

Opinión

Perspectivas terapéuticas actuales de la sepsis

J. Gómez¹, L. Muñoz² y J. Ruiz³

Servicios de ¹Medicina Interna-Infeciosas, ²Urgencias y ³Microbiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca;
Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Murcia

La sepsis constituye el proceso infeccioso de mayor significación en la práctica clínica hospitalaria, debido a las dificultades en su diagnóstico y tratamiento. En los últimos años, aunque su frecuencia ha aumentado, su mortalidad ha descendido del 27,8% al 18,7%, en probable asociación con un mayor y mejor uso de los antibióticos de amplio espectro, que a su vez ha influido en un cambio de etiología al favorecer el aumento de los grampositivos sobre los bacilos gramnegativos como agentes etiológicos de estas infecciones (1). Por otra parte, fundamentalmente en los casos de sepsis por gramnegativos de adquisición nosocomial, se ha producido un incremento de las resistencias de las enterobacterias frente a las cefalosporinas de tercera generación y las fluoroquinolonas, debido al desarrollo de betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) en cerca del 15% de los casos, así como de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistentes al imipenem, probablemente asociado a un mayor consumo de estos fármacos (2).

Ante todo lo anterior se requiere una mayor concienciación de la magnitud del problema, ya que el tratamiento antibiótico no adecuado o tardío se ha asociado a una mayor mortalidad y es conocido el hecho de que, en los casos de sepsis complicada o "shock" séptico, el tratamiento antibiótico precoz y adecuado de elevada actividad bactericida y con menor inducción de endotoxinas, puede posibilitar una mejora de la evolución, pues cuando se inicia la cascada de citocinas los antimicrobianos ya no pueden bloquear su acción (3, 4).

El diagnóstico de sospecha precoz será de máxima importancia, siendo más valorado cuanto mayor conocimiento tengamos de lo que es y significa el estado de sepsis. En este sentido clínico, el diagnóstico de sepsis requiere dos signos de infección sistémica junto con uno o más signos de inflamación generalizada. Los signos de infección son fiebre >38 °C, escalofríos, hipotermia, leucocitosis >12.000 o leucocitopenia <3000 y hemocultivos positivos. Como manifestaciones de respuesta sistémica inflamatoria tenemos: hipotensión sistólica <90 mmHg, acidosis metabólica, taquipnea >25 rpm, taquicardia >90 pm, oliguria <30 ml/2 horas, hipoxemia <60 mmHg, trombocitopenia <150.000, alteraciones del estado de consciencia, coagulopatía con alargamiento de tiempo del protrombina, descenso del fibrinógeno y elevación de los productos de degradación del fibrinógeno. La sepsis se considera muy grave o complicada cuando afecta a uno o más órganos, entendiéndose como "shock" séptico refractario la presencia de disfunción orgánica con tensión arterial sistólica <90 mmHg que no responde a la perfusión rápida de 500 ml de suero fisiológico o expansor de plasma, o si requiere fármacos vasopresores para mantener una tensión arterial sistólica >90 mmHg (5, 6).

¿CÓMO SE PRODUCE?

La sepsis se produce como consecuencia de la invasión del torrente circulatorio por un microorganismo, que desencadena una reacción compleja de tipo inmunitario como

respuesta protectora. A partir de esta secuencia se liberan, como principales sustancias de tipo peptídico, las citocinas, de las cuales las más importantes son el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 1 y la interleucina 8, como elementos proinflamatorios, y la interleucina 6 y la interleucina 10 como elementos de tendencia antiinflamatoria. Los primeros son sinérgicos y su inhibición mejora la función de los órganos afectados por la sepsis, con aumento de la supervivencia en los modelos experimentales. De ellos, la IL-8 puede tener un papel relevante en perpetuar la inflamación. La IL-6 y la IL-10 aumentan la acción de los reactantes de fase aguda y de las inmunoglobulinas, e inhiben los linfocitos T y los macrófagos. Sin embargo, la eficacia de los antagonistas de las citocinas en la disminución de la mortalidad de los pacientes con sepsis grave por gramnegativos no está probada. Los metabolitos del ácido araquidónico, las prostaciclina y las prostaglandinas intervienen en la producción de fiebre, taquicardia, taquipnea y acidosis láctica, y al utilizar sus inhibidores se reducen de intensidad pero no influyen en la mortalidad (5, 7).

¿QUÉ RELACIÓN EXISTE ENTRE HUÉSPED Y MICROORGANISMO?

Las defensas del huésped constituyen el factor de mayor importancia cuando se trata de establecer el pronóstico

de la infección, junto con la gravedad clínica inicial, el foco pulmonar y el aislamiento de *P. aeruginosa* o flora polymicrobiana. En el 20% a 30% de los casos el foco no está aclarado, siendo los más frecuentes la orina, el pulmón y la cavidad abdominal.

Los hemocultivos son la principal prueba microbiológica para el diagnóstico, pero sólo son positivos entre el 30% y el 60%, según el tipo de pacientes estudiados. Existen, por tanto, pacientes con sepsis graves y hemocultivos negativos, y pacientes con reacción inflamatoria sistémica importante no causada por infección grave (pancreatitis), si bien representa el episodio previo a su posterior adquisición dentro del hospital (5, 8, 9).

El espectro de los microorganismos aislados cambia según el tipo de hospital y pacientes, y en gran relación con el uso previo de antibióticos.

¿CUÁNDO SE INICIA EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO?

Ante la sospecha diagnóstica tenemos que iniciar el tratamiento antibiótico de forma precoz, realizando casi simultáneamente al inicio de su administración una serie de estudios (10) (Tabla 1).

Tabla 1. Protocolo de actuación ante la sospecha clínica de sepsis.

- 1) Toma de constantes, temperatura, tensión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria, y sonda vesical con control de diuresis en las primeras horas. Si no hay oliguria <30 ml/hora se puede retirar la sonda vesical.
- 2) Colocación de catéter venoso periférico para la administración rápida de fluidoterapia según situación clínica, y determinar PCP en caso de "shock".
- 3) Realización simultánea de hemocultivos seriados y cultivos de otras localizaciones según la clínica. Hemograma, bioquímica, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, gasometría, coagulación.
- 4) Estudios radiológicos estándar: radiografía de tórax, ecografía abdominal y TC según clínica y foco probable.
- 5) Tras la realización en la primera hora de todas las pruebas señaladas, iniciar tratamiento antibiótico según protocolo, más las siguientes medidas de soporte:
 - Fluidoterapia adecuada según situación clínica.
 - Oxígeno (35%) en mascarilla, continuo.
 - a) Si hipotensión sistólica <90 mmHg, perfusión de 1000 cc de solución salina isotónica en una hora.
 - b) Si recuperación de la tensión arterial sistólica >90 mmHg, seguir perfusión según situación clínica, diuresis y creatinina, BUN e iones.
 - c) Si hipotensión sistólica mantenida <90 mmHg y ausencia de respuesta a volumen, con oliguria <30 ml/2 horas y PCP >12, administrar:
 - Perfusión de dopamina 2 amp. + dobutamida 1 amp. en 100 ml cada una por separado a ritmo de 21 ml/h.
 - Si pH <7,2 administrar bicarbonato 1 molar según títulos de bicarbonato en plasma, midiendo la reserva alcalina.
 - Simultáneamente corticosteroides, hidrocortisona 75 mg/6 h por vía i.v., o 6-metilprednisolona a razón de un bolo de 200 mg inicial y después 20-40 mg/6 h por vía i.v.
 - Perfusión de insulina según glucemia, especialmente en postoperados.
 - Oxígeno a PPI si pO₂ <60 mmHg inicial.
 - Valoración del estado nutricional y administración de aminoácidos enteral o parenteral según situación clínica.

Estudio de la infección

Realización de un mínimo de dos hemocultivos seriados, así como otros estudios microbiológicos (cultivos de otras localizaciones, antígenos urinarios, PCR, etc.) según la clínica.

Hemograma con VSG y determinación de proteína C reactiva.

Estudio del paciente

Revisión frecuente de las constantes hemodinámicas y catalogación de la gravedad clínica inicial y del pronóstico de su enfermedad de base.

Estudio funcional de órganos, mediante pruebas bioquímicas, de coagulación y gasometría.

Valoración de focos: clínica y realización de pruebas diagnósticas (radiografía de tórax, ecografía abdominal o de otras localizaciones, TC), según las manifestaciones clínicas y la presentación.

Estudio del tratamiento antibiótico

Tras la toma de muestras adecuadas para cultivo debe iniciarse inmediatamente el tratamiento antibiótico adecuado, según la gravedad clínica, el tipo de paciente, la localización de la infección, antecedentes de infecciones y uso previo de antibióticos, ya que cuanto más precoz sea el tratamiento mayor será la eficacia, pues se ha demostrado que en meningitis y neumonías la instauración en las primeras horas (menos de ocho) se asocia con una menor mortalidad que cuando se inicia más tarde. En nuestra experiencia, el uso protocolizado iniciado en las dos primeras horas de ver al paciente con neumonía por *Legionella* se ha asociado con una tasa de mortalidad mínima (<3%), muy inferior a lo encontrado en otras series.

¿QUÉ REQUISITOS DEBE REUNIR EL AGENTE ANTIMICROBIANO ELEGIDO? (Tablas 2 a 4)

- Buena actividad frente a los microorganismos patógenos causantes con más frecuencia de estos procesos, según topografía infecciosa, tipo de paciente y adquisición, antecedentes de instrumentaciones previas y uso previo de antibióticos. En nuestra experiencia, *Escherichia coli*, junto a *Streptococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus meningitidis*, se asocian con sepsis de adquisición comunitaria; *E. coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella*

pneumoniae, *Enterobacter cloacae* y *A. baumannii* se asocian con adquisición nosocomial, variando según sean sepsis precoces o tardías y con el antecedente de estancia previa en UCI o cirugía previa, lo cual predispone a infecciones polimicrobianas. En la actualidad, los problemas de resistencia se centran fundamentalmente en las fluoroquinolonas (ciprofloxacino) frente a *E. coli* y *P. aeruginosa* (28% a 38%), lo cual impide su uso empírico inicial en el tratamiento de estos procesos como únicos agentes (2). Asimismo, estamos encontrando cada vez con más frecuencia, especialmente en las infecciones urinarias recidivantes y en las infecciones hospitalarias por gramnegativos con antecedentes de uso previo de betalactámicos, enterobacterias con BLEA en cerca del 12% de los aislamientos, lo cual hace que en estos casos deba valorarse el tratamiento con cefalosporinas de cuarta generación o con un carbapenémico (11). Por último, *S. aureus* muestra un incremento de resistencias a la meticilina, que asciende al 31%, lo cual implica la necesidad del uso de glucopéptidos o linezolid ante la sospecha de infección hospitalaria grave en servicios con alta frecuencia de estas infecciones, como traumatología, UCI, quemados, cirugía cardiovascular, neurocirugía y pacientes inmunodeprimidos con catéteres centrales, nutrición parenteral, etc. (12).

- Elevada actividad bactericida. A igualdad de sensibilidad *in vitro*, la ceftazidima ofrece la mayor actividad bactericida frente a *P. aeruginosa* y enterobacterias.
- Buena correlación entre actividad *in vitro* e *in vivo*. Así, en sepsis por grampositivos no debe usarse ciprofloxacino ni levofloxacino, aunque sean sensibles *in vitro*, porque existe discordancia clínica al tener CMI en el límite y no alcanzar concentraciones elevadas por encima de las CMI, así como por tener una menor actividad bactericida. En sepsis por bacilos gramnegativos con sensibilidad intermedia a las cefalosporinas de tercera generación o al ciprofloxacino, no tienen que utilizarse estos agentes al no lograr concentraciones óptimas que aseguren una buena respuesta terapéutica, con la única excepción de la infección de orina, dadas las elevadas concentraciones que en ella pueden lograrse. No obstante, es prudente no utilizarlos teniendo en cuenta la mayor tendencia a las recidivas tras su empleo en estos casos (12).
- Buenas concentraciones plasmáticas y tisulares, dos a tres veces por encima de las CMI, y que se mantengan el 50% del intervalo entre dosis, especialmente con los betalactámicos, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos, del área bajo la curva, ya que son dependientes de la concentración y de la dosis. En las infecciones pul-

Tabla 2. Tratamiento de las sepsis comunitarias.

a) Foco no aclarado, sin neutropenia, con o sin antibióticos previos:	
<ul style="list-style-type: none"> • Menores de 40 años <i>S. aureus</i>, <i>Streptococcus</i> spp. 	Cloxacilina 2 g/4 h.i.v. o fosfomicina 4 g/6 h.i.v. + gentamicina 3 mg/kg/d i.v.
<ul style="list-style-type: none"> • Menores de 40 años <i>S. pneumoniae</i>, <i>Streptococcus</i> spp., <i>E. coli</i>, <i>P. mirabilis</i>, <i>K. pneumoniae</i> – Sin antibióticos previos – Con antibióticos previos – Si alergia a betalactámicos 	Amoxicilina-ácido clavulánico 2 g/8 h.i.v. o ceftriaxona 1-2 g/24 h i.v. Cefepima 2 g/8-12 h i.v. Teicoplanina o vancomicina + aztreonam

b) Foco urinario*	
<ul style="list-style-type: none"> • Sin antibióticos previos adecuados, con o sin antecedentes urológicos, instrumentación o cirugía previa Gramnegativos 	Ceftazidima 1 g/6-8 h i.v. o aztreonam 1 g/6-8 h i.v.
<ul style="list-style-type: none"> • Con uso previo de antibióticos betalactámicos o fluoroquinolonas y con antecedentes urológicos, instrumentación o cirugía previa Gramnegativos con BLEA • Si alergia a betalactámicos 	Piperacilina-tazobactam 4 g/6-8 h o cefepima 2 g/8-12 h i.v. Ciprofloxacino 400 mg/12 h + gentamicina o tobramicina

c) Foco abdominal biliar	
<ul style="list-style-type: none"> • Menores de 70 años <i>E. coli</i>, <i>P. mirabilis</i>, <i>K. pneumoniae</i> 	Amoxicilina-ácido clavulánico 2 g/8 h.i.v. o ceftriaxona 1-2 g/24 h
<ul style="list-style-type: none"> • Mayores de 70 años y diabéticos <i>E. coli</i>, <i>P. mirabilis</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>Enterococcus</i> y anaerobios 	Amoxicilina-ácido clavulánico 2 g/8 h i.v. o ceftriaxona 1-2 g/24 h + clindamicina 600 mg/6 h i.v.
<ul style="list-style-type: none"> • En caso de situación clínica grave, infección recidivante, uso previo de antibióticos • Si alergia a betalactámicos 	Piperacilina-tazobactam 4 g/8 h i.v. Ciprofloxacino + metronidazol + gentamicina

d) Peritoneal o abscesos intraabdominales*	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>E. coli</i> + <i>B. fragilis</i> – Sin antibióticos previos – Con antibióticos previos 	Metronidazol 1,5 g/24 i.v. + ceftriaxona 1-2 g/24 h i.v. Piperacilina-tazobactam 4 g/8 h i.v.

*En caso de situación clínica crítica o refractaria a tratamientos previos usar un carbapenémico (imipenem 1-2 g/6 h i.v. o meropenem 1 g/8 h i.v.).

monares por *S. aureus* o *S. epidermidis* el linezolid alcanza mejores concentraciones que la vancomicina, ofreciendo una mayor eficacia en estos casos, así como una mejor tolerabilidad al no ser nefrotóxico (12).

- Ausencia de efecto inóculo. Con los betalactámicos tipo cefalosporinas puede disminuirse el efecto inóculo dando una dosis más elevada las primeras 24 horas, para disminuir el alto inóculo bacteriano en estos procesos muy graves. De todos los agentes, los carbapenémicos, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos no presentan efecto inóculo.
- Efecto postantibiótico largo, para evitar la multiplicación bacteriana, que en los gramnegativos es más rápida (3-4

horas) que en los grampositivos (12 horas). Esto puede evitarse acortando los intervalos entre dosis con los betalactámicos de mayor uso, como las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, y los inhibidores de betalactamasas. Las fluoroquinolonas, los aminoglucósidos y los carbapenémicos tienen el efecto postantibiótico más largo.

- Poca inducción de producción de endotoxinas y mediadores de sepsis. En este sentido, los carbapenémicos en los casos de “shock” séptico inducen menos su producción que las cefalosporinas de tercera generación, por lo que tal vez, en estos casos críticos, el empleo de carbapenémicos puede representar la elección de mayor beneficio, aunque se necesitan estudios clínicos amplios y comparativos (3).

Tabla 3. Tratamiento de las sepsis nosocomiales.

a) Sin foco abdominal, con enfermedad de base y con o sin antibióticos previos	
<ul style="list-style-type: none"> Gramnegativos incluida <i>P. aeruginosa</i> 	Ceftazidima 1-2 g/6-8 h i.v. o cefepima 2 g/8-12 h i.v. + tobramicina 200-300 mg/d i.v. o amikacina 1 g/24 h i.v. las primeras 48-72 horas en espera de microbiología
b) Con o sin foco abdominal, cirugía previa, catéteres previos, nutrición parenteral, sondas, uso previo de antibióticos y aparición precoz (<14 días de estancia)*	
<ul style="list-style-type: none"> Gramnegativos incluidos <i>P. aeruginosa</i>, <i>S. aureus</i> resistente a meticilina y <i>S. epidermidis</i> – Si <i>S. aureus</i> resistente a meticilina o <i>S. epidermidis</i> – En caso de intolerancia a glucopéptidos, insuficiencia renal, presencia de infiltrado pulmonar o refractariedad a tratamiento 	Vancomicina 1 g/12 h i.v. o teicoplanina 400 mg/12 h i.v. + piperacilina-tazobactam 4 g/6-8 h i.v. o ceftazidima 1-2 g/6-8 h Añadir gentamicina 3 mg/kg/d o rifampicina 600 mg/24 h en perfusión de 500 cc de SG5% Linezolid 600 mg/12 h i.v.
c) Con o sin foco abdominal, cirugía previa, catéteres previos, nutrición parenteral, sondas, uso previo de cefalosporinas de tercera generación o quinolonas, estancia previa en UCI y aparición tardía (>14 días de estancia)*	
<ul style="list-style-type: none"> Gramnegativos incluidos <i>P. aeruginosa</i>, <i>A. baumannii</i>, <i>S. aureus</i> resistente a la meticilina, <i>S. epidermidis</i> y <i>Candida albicans</i> y no <i>albicans</i> En casos muy graves y presencia de factores de riesgo con criterios clínicos de sospecha de fungemia – Si hay afectación renal o intolerancia a la amfotericina – Si se confirma <i>Candida</i> no <i>albicans</i> en hemocultivo 	Vancomicina o teicoplanina + carbapenem (imipenem o meropenem 1 g/8 h i.v.) + fluconazol 400 mg/12 h i.v. en espera de hemocultivos <i>Abelcet</i> 5 mg/kg/d o <i>Ambisone</i> 3 mg/kg/d Caspofungina 75 mg i.v. 1 ^{er} día y después 50 mg/24 h i.v. Valorar tras mejoría clínica tratamiento secuencial vía oral con voriconazol 200 mg/12 h

* La duración de los tratamientos dependerá del tipo de paciente y la gravedad clínica, oscilando entre 10 y 14 días. Los casos de infecciones refractarias, recidivantes o causadas por microorganismos resistentes requerirán una prolongación del tratamiento, a valorar por el clínico, de tres a ocho semanas.

Tabla 4. Sepsis en inmunodeprimidos. Infecciones en oncología, pacientes neutropénicos.

– Fiebre >38 °C de más de dos horas + <500 neutrófilos totales	Ingreso hospitalario urgente en oncología
– Grupo de alto riesgo: neutrófilos <100, foco abdominal o perineal, infiltrado pulmonar o mucositis grave	
En todos los pacientes se realizará hemograma, VSG, proteína C reactiva, bioquímica, coagulación, orina y radiografía de tórax, junto con hemocultivos y cultivos de otras muestras según la clínica	
<i>Selección del tratamiento:</i>	
– Sin foco pulmonar y sin antibióticos previos profilácticos	Ceftazidima 2 g/8 h + amikacina 1 g/24 h i.v. d.i.l.
– Con foco pulmonar o con antibióticos previos	Cefepima 2 g/8 h i.v. o piperacilina-tazobactam 4 g/6-8 h i.v. + amikacina 1 g/24 h i.v. d.i.l.
– En casos en situación crítica o refractarios a tratamientos previos	Carbapenem (imipenem 1 g/6 h o meropenem 1 g/8 h i.v.)
Control clínico a las 72 horas y valoración según factores precoces de buen pronóstico: afebril en las últimas 24 horas, hemocultivo negativo, recuperación hematológica, foco controlado y ausencia de mucositis	
– Si evolución positiva y presencia de factores de buen pronóstico	Alta con tratamiento ceftriaxona 1 g/24 i.m. o levofloxacino 500 mg/12 h oral según localización infección, continuando tratamiento hasta conseguir neutrófilos >1000, leucocitos >2500 o hasta 14 días si foco infeccioso presente
– Si evolución positiva con ausencia de factores de buen pronóstico	Continuar tratamiento i.v. hasta cumplir criterios de alta
– En caso de evolución negativa a las 72 horas	Añadir vancomicina 1 g/12 h i.v.
– Si mantiene fiebre >5 días	Añadir <i>Abelcet</i> 5 mg/kg/d o <i>Ambisone</i> 3 mg/kg/d
– En caso de insuficiencia renal	Caspofungina 75 mg 1 ^{er} día y después 50 mg/d i.v.
– Tras mejorar, si <i>C. albicans</i>	Pasar a fluconazol 200-400/12 h oral
– Tras mejorar, si <i>Candida</i> no <i>albicans</i> o alta sospecha de <i>Aspergillus</i>	Usar voriconazol 6 mg/kg/d i.v./oral

- Respetar los intervalos entre dosis en prevención de bacteriemias en brecha.
- Dosis adecuadas ajustadas según topografía, gravedad de la infección, tipo de microorganismo, función renal y hepática, inmunosupresión y tipo de agentes que recibe el paciente simultáneamente, en prevención de interacciones y efectos tóxicos.
- Duración apropiada según el tipo de infección y la gravedad, respuesta precoz (menos de 3 días) o tardía (3-7 días) y presencia de complicaciones.

¿MONOTERAPIA O COMBINACIÓN DE ANTIBIÓTICOS?

En los pacientes inmunocompetentes, la eficacia mostrada por el tratamiento en régimen de monoterapia con cefalosporinas de tercera o cuarta generación, inhibidores de betalactamasas o carbapenémicos es semejante a la obtenida por las combinaciones de betalactámicos más aminoglucósidos.

Las indicaciones de las combinaciones son:

- Sepsis en pacientes neutropénicos graves.
- Sepsis por *P. aeruginosa* o *K. pneumoniae* o flora polimicrobiana en infección pulmonar con insuficiencia respiratoria grave.
- “Shock” séptico refractario.
- Sepsis hospitalaria de origen no filiado en espera de resultados microbiológicos.
- Sepsis por *S. aureus* o *S. epidermidis* resistentes a la meticilina en grave situación clínica.

En la actualidad, en los casos de “shock” séptico refractario, junto con las combinaciones de antibióticos se utilizan nuevos agentes que bloquean la cascada de citocinas, lo cual no se logra con el tratamiento antibiótico cuando el proceso séptico está establecido. Así, el uso de agentes inmunomoduladores, como la proteína C activada, que actúa sobre la pared de la bacteria y la producción de mediadores, inhibiendo la coagulación y la inflamación, ha permitido mejorar los resultados en muchos casos con disminución de la mortalidad (13).

¿CUÁLES SON LOS CRITERIOS DE FALLO DE FUNCIÓN DE ÓRGANO?

Simultáneamente al tratamiento de la infección, se requiere la corrección del fallo de los órganos afectados por

el cuadro séptico, ya que el fallo de cada órgano incrementa en un 20% la mortalidad y su corrección se asocia con una disminución de ésta (14). Por ello, la adopción de una serie de medidas, alguna cuestionada, se asocia de forma positiva con una mejor evolución, debiendo adaptar su empleo según las características de cada caso, y de esta forma se mejora el tratamiento de estos procesos cada vez más frecuentes en los hospitales.

La incidencia de fallo orgánico varía según los criterios utilizados, y su mayor gravedad influye en el pronóstico.

Las alteraciones pulmonares, hepáticas y del sistema nervioso central pueden comenzar al inicio de la sepsis y mantenerse durante periodos largos. La hipoxia mantenida y la elevación de la creatinina empeoran el pronóstico. Se considera distrés respiratorio a la presencia de taquipnea >30 rpm, hipoxemia con infiltrados pulmonares y aumento de las resistencias periféricas, requiriendo ventilación mecánica el 85% de los pacientes, con una duración entre 7 y 14 días.

Se define “shock” como la presencia de tensión arterial sistólica <90 mmHg que no responde a fluidoterapia con un litro de solución salina isotónica o si requiere fármacos vasoactivos para mantener una tensión arterial sistólica >90 mmHg. En estos casos se precisa la monitorización con catéter en la arteria pulmonar, especialmente en pacientes cardíacos o con insuficiencia renal. En su inicio, la PCP es <8 mmHg y en esos momentos los pacientes requieren 4-6 litros de fluidoterapia, fundamentalmente con expansores del plasma. La hipotensión puede persistir por baja resistencia vascular sistémica y reducción de la contractilidad. En estos casos, el uso de adrenérgicos beta, como dopamina o dobutamida, mejora la contractilidad cardíaca, la función renal y la vasoconstricción periférica. El uso de norepinefrina debe reservarse para los casos de hipotensión con oliguria refractaria. En esta situación, cuando el pH es <7,2 tiene que administrarse bicarbonato para corregir la acidosis láctica, aunque no se ha podido demostrar la mejora cardiovascular, ya que la situación de anaerobiosis continúa mientras no ceda la agresión bacteriana sistémica.

El uso de oxígeno a presión, junto con transfusiones y fármacos vasoactivos, ha mejorado el pronóstico de las sepsis, especialmente en los pacientes quirúrgicos (5, 14). En la actualidad, en estos casos se ha encontrado que la utilización de insulina también mejora la evolución al controlar mejor el metabolismo de los glúcidos (15). En cuanto a los corticosteroides, hasta ahora muy controvertidos, en un estudio (16) se ha encontrado que la hidrocortisona, a dosis de 75 mg cada 6 horas por vía intravenosa, disminuye significativamente la mortalidad en comparación con un grupo placebo.

Se considera insuficiencia renal si la creatinina es >1,5 mg/l o presenta un incremento de 0,5 mg sobre el valor pre-

vio del paciente. Se manifiesta como oliguria de acuerdo con el grado y la duración de la hipotensión, cediendo tras la recuperación de ésta; sólo el 5% de los casos requieren hemodiálisis (5).

Las alteraciones gastrointestinales (íleo) y los trastornos de consciencia son fenómenos transitorios, así como la elevación de GOT y GPT, que remiten con la mejora general del paciente. Sin embargo, uno de los aspectos más significativos y no bien valorados son los problemas nutricionales que conducen a una marcada hipoalbuminemia. Por ello es importante la administración de aminoácidos, ácidos grasos y glutamina, pero en estos casos no está claramente demostrada la superioridad de la nutrición parenteral sobre la enteral.

En relación con la coagulopatía de consumo, su aparición es frecuente, pero de forma subclínica, siendo rara su repercusión clínica. Se considera cuando existe trombocitopenia junto con alargamiento del tiempo de protrombina, tromboplastina y elevación de los productos de degradación del fibrinógeno.

Finalmente, estos pacientes presentan gran estrés y pueden desarrollar úlcera péptica y trombosis venosa profunda, siendo válido instaurar medidas profilácticas como omeprazol o antagonistas de los receptores H₂ y heparina de bajo peso molecular (5).

En resumen, podemos decir que el control de la infección sistémica, junto con la instauración simultánea de las medidas de soporte hemodinámico y complementarias, pueden ayudar a mejorar el pronóstico de las sepsis, siendo la premisa fundamental el diagnóstico de sospecha precoz.

BIBLIOGRAFÍA

- Martin, G.S., Mannino, D.M., Eaton, S., Moss, M. *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. N Engl J Med 2003; 348: 1546-1554.
- Gómez, J., Simarro, E., Gómez, G. *Tratamiento de las infecciones urinarias nosocomiales. Manejo del paciente*. En: García Rodríguez, J.A. (Ed.). *Guía Razonada de Actuación Médica en Enfermedades Infecciosas*. Scientific Communication Management, Madrid 2003; 33-49.
- Prins, J.M., van Agtmael, M.A., Kuijper, E.J., van Deventer, S.J., Speelman, P. *Antibiotic-induced endotoxin release in patients with gram-negative urosepsis: A double-blind study comparing imipenem and ceftazidime*. J Infect Dis 1995; 172: 886-891.
- Gómez, J., Ruiz, J., Herrero, F. *¿Es posible el tratamiento de las sepsis con agentes no antimicrobianos?* Enferm Infecc Microbiol Clin 1993; 11: 519-521.
- Wheeler, A.P., Bernard, G.R. *Treating patients with severe sepsis*. N Engl J Med 1999; 340: 207-214.
- Levy, M.M., Fink, M.P., Marshall, J.C. y cols. *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference*. Crit Care Med 2003; 31: 1250-1256.
- Hotchkiss, R.S., Karl, I.E. *The pathophysiology and treatment of sepsis*. N Engl J Med 2003; 348: 138-150.
- Martin, M.A., Wenzel, R.P., Gorelick, K.J. *Gram-negative bacterial sepsis in Hospitals in the United States Natural History in the 1980s*. En: Sturk, A., van Deventer, S.J.H., Wouter ten Cate, J., Büller, H.R., Thijs, L.G., Levin, J. (Eds.). *Bacterial endotoxins: Cytokine mediators and new therapies for sepsis*. Wiley-Liss, New York 1991; 111-119.
- Gómez, J., Alemán, A., Hernández Cardona, J.L. y cols. *Sepsis en un Departamento de Medicina Interna*. An Med Intern, Madrid 1990; 7: 28-33.
- Gómez, J., Martínez Ros, C., Baños, V., Sempere, M., García Stañ, J., Valdés, M. *Perspectivas actuales del tratamiento de las septicemias*. Rev Esp Quimioterap 1991; 4: 115-120.
- Cuevas, O., Vindel, A., Cercenado, E., Guinea, J., Cabrera, R., Bouza, E. *Molecular epidemiology and antimicrobial resistance patterns of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolated in Spain: A Nationwide study*. 43 ICAAC, Chicago 2003; C2: 1815, 142.
- Gómez, J., Ruiz Gómez, J. *Criterios de utilización de uso racional de antimicrobianos*. En: Gómez Lus, R., Honorato, J. (Eds.). *Biblioteca Básica. Calidad de tratamiento en la terapéutica antimicrobiana*. Doyma, Madrid 2001; Modulo 6: 53-90.
- Matthay, M.A. *Severe sepsis – A new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties*. N Engl J Med 2001; 344: 759-762.
- Rivers, E., Nguyen, B., Bastad, S. y cols. *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med 2001; 345: 1368-1377.
- Van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, P. y cols. *Intensive insulin therapy in critically ill patients*. N Engl J Med 2001; 345: 1359-1366.
- Annane, D., Sebille, V., Charpentier, C. y cols. *Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with sepsis shock*. JAMA 2002; 288: 862-871.