



**FACULTAD DE MEDICINA
BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
HOSPITAL GENERAL DE PUEBLA EDUARDO VAZQUEZ NAVARRO**

PANORAMA CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DE SEPSIS DE ORIGEN URINARIO.

TESIS PARA OBTENER TÍTULO EN MEDICINA DE URGENCIAS

PRESENTA
DRA. PRISCILA VERONICA PERALTA RIVERA

ASESORES EXPERTO
DR. JOSE EDGAR CERVANTES NAVARRO

ASESORA METODOLÓGICA
BIÓLOGA MA. DE LOURDES HURTADO HERNÁNDEZ

H. PUEBLA DE Z. FEBRERO 2025

CVU: 2135551





HOSPITAL GENERAL "DR. EDUARDO VÁZQUEZ N."
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Por medio de la presente me dirijo al Comité de Investigación del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N., para informar que autorizo la impresión de Tesis denominado: Panorama Clínico Epidemiológico de Sepsis de Origen Urinario

Con número de registro: HGSP - 057 - 2024

Del Dr. Priscila Veronica Peralta Rivera

Para la obtención del título de la Especialidad de Medicina de Urgencia

Fecha: Febrero 2025

Director de Tesis

J. Edgar Cervantes Navarro
Nombre

[Firma]
Firma

Asesor Metodológico

Ma Lourdes Horta de Hernandez
Nombre

[Firma]
Firma

Se autoriza impresión de Tesis

[Firma]
DR. JOSE EMILIO GERARDO RODRIGUEZ AGUILAR
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

FECHA: Febrero 2025.

Antiguo Camino a Guadalupe Hidalgo No. 11350 col. Agua Santa.
Te: (222) 6231000 Ext. 245, 247 www.residenciashgs@gmail.com



AGRADECIMIENTOS.

Quiero dedicar esta tesis a mi papá, Nicolas Peralta Trinidad el hombre que siempre creyo en mi, quien me dio todas las herramientas para poder estar hoy aquí y continuar mi sueño. Aunque estas con Dios quiero decirte que en este proceso tu fuiste gran parte de mi fuerza, tu eres el hombre que más admiro y cuando habia dias dificiles solo miraba al cielo para recordarte y me dabas el impulso que necesitaba, gracias por que en vida te preocupaste por que fuera una mujer profesionista para que nada me diera miedo, gracias papá.

No sabes como me llena el corazón de felicidad cumplir la promesa que te hice, te amo papá.

A mi madre, Jupiter como te digo de cariño, gracias por creer en mi e impulsarme a seguir con mis sueños, gracias por escucharme y darme palabras de aliento siempre que lo necesite. Eres una mujer admirable y esta tesis también es un regalo para ti, por todo el esfuerzo que has hecho conmigo.

A mi esposo Ruben Poblano, quiero dedicarte esta tesis ya que es un logro compartido tu fuiste mi mayor apoyo por eso este titulo lo ganamos los dos, gracias por siempre ser mi hombro donde pude recargarme en mis dias complicados principalmente en el primer año cuando era rubencito y yo, vaya que fue un año dificil pero siempre nos cuidaste como el gran hombre que eres y sentimos tu amor incondicional, gracias por creer en mi y escucharme cada dia o incluso cada madrugada, gracias por darme las palabras adecuadas siempre que las necesite, gracias por ser el esposo y compañero de vida que siempre le pedi a Dios.

A mi hijo Rubencito quien me acompaño el primer año de residencia, el año mas dificil pero que lucho conmigo, que se porto como un angel, hijo todo esto es principalmente para ti, tu eres mi motivación cada dia y espero algun dia que seas mayor te sientas orgulloso de tu mamá. te amo con mi alma.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
ANTECEDENTES.....	3
ANTECEDENTES GENERALES	3
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
OBJETIVOS.....	19
OBJETIVO GENERAL:	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
MATERIAL Y METODO.....	20
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO.....	21
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	21
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	21
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	21
ESTRATEGIA DE MUESTREO.....	22
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIÓN.....	31
BIBLIOGRAFÍA.....	32

RESUMEN

La sepsis se define como una disfunción orgánica que pone en riesgo la vida y es causada por una respuesta descontrolada del cuerpo ante una infección. El choque séptico es un tipo de sepsis en el que las anormalidades circulatorias, celulares y metabólicas subyacentes aumentan el riesgo de mortalidad más que la sepsis en sí. Tanto la sepsis como el choque séptico representan una carga creciente a nivel mundial y un desafío para los médicos de emergencia debido a su creciente incidencia y complejidad en aspectos fisiopatológicos, moleculares, genéticos y clínicos.

Esta alarmante tendencia llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar la sepsis como una prioridad de salud global. Este incremento se atribuye a factores como el envejecimiento de la población, el aumento de procedimientos invasivos, el uso extendido de inmunosupresores y la resistencia a los antibióticos. A pesar de los avances en el tratamiento, los pacientes sépticos tienen un alto riesgo de mortalidad hospitalaria, representando aproximadamente el 20% de todas las muertes por cualquier causa a nivel mundial, convirtiendo a esta condición en una de las de mayor mortalidad en los servicios de emergencias.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la primera definición de sepsis realizada en 1991 la presencia de sepsis ha aumentado de manera exponencial llegando a un aproximado de cuarenta y nueve millones de casos y alrededor de once millones de muertes relacionadas a esta disfunción orgánica en todo el mundo desde 2017 por lo que la Organización Mundial de la salud declara como objetivo prioritario de salud mundial a la sepsis. Según los factores de la pirámide poblacional, las intervenciones invasivas a los pacientes y el uso excesivo de antibióticos convierte a esta condición en una de las causas de con más incidencia de morbimortalidad en servicios de urgencias.

En los últimos años las guías han realizado protocolos estandarizados que mejoran o que han ayudado prioritariamente a la supervivencia de los pacientes entre el 38.6% y el 80% de las muertes anuales que se registran a nivel mundial.

De acuerdo a *surviving sepsis 2023* priorizando el diagnóstico inicial y un tratamiento efectivo representa un cambio fundamental en esta condición.

Un reto clave para el tratamiento de sepsis es la diferenciación de la población que abarca diversos factores de riesgo y respuestas inmunológicas variables; esta heterogeneidad empeora la contribución del tratamiento consensuado efectivo.

Hay que recordar que la respuesta sistémica no siempre se ve reflejada por infecciones, diferentes causas incluso hasta trauma puede desencadenar sepsis.

De acuerdo a estudios realizados se encontró que sepsis de origen urinario es causado por diferentes agentes causales entre bacterias y hongos que llegan a desarrollar una multiresistencia por el abuso de esquema de antibioticoterapia que no es dirigido de acuerdo a antibiogramas. Provocando una disregulación entre huésped y agente, lo que desencadena aumento en morbimortalidad y uso de recursos humanos, técnicos y inmobiliarios.

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES GENERALES

La sepsis se define como una disfunción orgánica que pone en riesgo la vida y es causada por una respuesta descontrolada del cuerpo ante una infección. El choque séptico es un tipo de sepsis en el que las anormalidades circulatorias, celulares y metabólicas subyacentes aumentan el riesgo de mortalidad más que la sepsis en sí. Tanto la sepsis como el choque séptico representan una carga creciente a nivel mundial y un desafío para los médicos de emergencia debido a su creciente incidencia y complejidad en aspectos fisiopatológicos, moleculares, genéticos y clínicos(1).

Desde la primera definición consensuada de sepsis en 1991, la incidencia de sepsis y choque séptico ha aumentado de manera continua, alcanzando alrededor de 49 millones de casos de sepsis y 11 millones de muertes relacionadas en todo el mundo en 2017. Esta alarmante tendencia llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar la sepsis como una prioridad de salud global. Este incremento se atribuye a factores como el envejecimiento de la población, el aumento de procedimientos invasivos, el uso extendido de inmunosupresores y quimioterapia, y la resistencia a los antibióticos. A pesar de los avances en el tratamiento, los pacientes sépticos tienen un alto riesgo de mortalidad hospitalaria, representando aproximadamente el 20% de todas las muertes por cualquier causa a nivel mundial, convirtiendo a esta condición en una de las de mayor mortalidad en los servicios de emergencia(1).

Epidemiología

La sepsis es una condición clínica grave que involucra extensas anormalidades fisiológicas y bioquímicas. Se estima que aproximadamente 49 millones de personas padecen sepsis cada año, y que el síndrome causa alrededor de 11 millones de muertes, lo que representa hasta el 19.7% de todas las muertes a nivel mundial. Aunque las tasas de mortalidad global parecen estar disminuyendo en promedio, hasta un 25% de los pacientes aún sucumben a la sepsis. En el choque séptico, un subgrupo de sepsis caracterizado por profundas anormalidades circulatorias, celulares y metabólicas, la tasa de mortalidad hospitalaria se acerca al 60%(2).

La sepsis es una carga de salud global sustancial y es la principal causa de muerte entre adultos en unidades de cuidados intensivos (UCI). Afecta a más de 900.000 personas anualmente en los Estados Unidos, con una incidencia de 535 casos por cada 100.000 personas-año. Los avances médicos de la última década, los protocolos estandarizados y la concienciación de los médicos han mejorado significativamente la supervivencia, pero las tasas de mortalidad se mantienen entre el 20% y el 36%, con aproximadamente 270.000 muertes anuales en los Estados Unidos(3).

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Las guías de 2023 han redefinido la sepsis como "disfunción orgánica que pone en riesgo la vida, resultante de una respuesta desregulada del huésped a la infección", lo que representa un cambio fundamental que ha reformado el enfoque clínico y conceptual hacia esta condición. Esta nueva definición subraya la gravedad aguda y el potencial letal de la sepsis, destacando la urgencia de un diagnóstico rápido y una intervención terapéutica efectiva. Además, la Organización Mundial de la Salud ha reconocido la sepsis como una prioridad de salud global(4).

El régimen de tratamiento actual, que incluye principalmente antibióticos, terapia de fluidos y soporte orgánico, aún no ha logrado mejorar significativamente los resultados de los pacientes, contribuyendo a mantener las altas tasas de mortalidad, que varían entre el 38.6% y el 80%, dependiendo de la población de pacientes y el estudio(5). A pesar de los avances en el tratamiento, la sepsis sigue siendo un desafío formidable en el cuidado clínico, permaneciendo como una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, con tasas de mortalidad hospitalaria altas. En 2017, se registraron casi 49 millones de casos de sepsis y 11 millones de muertes, lo que refleja su amplio impacto(6).

La inflamación sistémica es una característica distintiva de la sepsis. Los síntomas clínicos incluyen cambios en la temperatura corporal, como fiebre o hipotermia, leucocitosis y leucopenia, taquicardia, hipotensión e hiperventilación. Sin embargo, estos síntomas también pueden originarse de fuentes no infecciosas, como el trauma o la inflamación estéril, y no son específicos ni sensibles para detectar la sepsis. Por lo tanto, es necesario utilizar marcadores que permitan la detección temprana de la sepsis y la disfunción orgánica, lo que a su vez permite intervenciones dirigidas y tempranas. La proteína C reactiva (PCR) es un parámetro sensible para diagnosticar infecciones no sistémicas, mientras que la procalcitonina (PCT) parece ser útil para mejorar el diagnóstico y monitoreo de la terapia en pacientes con sepsis y choque séptico. Además, herramientas como la evaluación

secuencial de insuficiencia orgánica relacionada con sepsis (SOFA) han sido fundamentales para evaluar la gravedad de la disfunción orgánica y predecir el riesgo de mortalidad, ayudando en el diagnóstico y manejo temprano(7).

Un desafío clave en el manejo de la sepsis es la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes, que abarca diversas condiciones subyacentes y respuestas inmunitarias variables. Esta diversidad complica el desarrollo de estrategias de tratamiento universalmente efectivas. Esta complejidad se ve exacerbada por investigaciones recientes que destacan la interacción matizada entre los factores del huésped antes de la sepsis, la evolución de la linfopenia y los cambios persistentes en la función inmunológica tras la recuperación de la sepsis. Estos hallazgos revelan la naturaleza intrincada y dinámica de la inmunología de la sepsis, subrayando la importancia de un enfoque más detallado y personalizado para su comprensión y manejo. Este cambio de perspectiva, que aboga por un perfil inmunológico integral y por considerar la influencia del microbioma, tiene como objetivo refinar nuestras estrategias en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis(8).

El aumento en los casos de sepsis se atribuye a factores como el envejecimiento de la población, el uso incrementado de procedimientos quirúrgicos invasivos, el uso extendido de medicamentos inmunosupresores y quimioterapia, y el desafío creciente de la resistencia a los antibióticos. Las personas con sistemas inmunes comprometidos, como aquellas con VIH/SIDA, cirrosis o que están recibiendo tratamientos contra el cáncer, están particularmente en riesgo. Un estudio en una UCI en Francia indicó que estos grupos tienen casi tres veces más probabilidades de desarrollar sepsis. Aproximadamente un tercio de los pacientes con sepsis o choque séptico descritos en un estudio realizado entre 1997 y 2011 estaban inmunocomprometidos. Los pacientes con cáncer, en particular, enfrentan un riesgo cuatro veces mayor de sepsis y tasas de mortalidad más altas. Las predisposiciones genéticas también contribuyen a la susceptibilidad a la sepsis. Un estudio danés destacó un mayor riesgo de muerte relacionada con infecciones antes de los 50

años si un padre biológico había muerto por una causa infecciosa. Factores de estilo de vida, como el consumo de alcohol y el tabaquismo, también se han asociado con un mayor riesgo de sepsis y sus complicaciones. Curiosamente, la deficiencia de vitamina D se ha relacionado con un mayor riesgo de sepsis, aunque la efectividad de la suplementación sigue sin estar clara(9).

Es importante señalar que la inflamación sistémica no siempre es causada por infecciones. Condiciones como la pancreatitis, el trauma o las reacciones alérgicas graves pueden imitar estados sépticos. El estudio EPIC II proporcionó información valiosa sobre las causas infecciosas de la sepsis, revelando que el pulmón es el sitio de infección más común entre los pacientes de 75 países. Estas estadísticas y tendencias subrayan la urgencia clínica y la complejidad del manejo de la sepsis, y también apuntan a la necesidad de una comprensión más profunda de sus mecanismos subyacentes. La sepsis, lejos de ser una entidad patológica singular, se manifiesta a través de diversas alteraciones fisiológicas en varios niveles de la biología humana. Esta intrincada red de cambios fisiopatológicos, que se originan y se extienden más allá del sitio de la infección, requiere una exploración exhaustiva de su patogénesis y mecanismos celulares. Tal comprensión es crucial no solo para mejorar la precisión diagnóstica y la eficacia del tratamiento, sino también para allanar el camino hacia la medicina personalizada en el cuidado de la sepsis(10).

Fisiopatología

La sepsis no es solo un proceso de respuesta inflamatoria sistémica o un trastorno inmunológico, sino que también implica alteraciones en la función de múltiples órganos del cuerpo. A nivel celular y molecular, la patogenia de la sepsis es extremadamente compleja, incluyendo un desequilibrio en la respuesta inflamatoria, disfunción inmunológica, daño mitocondrial, coagulopatía, anomalías en la red inmunitaria neuroendocrina, estrés del retículo endoplásmico, autofagia, entre otros procesos fisiopatológicos, que finalmente conducen a una disfunción orgánica(11).

El desequilibrio inflamatorio es uno de los elementos más críticos en la patogénesis de la sepsis y está presente a lo largo de todo el proceso de la enfermedad. Los patógenos que desencadenan esta respuesta incluyen bacterias, hongos, parásitos y virus. La respuesta inicial del huésped ante estos patógenos generalmente involucra la fagocitosis por parte de los macrófagos, quienes producen una variedad de citocinas proinflamatorias, lo que puede desencadenar tormentas de citocinas y activar el sistema inmunológico innato(12).

La activación del sistema inmunológico innato se lleva a cabo a través de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), los cuales detectan patrones moleculares asociados a daño (DAMP) o a patógenos (PAMP). Esta detección regula la expresión de genes relacionados con la inflamación. Tanto factores exógenos derivados de patógenos, como el lipopolisacárido (LPS), como factores endógenos liberados por células dañadas, como la proteína HMGB-1, interactúan con varios PRR, incluidos los receptores tipo Toll (TLR), los receptores de lectina tipo C (CLR), los receptores tipo RIG-I (RLR) y los receptores tipo NOD (NLR)(13).

Los TLR, en particular, han sido los más estudiados. La interacción entre los TLR y sus ligandos activa varias vías de señalización que resultan en la producción de citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6, TNF- α , y otras. Estas vías de señalización están estrictamente controladas por varias proteínas citoplasmáticas y de membrana, que regulan la respuesta inflamatoria. Además, la expresión de los TLR en la membrana celular también es controlada, con un aumento significativo de los ARNm de TLR4 y TLR2 en pacientes con sepsis. Por otro lado, los PRR citosólicos solubles, como los NLR, también juegan un papel en el desequilibrio inmunológico inducido por la sepsis. Los NLR pueden activar vías de señalización que resultan en la formación de inflamasonas, las cuales generan citocinas inflamatorias como IL-1 β e IL-18(14).

Además, la familia de CLR incluye receptores como las dectinas y DC-SIGN, que inducen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y activan respuestas

inflamatorias. Estos receptores participan en el reconocimiento de diferentes patógenos, pero la regulación negativa de sus respuestas aún requiere más investigación. Finalmente, los receptores de ARN bicatenario, como RIG-I y MDA5, también están involucrados en la disfunción inmunológica asociada a la sepsis. Estos PRR pueden ser activados por PAMP exógenos y DAMP endógenos, como en el caso de la sepsis endógena, donde las células hepáticas liberan grandes cantidades de HMGB-1 que, al unirse a endotoxinas bacterianas, pueden desencadenar la piroptosis y resultar en shock, insuficiencia orgánica múltiple y muerte(2).

La patogenia de la sepsis es un proceso complejo que involucra múltiples alteraciones en la respuesta inmune del huésped. Uno de los aspectos clave es la disminución de la expresión de HLA-DR en las células inmunitarias, lo que refleja un estado de inmunosupresión. Esta disminución se acompaña de una reducción en la replicación de linfocitos, una mayor inducción de apoptosis o muerte celular programada, y un aumento en la expresión de moléculas antiinflamatorias. Además, durante la sepsis, se observa una regulación positiva de receptores y ligandos cosupresores, lo que contribuye a la incapacidad del sistema inmunológico para combatir eficazmente las infecciones(15).

Durante el proceso inflamatorio que caracteriza a la sepsis, los neutrófilos juegan un papel crucial. Estos interactúan con las células endoteliales y migran hacia el sitio de la inflamación en respuesta a quimiocinas. En este sitio, los neutrófilos reconocen y fagocitan patógenos, liberando una variedad de factores activos y enzimas proteolíticas para eliminar los patógenos. Los monocitos y macrófagos, otros actores importantes en la sepsis, se activan en respuesta a citocinas como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y el interferón gamma (INF- γ), así como por la presencia de microorganismos patógenos y otros mediadores. Estas células activadas no solo fagocitan y eliminan patógenos, sino que también presentan antígenos a las células T, promoviendo una respuesta inmune adaptativa(16).

Sin embargo, durante la sepsis, se observa una interrupción en el proceso de maduración de las células dendríticas (CD) en órganos como el bazo y los ganglios linfáticos, lo que afecta la capacidad del sistema inmunológico para montar una respuesta eficaz. La activación de las células dendríticas también provoca una rápida acumulación de células inmunes innatas, como monocitos, células asesinas naturales (NK), y granulocitos. En los pacientes con sepsis, los monocitos presentan defectos metabólicos que reflejan un estado de inmunosupresión, caracterizado por una inhibición de procesos metabólicos clave como la glucólisis, la oxidación de ácidos grasos y la fosforilación oxidativa. Las células NK, aunque inicialmente se acumulan y producen altos niveles de INF- γ , pierden su capacidad para apoyar la respuesta inmune Th1 necesaria para eliminar infecciones bacterianas(17).

La inmunosupresión que sigue a la sepsis involucra tanto la inmunidad innata como la adaptativa y se ha descrito como un síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria. Este estado inmunosupresor está regulado por moléculas coestimuladoras como CD80/B7-1, que son producidas a través de la activación de la vía de señalización de los TLR. Además, las células T vírgenes pueden transformarse en células T reguladoras inducidas por citocinas, lo que resulta en una expresión reducida de factores de transcripción relacionados con la presentación de antígenos, como IRF4 y MUM1(18).

Urosepsis

La urosepsis es un tipo de sepsis que se origina en el tracto urinario o en los genitales masculinos y representa entre el 9% y el 31% de los casos de sepsis, con variaciones en la prevalencia según la ubicación geográfica (19) .

Debido a la alta tasa de mortalidad asociada con la urosepsis, junto con las secuelas neurológicas y cognitivas y los elevados costos hospitalarios, es crucial realizar una evaluación rápida y rigurosa en pacientes con infecciones urinarias complicadas que tienen un alto riesgo de progresión a urosepsis . Un estudio retrospectivo de 10

años encontró que el 78% de los hombres y el 54% de las mujeres con urosepsis tenían una obstrucción del tracto urinario. La litiasis reno-ureteral es la principal causa de obstrucción sobreinfectada, seguida por la patología neoplásica, anomalías del tracto urinario y complicaciones postoperatorias(19).

La fisiopatología de la urosepsis es compleja y va más allá de una simple respuesta inflamatoria excesiva. La infección desencadena una respuesta inmune variada y prolongada en el huésped, en la que tanto los mecanismos proinflamatorios como los antiinflamatorios juegan roles cruciales. Las respuestas proinflamatorias, dirigidas a eliminar los patógenos, son responsables del daño tisular colateral, mientras que la respuesta antiinflamatoria, aunque limita la lesión, puede aumentar la susceptibilidad a infecciones secundarias y contribuir al desarrollo de shock, síndrome de disfunción orgánica múltiple y la muerte. Este padecimiento es causado principalmente por bacterias gramnegativas, siendo *Escherichia coli* el patógeno más común (50%), seguido de *Proteus spp.* (15%), *Enterobacter* y *Klebsiella* (15%) y *Pseudomonas aeruginosa* (5%). Las bacterias grampositivas representan el 15% de los casos . Estudios de prevalencia paneuropea y paneuroasiática informaron que el 74% de los pacientes con urosepsis tenían una infección microbiológicamente confirmada . Además, las cepas de *E. coli* aisladas de pacientes con urosepsis tienden a ser menos virulentas y resistentes que las cepas aisladas en infecciones urinarias no complicadas(20).

Tratamiento

Con el avance en la comprensión de la patogenia de la sepsis, también ha progresado la investigación sobre su tratamiento. Aunque se han usado antibióticos, antivirales y agentes vasoactivos en los enfoques tradicionales, aún no existen medicamentos específicos y efectivos para el tratamiento clínico de la sepsis(21). Actualmente, el desarrollo de fármacos se enfoca principalmente en regular la respuesta inflamatoria sistémica, la coagulopatía y la disfunción inmunitaria,

restaurar el equilibrio proinflamatorio y antiinflamatorio del organismo, y mejorar el pronóstico del paciente(22).

Medicamentos para el desequilibrio inflamatorio; En las etapas iniciales de la sepsis, la respuesta inflamatoria excesiva y las tormentas de citocinas son factores cruciales en su desarrollo. Por ello, el objetivo principal en el desarrollo de tratamientos es el antagonismo adecuado de la liberación excesiva de mediadores inflamatorios(23).

Antagonistas de citocinas; Durante la sepsis, el organismo libera grandes cantidades de factores inflamatorios, lo que provoca un aumento de mediadores inflamatorios. Los primeros intentos de modular las respuestas inmunitarias incluyeron anticuerpos que neutralizan TNF- α , los cuales mostraron resultados favorables en estudios animales, pero la mayoría fracasaron en ensayos clínicos de fase III. Sin embargo, dos anticuerpos, Afelimomab y CytoFab, continuaron siendo prometedores. Afelimomab, un fragmento de anticuerpo monoclonal humano contra TNF- α , redujo significativamente los niveles de TNF- α e IL-6 y aceleró la regresión de la disfunción orgánica, reduciendo la mortalidad a 28 días en un 5.8%. CytoFab, un fragmento de IgG de oveja que neutraliza TNF- α , mostró una disminución en los niveles de TNF- α e IL-6 y mejoró el número de días sin respirador y sin necesidad de UCI, aunque no afectó la mortalidad(20).

Antagonistas del PRR; El TLR4 es un receptor importante en la transducción de señales para LPS bacteriano. La inhibición de TLR4 es crucial porque los niveles de LPS aumentan en la sepsis y algunas moléculas endógenas durante la sepsis sensibilizan TLR4. Eritoran y TAK-242 (resatorvid) son inhibidores potentes de TLR4. Aunque el desarrollo de Eritoran se detuvo tras un fallo en fase III, TAK-242 mostró eficacia al prolongar la supervivencia y reducir la disfunción orgánica en modelos animales de sepsis, sin afectar la capacidad del huésped para eliminar bacterias(22,23).

Antagonistas moleculares asociados a patógenos; El LPS, una endotoxina bacteriana, juega un papel fundamental en la sepsis. La polimixina B, un antibiótico que neutraliza endotoxinas, se utiliza en sistemas de hemoperfusión para la depuración de endotoxinas. Aunque algunos estudios mostraron mejoras en la supervivencia y la hemodinámica, otros estudios recientes no confirmaron estos beneficios, lo que sugiere resultados contrastantes(20).

Medicamentos para la coagulopatía; Durante la sepsis, el sistema de coagulación y la inflamación cooperan para causar un desequilibrio entre coagulación y anticoagulación, que puede llevar a una coagulación descontrolada. La inhibición de la coagulación anormal puede ofrecer efectos terapéuticos (20).

APC humana recombinante (rhAPC); Actualmente, la rhAPC es el único fármaco aprobado para la sepsis grave. Su autorización se basó en un estudio exitoso, pero ensayos posteriores no demostraron un beneficio clínico significativo, resultando en su retirada(20).

Reguladores de la trombosis solubles humanos recombinantes; La trombosmodulina (TM) producida por células endoteliales elimina la actividad procoagulante de la trombina. Los estudios con trombosmoduladores solubles recombinantes, como TM recombinante (rTM), mostraron efectos beneficiosos en la coagulopatía, con una reducción significativa en la mortalidad en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID) y sepsis. Otro trombosmodulador, ART-123, también mostró ser seguro en ensayos clínicos(18).

Medicamentos contra la inhibición de la función inmunitaria; Con la mejora en el tratamiento de la sepsis, la disfunción inmunológica persistente se ha convertido en la principal causa de muerte. Superar la apoptosis celular y la inmunosupresión es un enfoque emergente en la investigación de tratamientos farmacológicos(20).

Citocinas; En pacientes con sepsis grave, la función inmune está reducida. Se ha sugerido que la adición de citocinas como G-CSF y GM-CSF podría revertir esta respuesta inmune deteriorada. Aunque no se observó una diferencia en la mortalidad, estos tratamientos aumentaron la tasa de reversión de la infección y mejoraron la respuesta inmune en algunos estudios(20).

Inhibidores moleculares co-inhibidores; Las moléculas correpresoras actúan como reguladores negativos de la activación de células T y los procesos de liberación de citocinas. Moléculas como PD-1 y su ligando PD-L1 transmiten señales inhibitorias que bloquean la función de las células inmunitarias. El bloqueo de la señalización PD-1/PD-L1 es una estrategia emergente para revertir la inmunosupresión en la sepsis. Varios estudios sugieren que el uso de inhibidores de puntos de control podría mejorar la supervivencia en la sepsis, destacando esta estrategia como prometedora para el tratamiento futuro(19).

Fluidoterapia

En el contexto del manejo del shock séptico, la Surviving Sepsis Campaign (SSC) recomienda el uso de cristaloides como primera línea de tratamiento. Aunque la evidencia que respalda esta recomendación es limitada, también se considera el uso de albúmina isooncótica, particularmente en pacientes con niveles bajos de albúmina y posible acumulación de líquidos, para aumentar la presión oncótica plasmática. El debate actual se centra en la elección entre cristaloides balanceados y no balanceados. La solución salina, al ser rica en cloruro, puede inducir acidosis hiperclorémica, lo que puede disminuir la perfusión renal y aumentar el riesgo de insuficiencia renal. Varios estudios sugieren que las soluciones balanceadas, en comparación con las soluciones salinas, podrían reducir la incidencia de insuficiencia renal y, potencialmente, la mortalidad(24).

La guía de la SSC de 2021 favorece el uso de cristaloides balanceados para todos los pacientes con shock séptico, aunque esta recomendación está basada principalmente en el estudio SMART, el cual tiene limitaciones significativas, como ser un estudio de un solo centro, falta de aleatorización individual y una identificación cuestionable de sepsis. A pesar de la recomendación generalizada, algunos expertos argumentan que la elección del tipo de cristaloides debería ser personalizada. Por ejemplo, la solución salina normal podría ser adecuada si se administran volúmenes menores de líquidos, ya que la hipercloremia solo ocurre con grandes volúmenes. Los cristaloides balanceados podrían ser más beneficiosos en pacientes que requieren grandes volúmenes de líquidos y en los que la cloremia aumenta significativamente. Además, los cristaloides no balanceados pueden ser preferibles en casos de traumatismo craneoencefálico e hipocloremia. La medición de la cloremia debería guiar la elección del tipo de líquido(25).

El estudio PLUS comparó el PlasmaLyte con la solución salina normal en pacientes críticos y no encontró diferencias significativas en mortalidad o insuficiencia renal aguda entre los grupos. Este estudio puede haber fallado en mostrar un beneficio de las soluciones balanceadas debido a la administración limitada de líquidos y la falta de diferenciación en el volumen infundido y la cloremia. Por lo tanto, se sugiere una personalización más precisa del tratamiento(26).

La acumulación de líquidos es un factor perjudicial en la UCI, y diversos estudios han demostrado que un balance hídrico acumulado influye en la mortalidad de los pacientes, especialmente durante el shock séptico y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Sin embargo, los estudios que comparan estrategias de fluidoterapia "liberales" versus "restrictivas" no han demostrado una reducción significativa en la mortalidad, aunque han mostrado una disminución en la duración de la ventilación mecánica y la estancia en la UCI. Las estrategias para reducir el balance hídrico acumulado han sido insuficientes debido a limitaciones en los estudios, como la falta de consideración de todas las fuentes de líquidos y la no personalización de las estrategias según las características del paciente(27).

En la fase de reanimación del shock séptico, las directrices de la SSC establecen que los pacientes con hipotensión o un lactato elevado deben recibir al menos 30 ml/kg de cristaloides dentro de las primeras 3 horas. Este volumen se basa en un estudio observacional y puede ser insuficiente o excesivo dependiendo del paciente. La hipovolemia y el déficit de líquidos varían según la gravedad del shock y las pérdidas de líquidos, y la fluidoterapia inicial debe ser individualizada. La evaluación de la respuesta a la precarga debería hacerse después de la fase inicial para evitar la infusión innecesaria de líquidos(28).

En cuanto a la administración de vasopresores, la noradrenalina puede ser iniciada tempranamente en algunos pacientes para mejorar la presión arterial y limitar el equilibrio de líquidos. Estudios observacionales sugieren que el inicio temprano de noradrenalina podría reducir el balance de líquidos y mejorar la supervivencia, aunque los resultados son mixtos. El estudio CLOVERS, que comparó estrategias de administración temprana de noradrenalina con estrategias liberal en líquidos, no mostró diferencias significativas en la mortalidad a los 90 días, y la administración temprana de noradrenalina no fue evaluada por separado(30).

La personalización de la decisión para detener la infusión de líquidos es esencial, especialmente en la fase de estabilización. En pacientes con SDRA, la monitorización del agua pulmonar extravascular y la presión capilar pulmonar puede ayudar a evaluar el riesgo de edema pulmonar. La hipertensión intraabdominal también debe considerarse, ya que puede influir en la perfusión y el pronóstico del paciente. La presión venosa central (PVC) puede proporcionar información valiosa sobre la disfunción orgánica y debe ser monitorizada para ajustar la infusión de líquidos(23).

Es importante que la fluidoterapia en el shock séptico sea cuidadosamente adaptada a las necesidades individuales del paciente, considerando la respuesta a la precarga, los efectos hemodinámicos de los líquidos y vasopresores, y la

monitorización de posibles complicaciones como el edema pulmonar y la hipertensión intraabdominal. Una estrategia personalizada y flexible es crucial para mejorar los resultados y evitar efectos adversos relacionados con la sobrecarga de líquidos(23).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La sepsis de origen urinario se considera una respuesta sistémica a la infección del tracto urinario, donde llega a ocurrir disfunción orgánica. Es de vital importancia identificar a los pacientes en un estadio temprano para normar conducta adecuada. La sepsis será evidenciada con clínica agregando signos sistémicos con síntomas de disfunción orgánica e hipotensión persistente asociada con tejido hipóxico, englobando comorbilidades de los pacientes como son: Diabetes Mellitus, Hipertensión, Inmunodeprimidos entre otras..

El tratamiento de los pacientes con urosepsis debe ser abordado de forma multidisciplinaria e ir dirigido asegurando la estabilidad hemodinámica, ventilación, uso de soluciones con cristaloides o coloides, manejo empírico hasta obtener resultado de urocultivo y dirigir antibioticoterapia de acuerdo a el agente causal.

Pregunta:

¿Cual es el panorama clínico - epidemiológico de la sepsis de origen urinario en pacientes atendido en el servicio de Urgencias del Hospital General Dr. Eduardo Vazquez Navarro de Puebla en el periodo de enero a diciembre de 2023?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Identificar el panorama clínico-epidemiológico de sepsis de origen urinario en pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital General Eduardo Vazquez Navarro de Puebla, en el periodo enero a diciembre de 2023.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Analizar los perfiles demográficos de los pacientes
- Identificar las principales comorbilidades de los pacientes
- Identificar el microorganismo aislado con mayor frecuencia en pacientes diagnosticados con sepsis de origen urinario,

MATERIAL Y METODO

La presente investigación se realizó en pacientes que ingresaron al Hospital Eduardo Vazquez Navarro que presentaron diagnóstico de sepsis de origen urinario, se tomó registro de pacientes que ingresaron al servicio de urgencias durante el periodo de enero a diciembre de 2023 y se analizaron 115 pacientes.

El tipo de estudio es descriptivo, prospectivo y observacional, se buscó expedientes con clínica y diagnóstico de sepsis de origen urinario, de ambos sexos, datos de respuesta inflamatoria sistémica con rango de edad entre de 18 a 70 años, que contaran con urocultivos positivos en las 72 hrs después de su ingreso.

Aquellos con defunción secundaria a sepsis de origen urinario en las primeras 24 hrs de ingreso al servicio de urgencias fueron eliminados, pacientes que desarrollaron sepsis de origen urinario posterior a la colocación de sonda vesical, pacientes que no hubo seguimiento inicial hasta su egreso y pacientes con diagnóstico de parálisis cerebral también fueron eliminados.

Se buscó en archivo del Hospital Eduardo Vazquez Navarro y en la plataforma del servicio de epidemiología que los pacientes ingresados en el periodo comprendido del estudio cumplieron con los criterios de inclusión. Se revisaron expedientes que los pacientes fueran ingresados al área de urgencias que tuvieran un seguimiento y comprobando cumplieran con clínica y diagnóstico de sepsis de origen urinario, que contaran con urocultivo en las 72 horas de su ingreso y se pudo identificar el agente causal más frecuente así como la sensibilidad y la resistencia en el servicio de urgencias del Hospital General Eduardo Vazquez Navarro.

Los datos obtenidos se registraron en una hoja de recolección de datos, también se creó una base de datos en sistema electrónico. Se analizaron los datos obtenidos y se realizaron las conclusiones. En cuanto al análisis de la información fue estadística descriptiva.

Población elegible:

Se realizará de acuerdo a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Paciente con diagnóstico confirmado de sepsis de origen urinario (clínica de infección del tracto urinario, leucocitosis, neutrofilia y ego patológico)
- Pacientes con datos de respuesta inflamatoria sistémica
- Pacientes con rango de edad entre de 18 a 70 años
- Pacientes que cuente con urocultivos positivo en las 72hrs después de su ingreso

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes que desarrollen sepsis de origen urinario posterior a 72 hrs de ingreso al servicio de urgencias
- Pacientes que no cuentan con urocultivo y antibiograma
- Pacientes que están fuera del periodo de estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes con defunción secundaria a sepsis de origen urinario en las primeras 24 hrs de ingreso al servicio de urgencias
 - Pacientes que desarrollen sepsis de origen urinario posterior a la colocación de sonda vesical
 - Pacientes que no hubo seguimiento inicial hasta su egreso.
- Pacientes con diagnóstico de PCI

ESTRATEGIA DE MUESTREO.

- Todos los pacientes con sepsis de origen urinario
- Se llevará a cabo un análisis de los pacientes identificados favorables para este estudio con diagnóstico de sepsis de origen urinario en el periodo de enero a diciembre de 2023.

RESULTADOS

Al realizar el análisis de la base de datos se encontraron un total de 115 pacientes de los cuales el 55% fueron mujeres y 45% hombres durante enero a diciembre del 2023 con diagnóstico de sepsis de origen urinario que ingresaron en el servicio de urgencias, se corroboró que todos los pacientes con taran con diagnóstico descrito en notas de ingreso y evolución de pacientes.

RESULTADOS N= 115 PACIENTES

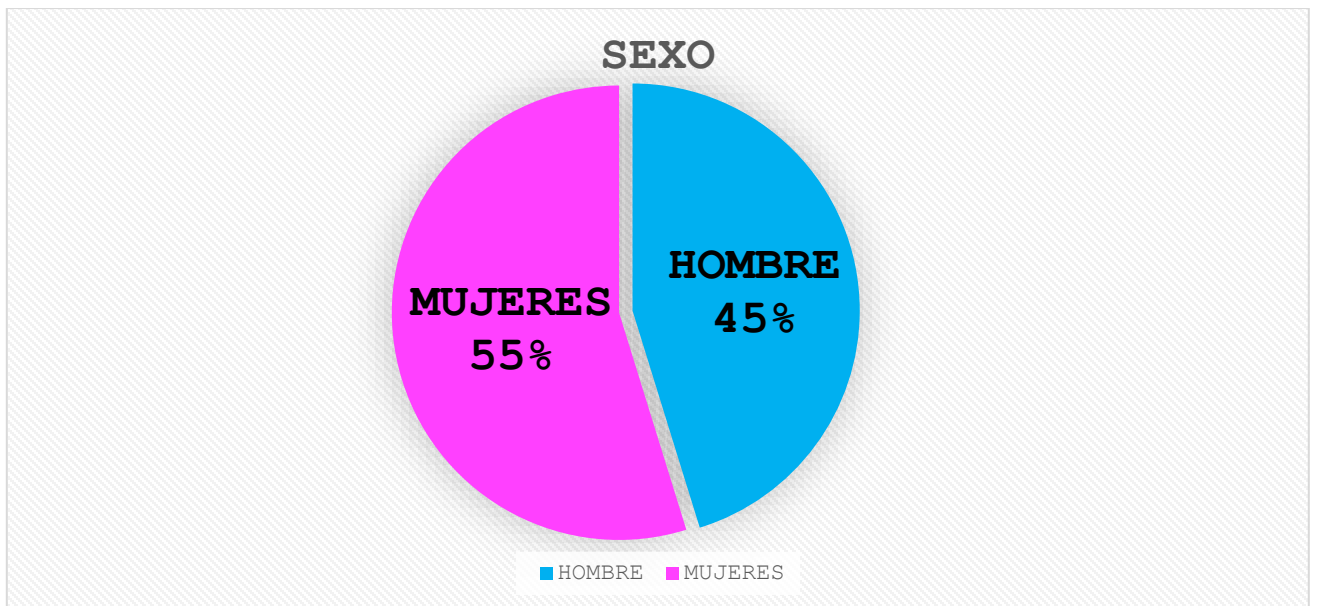


FIGURA 1

Como se muestra en la figura 1 en una muestra de 115 pacientes se encontró que el 55% de ellos son de sexo femenino y el 45% restante son masculino.

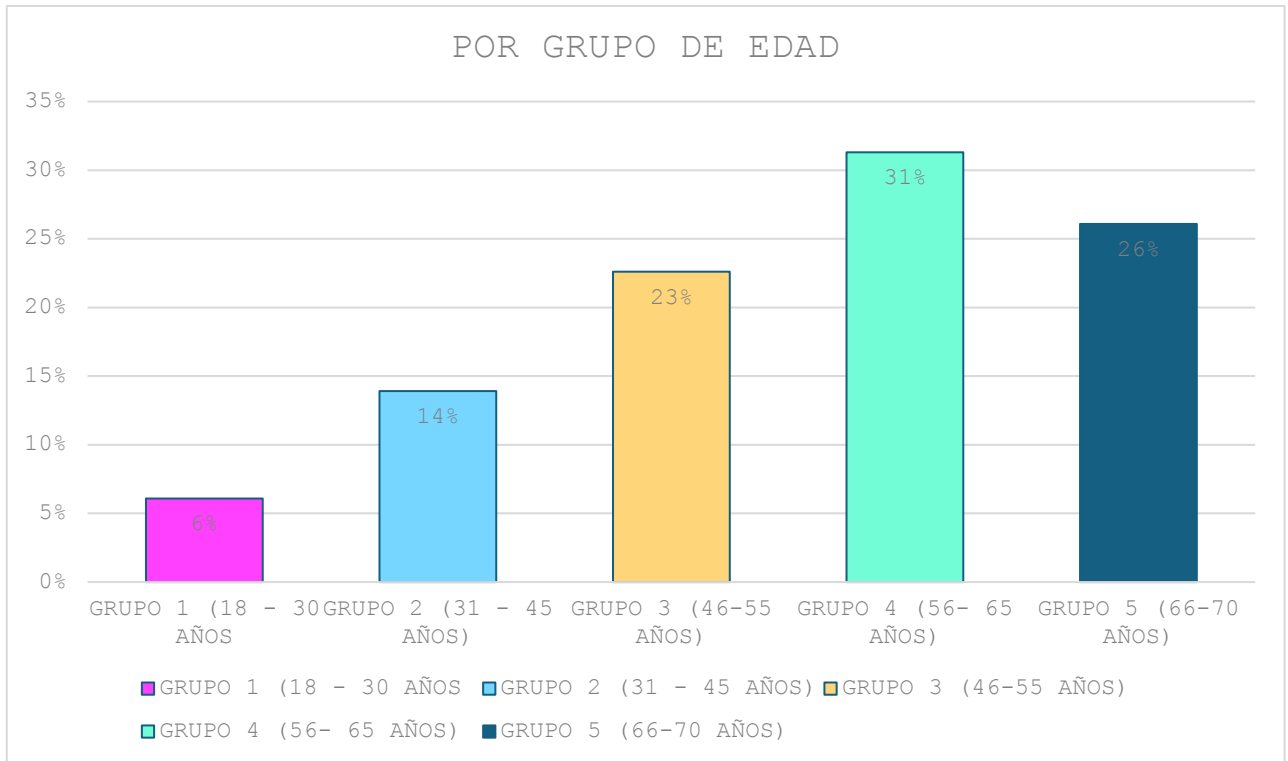


FIGURA 2

De acuerdo a la figura 2. El grupo de edad con mas pacientes se encuentra en el rango de 56 a 65 años represento el 31%, mientras que los pacientes mas jovenes (18 a 30 años) represento un total de 6%.

PACIENTES CON COMORBILIDADES

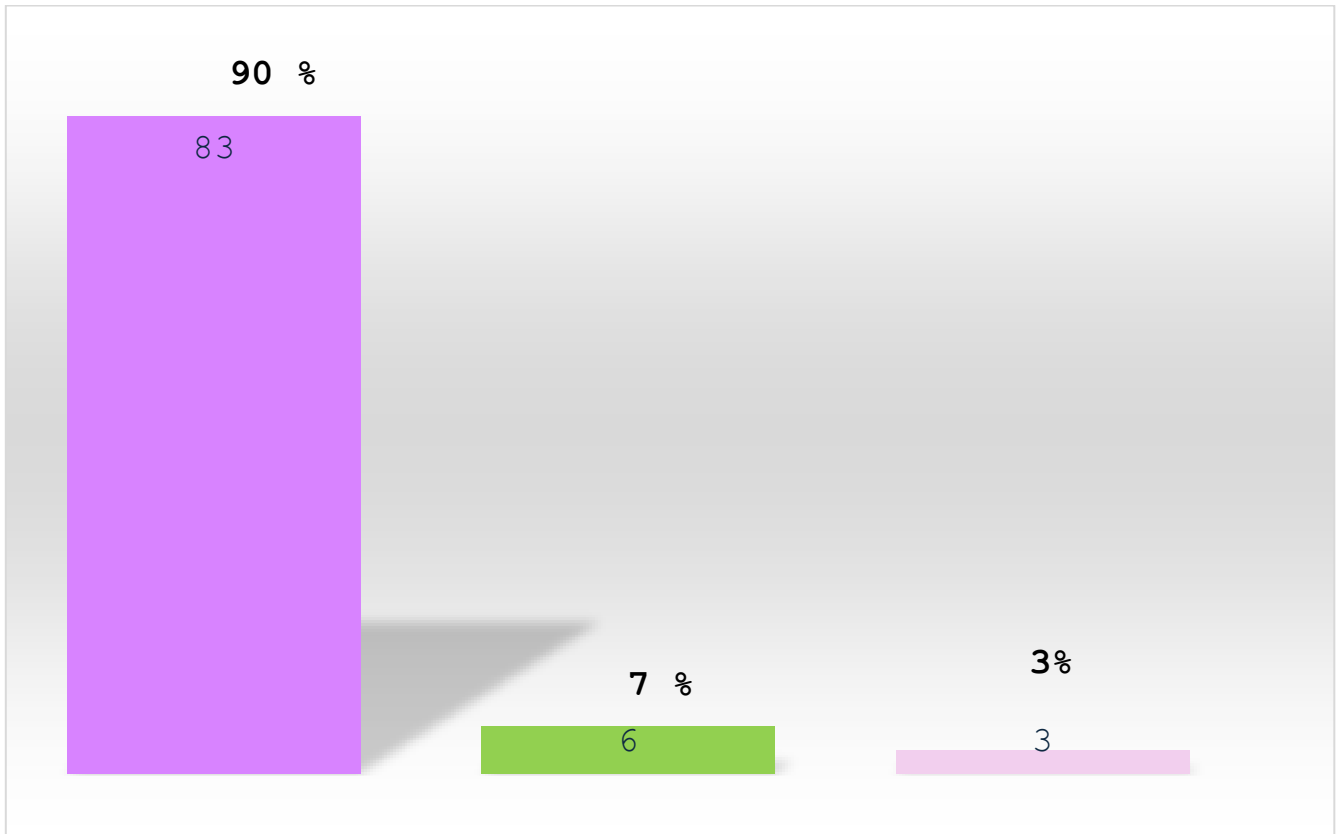


FIGURA 3

De acuerdo a la figura 3. De la muestra estudiada el 90% de los pacientes contaba con Diabetes e Hipertensión, solo el 7% presento Diabetes Mellitus.

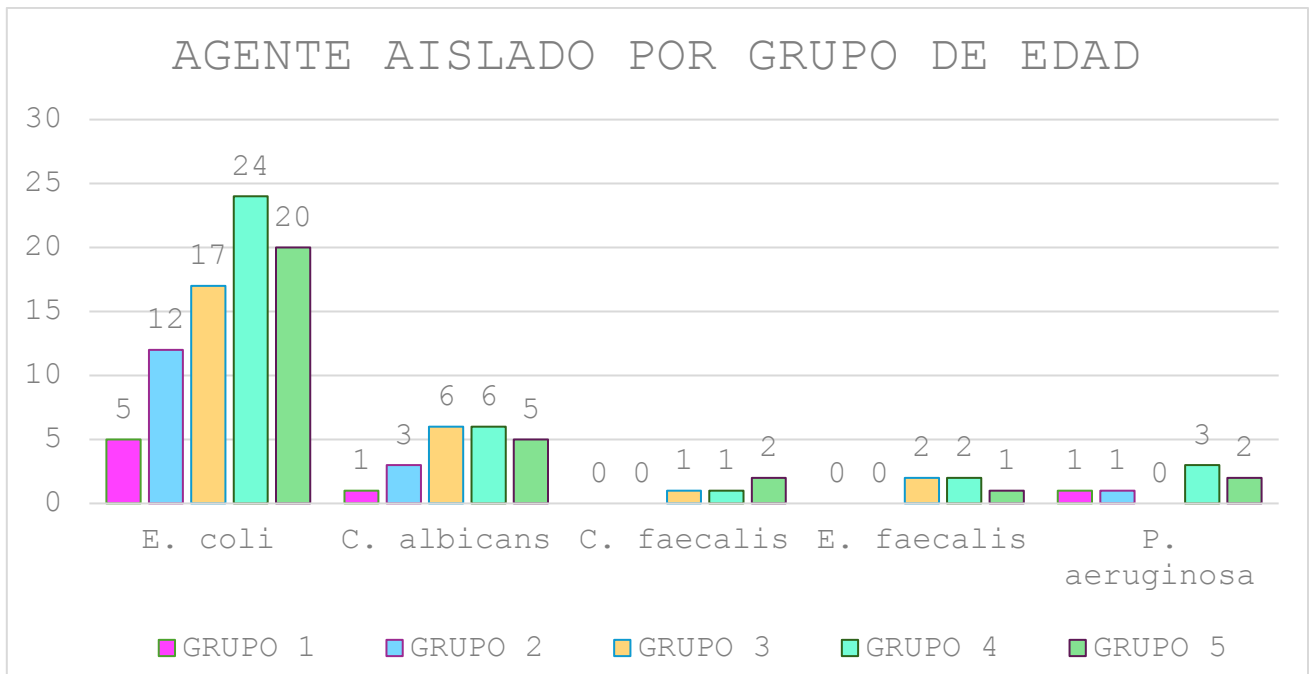


FIGURA 4

De acuerdo a la figura 4. El agente aislado mas frecuente fue E. coli presentandose con mayor frecuencia en los 5 grupos de edad.

El agente C. Albicans se encontro en segundo lugar de frecuencia en grupos 3 y 4.

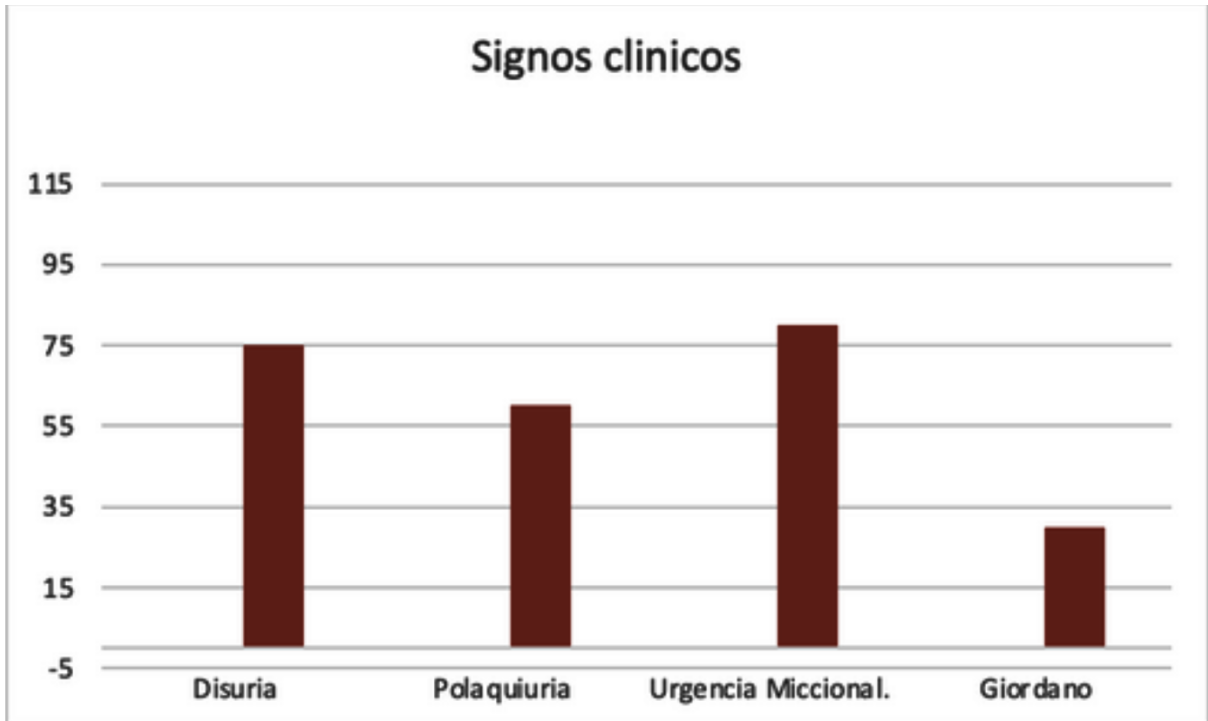


FIGURA 5

De acuerdo a la figura 5. Se encontro que los signos clinicos mas furecuentes en 75 pacientes fueron disuria y urgencia miccional.

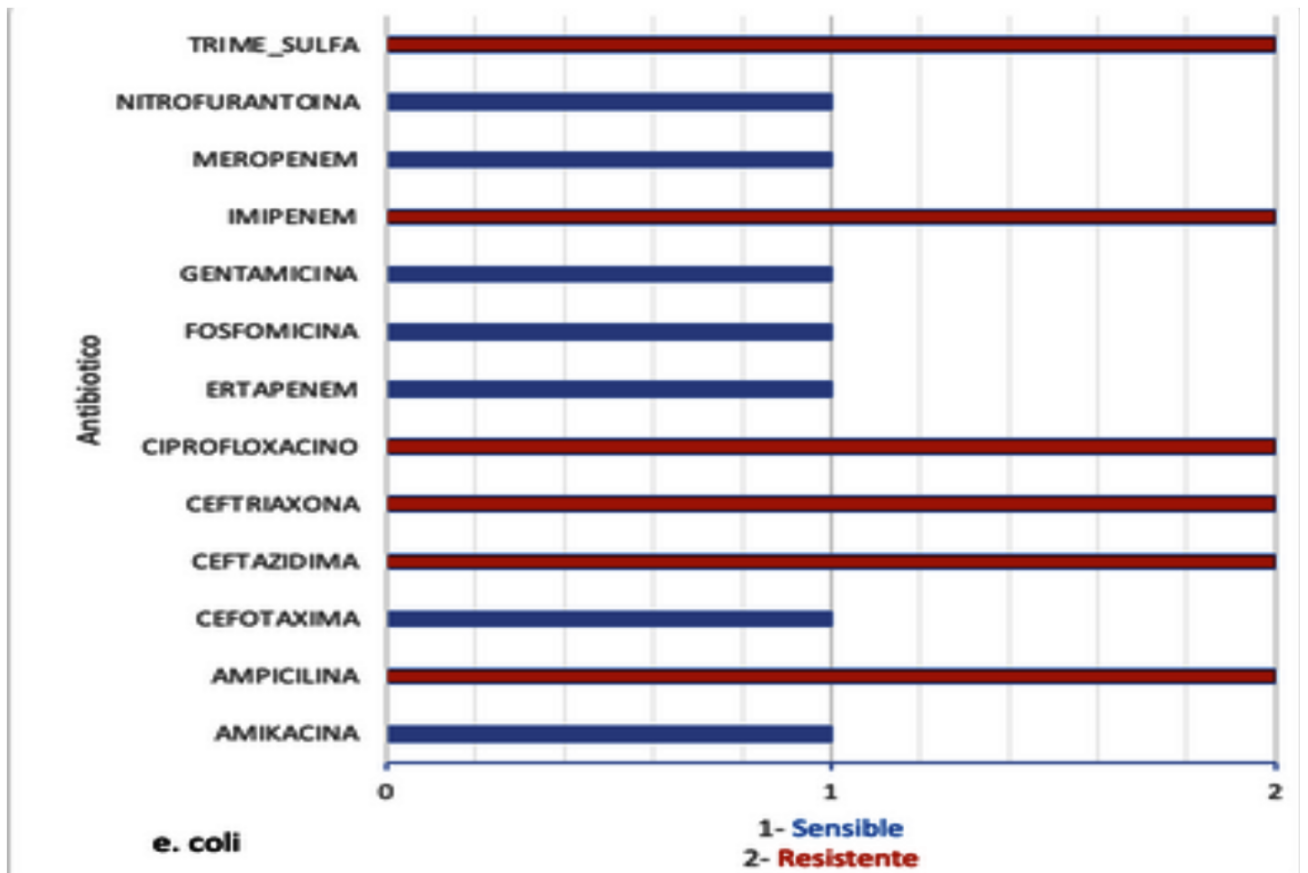


FIGURA 6

De acuerdo a la figura 6. Se evidenció que el agente E coli tiene mayor sensibilidad a Carbapenémico tipo meropenem, gentamicina, fosfomicina, cefotaxima y amikacina.

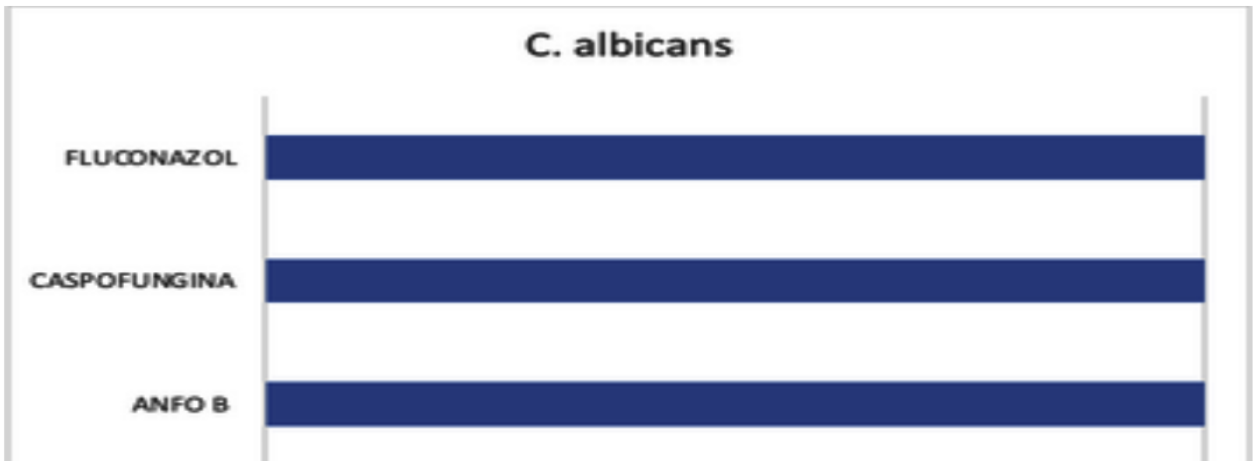


FIGURA 7

De acuerdo a la figura 7. El agente Candida albicans tienen sensibilidad a fluconazol caspofungina y antorericina B.



FIGURA 8

De acuerdo a la figura 8. El agente causal Pseudomonas es resistente a meropenem, ciprofixlacino, ceftazidima y amikacina.

DISCUSIÓN

Se realizó una muestra de 115 expedientes conformada por 63 (55%) mujeres, 52 (45%) hombres, el promedio de edad fue de 56-65 (31%) años, pacientes con comorbilidad 92 (80%), pacientes sin comorbilidad 23 (20%), compartiendo ambas comorbilidades de diabetes e hipertensión 83 (90%) pacientes, presentando solo diabetes 8 (7%) pacientes, presentando solo hipertensión arterial 3 (3%), el agente etiológico más frecuente fue *E. coli* (53.3%). Con resultado de acuerdo a signos clínicos a su llegada a servicio de urgencias; Con resultados de urocultivo en donde se evidencia la resistencia a múltiples fármacos como trimetoprim con sulfametoxazol, imipenem, ciprofloxacino, ceftriaxona, ceftazidima y ampicilina; Para el agente como *Candida Albicans* se observa adecuada sensibilidad a manejo farmacológico. El microorganismo gram negativo como *Pseudomonas aureginosa* representa resistencia a diferentes familias de antibióticos.

CONCLUSIÓN.

Se confirma que en sepsis de origen urinario continua siendo el agente causal más frecuente *Escherichia coli* y a pesar de ser manejados con esquema de antibioticoterapia de acuerdo a guías , se demostro que la bacteria *E. coli* presenta sensibilidad a meropenem, gentamicina, fosfomicina, ertapenem cefotaxima y amikacina, el agente fungico aislado en este estudio; *Candida albicans* presente sensibilidad a los 3 farmacos empleados en antibiograma. *Pseudomonas auriginosa* con resistencia a farmacos meropenem, ciprofloxacino, ceftazidima y amikacina, por lo que podemos concluir que en servicio de Urgencias de Hospital General Eduardo Vazquez Navarro se puede iniciar de forma empirica antibioticos para *E. Coli*, antifungicos para *Candida albicans*. Se debera tomar en cuenta de resistencia de pseudomona que se presenta con diferentes antibioticos, se recomienda iniciar de forma temprana urocultivo con antibiograma para manejo integral de sepsis de origen urinario.

Se toma en cuenta con estos resultados que el inicio de antibioticoterapia adecuada para tratamiento de sepsis de origen urinario ayudara a disminuir incidencia de sepsis refractaria a tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med*. 2023 Apr 28;12(9):3188.
2. Jarczак D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med (Lausanne)*. 2021 May 14;8.
3. Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020 Apr 1;101(7):409–18.
4. Santacroce E, D'Angerio M, Ciobanu AL, Masini L, Lo Tartaro D, Coloretti I, et al. Advances and Challenges in Sepsis Management: Modern Tools and Future Directions. *Cells*. 2024 Mar 2;13(5):439.
5. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. Vol. 14, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 417–27.
6. Araiza A, Duran M, Varon J. Administration of vasopressors through peripheral venous catheters. *Can Med Assoc J*. 2022 May 30;194(21):E739–E739.
7. Zimmermann T, Brealey D, Singer M. Diagnosing sepsis: where we're at and where we're going. *Intensive Care Med*. 2024 Jun 2;50(6):957–9.
8. McMullan RR, McAuley DF, O'Kane CM, Silversides JA. Vascular leak in sepsis: physiological basis and potential therapeutic advances. *Crit Care*. 2024 Mar 23;28(1):97.
9. Kamath S, Hammad Altaq H, Abdo T. Management of Sepsis and Septic Shock: What Have We Learned in the Last Two Decades? *Microorganisms*. 2023 Sep 4;11(9):2231.

10. De Waele JJ, Girardis M, Martin-Loeches I. Source control in the management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2022 Dec 14;48(12):1799–802.
11. Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 29;20(21):5376.
12. Chiscano-Camón L, Plata-Menchaca E, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. Fisiopatología del shock séptico. *Med Intensiva.* 2022 May;46:1–13.
13. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Jul 24;14(7):417–27.
14. Vincent JL. Current sepsis therapeutics. *EBioMedicine.* 2022 Dec;86:104318.
15. Pan S, Lv Z, Wang R, Shu H, Yuan S, Yu Y, et al. Sepsis-Induced Brain Dysfunction: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Aug 24;2022:1–13.
16. Mirijello A, Tosoni A. New Strategies for Treatment of Sepsis. *Medicina (B Aires).* 2020 Oct 10;56(10):527.
17. Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, Ferrer R, Huttner A, Conway Morris A, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med.* 2023 Feb 2;49(2):142–53.
18. Zhang WY, Chen ZH, An XX, Li H, Zhang HL, Wu SJ, et al. Analysis and validation of diagnostic biomarkers and immune cell infiltration characteristics in pediatric sepsis by integrating bioinformatics and machine learning. *World Journal of Pediatrics.* 2023 Nov 28;19(11):1094–103.

19. Chang YM, Chou YT, Kan WC, Shiao CC. Sepsis and Acute Kidney Injury: A Review Focusing on the Bidirectional Interplay. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 15;23(16):9159.
20. Guliciuc M, Maier AC, Maier IM, Kraft A, Cucuruzac RR, Marinescu M, et al. The Urosepsis—A Literature Review. *Medicina (B Aires).* 2021 Aug 25;57(9):872.
21. del Río-Carbajo L, Nieto-del Olmo J, Fernández-Ugidos P, Vidal-Cortés P. Resuscitation strategy for patients with sepsis and septic shock. *Med Intensiva.* 2022 May 1;46:60–71.
22. Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, Calandra T, Daneman N, DeWaele J, et al. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit Care.* 2021 Dec 26;25(1):307.
23. McAteer J, Lee JH, Cosgrove SE, Dzintars K, Fiawoo S, Heil EL, et al. Defining the Optimal Duration of Therapy for Hospitalized Patients With Complicated Urinary Tract Infections and Associated Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases.* 2023 May 3;76(9):1604–12.
24. Kamath S, Hammad Altaq H, Abdo T. Management of Sepsis and Septic Shock: What Have We Learned in the Last Two Decades? Vol. 11, *Microorganisms.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
25. Zampieri FG, Bagshaw SM, Semler MW. Fluid Therapy for Critically Ill Adults with Sepsis: A Review. Vol. 329, *JAMA.* American Medical Association; 2023. p. 1967–80.
26. Finfer S, Micallef S, Hammond N, Navarra L, Bellomo R, Billot L, et al. Balanced Multielectrolyte Solution versus Saline in Critically Ill Adults. *New England Journal of Medicine.* 2022 Mar 3;386(9):815–26.

27. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2023 Feb 9;388(6):499–510. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2212663>
28. Yassin A, Kaye KS, Bhowmick T. Unitary Tract Infection Treatment: When to Use What Agents including Beta-lactam Combination Agents. Vol. 38, *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2024. p. 295–310.
29. De Waele JJ, Girardis M, Martin-Loeches I. Source control in the management of sepsis and septic shock. Vol. 48, *Intensive Care Medicine*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 1799–802.
30. Teja B, Bosch NA, Walkey AJ. How We Escalate Vasopressor and Corticosteroid Therapy in Patients With Septic Shock. Vol. 163, *Chest*. Elsevier Inc.; 2023. p. 567–74.