM objetivo baja tiene una mortalidad similar pero menor riesgo de fibrilación auricular en comparación con manejarlos con PAM objetivo alta, se decidió formular una recomendación **a favor de mantener a los pacientes con shock séptico con una PAM objetivo baja.**
- **Fuerza de la recomendación:** A pesar que la calidad de la evidencia fue baja para el riesgo de fibrilación auricular, el GEG-Local consideró que esta recomendación significaría un menor uso de recursos al necesitar menos vasopresores, por lo cual se decidió realizar una recomendación **fuerte** al respecto.

Justificación de puntos de buena práctica clínica:

1. Como se ha mencionado, el ECA de Asfar (2014) (36) encontró que en los pacientes con shock séptico manejados con PAM objetivo alta tuvieron mayor riesgo de fibrilación auricular, y la PAM de estos pacientes estuvo entre 80 y 85 mmHg. Debido a ello, el GEG-Local decidió emitir un punto de BPC para evitar mantener una PAM objetivo ≥ 80 mmHg.
2. El ECA de Asfar (2014) (36) encontró que un subgrupo de pacientes con hipertensión arterial crónica manejados con PAM objetivo alta tuvieron un menor riesgo de terapia de reemplazo renal que los pacientes manejados con PAM objetivo baja. Si bien esto fue un hallazgo, podría tener una base fisiopatológica, por lo cual el GEG-Local decidió emitir un punto de BPC sobre la posibilidad de usar una PAM objetivo alta en grupos seleccionados y según criterio clínico.
3. El GEG-Local decidió emitir un punto de BPC recalando que para asegurar que la PAM se encuentre en los valores deseados es necesario un monitoreo constante de la misma,

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

1. En pacientes con sospecha o certeza de sepsis que usen tratamiento vasopresor, recomendamos mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg. **(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia: baja)**

Puntos de buena práctica clínica:

1. En pacientes con sospecha o certeza de sepsis que usen tratamiento vasopresor, evitar mantener una presión arterial media ≥ 80 mmHg. **(BPC)**
2. Considerar que ciertos subgrupos, como los hipertensos crónicos, podrían beneficiarse de mantener una presión arterial media objetivo más alta (≥ 80 mmHg). **(BPC)**
3. En los pacientes con sospecha o certeza de sepsis en los que se usen vasopresores, realizar monitoreo constante de la presión arterial media. **(BPC)**

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GCP tiene una validez de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión sistemática de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo a la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

VII. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica

Los indicadores de evaluación y monitoreo de la GPC serán los siguientes:

1. Evaluación Inicial
 - a. Proporción de personas con sospecha o certeza de infección que son evaluados con los índices qSOFA y/o SIRS.
2. Manejo inicial
 - a. Proporción de personas que recibieron la terapia antibiótica dentro de la primera hora de establecida la sospecha de sepsis o shock séptico
 - b. Proporción de personas que recibieron solución salina normal luego de establecida la sospecha de sepsis o shock séptico
 - c. Proporción de personas a las que se le hizo el dosaje de lactato sérico luego de establecida la sospecha de sepsis o shock séptico
 - d. Proporción de personas con shock séptico que recibieron noradrenalina como primer vasopresor
 - e. Proporción de personas con shock séptico que fueron manejados con PAM objetivo baja (65 – 80 mmHg)
 - f. Mortalidad a los 28 días de las personas con sepsis manejados con la guía de Sepsis – EsSalud 2018.

VIII. Referencias

1. 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):801-10.
2. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(18):E839-E42.
3. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSA; 2015.
4. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
5. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
6. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
7. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
8. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
9. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
10. 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):1644-55.
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine*. 2003;31(4):1250-6.
12. Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(4):943.
13. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, Maclsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Jama*. 2017;317(3):290-300.
14. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Povoia P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2017.
15. Jae-Uk Song CKS, Hye Kyeong Park, Sung Ryul Shim and Jonghoo Lee. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*. 2018;1(28).

16. Leekha S, Terrell CL, Edson RS, editors. General principles of antimicrobial therapy. Mayo Clinic Proceedings; 2011: Elsevier.
17. National Guideline Centre UK. Sepsis: Recognition, Assessment and Early Management. 2016.
18. SA S, WR M, J P, MA P, AE J. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic. Critical care medicine. 2015;43(9):1907-15.
19. ANB J, J P, SA D, V S, J C, J R, et al. Effect of Immediate Administration of Antibiotics in Patients With Sepsis in. Clin Ther. 2017;39(1):190-202.
20. 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 medicine. 2017;43(3):304-77.
21. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. The New England journal of medicine. 2013;369(13):1243-51.
22. Xu J-Y, Chen Q-H, Xie J-F, Pan C, Liu S-Q, Huang L-W, et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. Critical care (London, England). 2014;18(6):702.
23. Jiang L, Jiang S, Zhang M, Zheng Z, Ma Y. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. PLoS One. 2014;9(12):e114666.
24. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. Bmj. 2014;349:g4561.
25. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. Annals of internal medicine. 2014;161(5):347-55.
26. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH. Sepsis and septic shock—a review of laboratory models and a proposal. Journal of Surgical Research. 1980;29(2):189-201.
27. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. Intensive care medicine. 2007;33(6):970-7.
28. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Jama. 2016;315(8):775-87.
29. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. PloS one. 2015;10(8):e0129305.
30. Nagendran M, Maruthappu M, Gordon AC, Gurusamy KS. Comparative safety and efficacy of vasopressors for mortality in septic shock: A network meta-analysis. Journal of the Intensive Care Society. 2016;17(2):136-45.
31. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Müllner M, et al. Vasopressors for hypotensive shock. The Cochrane Library. 2016.
32. Belletti A, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Leggieri C, Silvani P, Angelini GD, et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. Journal of critical care. 2017;37:91-8.
33. Digemid. Observatorio Nacional de Productos Farmaceuticos 2017 [Available from: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe>].
34. Magder SA. The highs and lows of blood pressure: toward meaningful clinical targets in patients with shock. Critical care medicine. 2014;42(5):1241-51.
35. D'Aragon F, Belsey-Cote EP, Meade MO, Lauzier F, Adhikari NK, Briel M, et al. Blood pressure targets for vasopressor therapy: a systematic review. Shock (Augusta, Ga). 2015;43(6):530-9.

36. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *The New England journal of medicine*. 2014;370(17):1583-93.