



Sepsis: Un reto para el diagnóstico y tratamiento

Gervith Reyes Soto,* Román Jiménez López,** Guillermo David Hernández López***

RESUMEN

La sepsis es una patología muy frecuente, cuya incidencia va en aumento generando no sólo incremento en la mortalidad, sino también en costos. Constituye la primera causa de muerte en pacientes críticamente enfermos, pues pese a los avances en los cuidados médicos y en el desarrollo tecnológico su mortalidad continúa siendo elevada y el tratamiento poco efectivo.

Ante la diversidad de signos y síntomas presentes en la sepsis todos ellos determinados por el cuadro infeccioso de base, los signos y síntomas del SRIS y de las diferentes disfunciones presentes en el paciente éstos fueron reagrupados, en un intento por estadificar a la sepsis, en lo que se denomina PIRO.

El tratamiento de esta patología puede ser definido en dos partes primordiales: una encaminada hacia el tratamiento del foco infeccioso que dio origen al cuadro y la otra en el tratamiento y sostén de las alteraciones metabólicas, hemodinámicas y de la disfunción orgánica que ocurren en el transcurso de la sepsis severa.

Un grupo internacional de especialistas en cuidados críticos y enfermedades infecciosas desarrollaron guías para que el clínico use con el objetivo de elaborar un diagnóstico y tratamiento oportuno y con ello mejorar el resultado en la sepsis severa; en ellas se hacen recomendaciones basadas en la evidencia con respecto a muchos aspectos del manejo agudo de la sepsis que se espera tengan un impacto en la mejoría de los resultados en el paciente críticamente enfermo.

Palabras clave: Sepsis, diagnóstico, tratamiento, disfunción.

ABSTRACT

Sepsis is a very common disease. Its incidence is rising, but not only in increasing the mortality also in cost. It's the first cause of death in critically ill patients, despite advances in medical care and technology development, the mortality remains high and the treatment ineffective.

Given the diversity of signs and symptoms presents in sepsis, all of it determined by the infection of basic signs and symptoms of systemic inflammatory response syndrome and various dysfunctions in the patient, they were grouped together in an attempt to approach sepsis, it called PIRO.

The treatment of this condition can be defined in two primary parts, one directed towards the treatment of infectious site which led the origin of clinical signs and it's treatment and support of the metabolic, hemodynamic and organ dysfunction occurring in the course of severe sepsis.

An international group of specialists in critical care and infectious diseases have developed guidelines for the clinical use to produce a diagnosis and treatment and thereby improve outcome in severe sepsis, they make recommendations based on evidence regarding many aspects of acute management of sepsis is expected to have an impact in improving outcomes in critically ill patients.

Key words: Sepsis, diagnosis, treatment, dysfunction.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es la principal causa de muerte (35-50%) en pacientes críticamente enfermos. La información que se ha publicado sobre el tema en los últimos años ha significado

un gran progreso en el conocimiento de su fisiopatología, de su epidemiología, de la clasificación de los diferentes cuadros clínicos con los que se presenta e indudablemente en su enfoque terapéutico. Su incidencia se ha incrementado con el paso del tiempo de acuerdo con las estadísticas reportadas por el Center for Disease Control, quienes después de un periodo de 10 años reportaron un incremento de 139%.¹ Posiblemente su aumento se encuentre relacionado no sólo a factores tales como edad, inmunosupresión, exposición a procedimientos invasivos, resistencia

* Médico residente. Servicio de Neurocirugía. Hospital Juárez de México, SS.

** Médico adscrito. Unidad de Cuidados Especiales Posquirúrgicos, U.M.A.E. Magdalena de las Salinas, I.M.S.S.

*** Médico adscrito. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Juárez de México, O.P.D.



antimicrobiana y falta de diagnóstico temprano, sino también al polimorfismo genético en la producción de citoquinas.^{2,3}

DEFINICIÓN

Comúnmente es definida como la respuesta del huésped a la infección. En 1991, durante la Conferencia-Consenso del American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) se definió al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), como la respuesta del organismo ante agresiones severas que incluyen no sólo procesos infecciosos, sino también otras patologías,^{4,5} se estableció que cuando el paciente presenta dos o más de estos criterios cursa con un cuadro de SRIS:

1. Temperatura > 38 °C o < 36 °C.
2. Frecuencia cardíaca > 90 x minuto.
3. Frecuencia respiratoria > 20 x minuto o PaCO₂ < 32 mmHg.
4. Recuento de glóbulos blancos > 12.000 x mm³, < 4.000 x mm³ o > 10 % en banda.

Cuando existe SRIS en conjunto con la sospecha de infección o bien la documentación clínica o microbiológica de ésta, hablamos de sepsis. De tal manera que podemos definir a la sepsis como un SRIS inducido por infección.

ETIOLOGÍA

La infección bacteriana constituye la causa más común de sepsis, predominando los gérmenes gramnegativos. Los sitios más frecuentes de infección, en orden de frecuencia, son:

1. El pulmonar (40%).
2. Intraabdominal (30%).
3. Tracto urinario (10%).
4. Tejidos blandos (5%).
5. Catéter intravascular (5%).⁶

FISIOPATOLOGÍA

El SRIS es desencadenado cuando los monocitos reciben una señal biológica que informa que un agente infeccioso ha podido sobrepasar las barreras que intentan localizar la infección en su puerta de entrada. Recientemente se han identificado y categorizado varios tipos de receptores (situados en la superficie de las células que participan en la respuesta del huésped a la invasión microbiana) capaces de reconocer con gran especificidad determinadas

estructuras moleculares o "patrones" microbianos, por lo que se les denomina "Pattern-Recognition Receptors" (PRRs), quizás la familia más conocida sea la de los llamados "Toll-Like Receptors" (TLR).⁷⁻⁹ Estos receptores identifican componentes estructurales concretos de los microorganismos, tales como el lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas y los peptidoglicanos de los cocos grampositivos. Los TLR seguidamente transmiten la señal al interior de la célula y como resultado de este proceso de interiorización se activan moléculas mediadoras citoplasmáticas. Al recibir dicha información, el monocito estimula inmediatamente sus estructuras genéticas sintetizando los intermediarios (citocinas) que rápidamente pondrán en marcha el SIRS, lo cual implica la liberación de una serie de intermediarios que iniciarán mecanismos para controlar la infección, a saber:¹⁰

- Vasodilatación.
- Aumento de la permeabilidad capilar.
- Alteración de la regulación de la microcirculación.
- Migración y activación leucocitaria.
- Activación de la coagulación.

Entre los intermediarios pro-inflamatorios más importantes que son liberados a la circulación destacan el factor de necrosis tumoral (FNT), las interleucinas 1, 2, 6 y 8 (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) y el interferón gamma.¹⁰ Una de las consecuencias de la liberación de estos intermediarios es la estimulación de la formación de grandes cantidades de óxido nítrico, que ejerce importantes acciones durante el SRIS, siendo el principal responsable de la vasodilatación existente en la sepsis. Asimismo, existen varias enzimas citoplasmáticas, las "cinasas", cuya función es la degradación de las moléculas que inhiben a los factores de transcripción nuclear responsables de activar el proceso de la síntesis de mediadores humorales de la sepsis, de ellos el más estudiado es el factor de transcripción nuclear kappa β (NFκβ) que en condiciones normales se encuentra inactivo en el citoplasma celular debido a que está asociado a su inhibidor (Ikβ). La degradación de Ikβ por la acción del complejo enzimático de las cinasas "libera" al complejo NFκβ y permite su traslocación nuclear. Una vez en el núcleo de la célula, NFκβ actúa sobre el ADN en receptores específicos que representan regiones relacionadas con el comienzo de la transcripción. De esta manera se inicia la transcripción del DNA al RNA, que se caracterizan por codificar moléculas que participan en la respuesta inflamatoria. Es indudable el atractivo de la hipótesis del protagonismo de NFκβ en el desarrollo y mantenimiento de la sepsis considerando que su activación descontrolada induce la producción de proteínas clave mediadoras de la inflamación, por lo que parece razonable considerar la inhibición de la activación de NFκβ para mejorar



el pronóstico de los pacientes con sepsis. También durante el SRIS se producen alteraciones de la coagulación cuya forma más grave es la coagulación intravascular diseminada, que es desencadenada en presencia de trastornos de coagulación que generen un estado protrombótico (inhibición de la fibrinólisis, activación de los factores V y VIII, disminución de la proteína-C y de la antitrombina III). Si bien el SRIS tiene un claro objetivo defensivo en el organismo, puede provocar daño que es a veces tan intenso que puede comprometer la evolución de los pacientes. Así, el organismo trata de modular el SRIS con una reacción que podría denominarse "Respuesta Antiinflamatoria".^{11,12} Esta respuesta consiste en la puesta en marcha de una serie de mecanismos y en la liberación de intermediarios que tienden a inhibir los efectos del SIRS (antagonista del receptor de IL, IL-10, FNT- rs [Receptor soluble para TNF. Compite con el receptor activo], esteroides suprarrenales).

Se ha intentado modular el SRIS con diferentes intervenciones terapéuticas como, por ejemplo, el uso de sueros antiendotoxina o el uso de gammaglobulinas. Recientemente se ha comprobado que el uso de Drotrecogin alfa activado, que es la forma recombinante de la proteína-C activada natural, tiene la capacidad de antagonizar en parte el SRIS y esta capacidad de modulación del SRIS no sólo se traduce en disminución de los daños tisulares, sino también de la mortalidad.

La sepsis se produce cuando el agente infeccioso, sus toxinas y/o la liberación en la circulación de los mediadores de la inflamación producen una descompensación car-

diovascular caracterizada por hipotensión, disminución de las resistencias vasculares sistémicas y gasto cardíaco elevado con la consiguiente alteración del metabolismo y muerte celular a nivel de diversos órganos que conduce al desarrollo de falla orgánica múltiple y en ocasiones a la muerte, es decir, la sepsis es el resultado de la evolución de una infección y un SRIS en un organismo que no tiene la capacidad de neutralizar ambos procesos, el inflamatorio y el infeccioso. Para un mejor entendimiento de la sepsis debemos considerar a la sepsis como un continuum de diversos estadios de una misma enfermedad, y que con base en su severidad se han propuesto diversas clasificaciones (Cuadro 1).¹³⁻¹⁵ En este continuum de inflamación a sepsis la mortalidad aumenta en forma proporcional al grado de severidad (Figura 1).¹⁶ El pronóstico depende del origen de la infección, la etiología, y la puntuación en la escala APACHE-II y SOFA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico de la sepsis está determinado por el cuadro infeccioso de base, los signos y síntomas del SRIS, así como por los signos y síntomas de las diferentes disfunciones que tenga el paciente.^{16,17} Tratando de buscar otra manera de agrupar la fisiopatología, la clínica y la severidad de la sepsis, durante la reunión de consenso en la ciudad de Washington los conceptos arriba mencionados se reagruparon en un intento de estadificación de la sepsis que se ha dado en llamar PIRO (Predisposición, Infección,

Cuadro 1. Criterios diagnósticos para sepsis.

Infección documentada o en sospecha, y alguno de las siguientes:

- **Variables generales:** Fiebre ($\text{temperatura} > 38.3^{\circ}\text{C}$); Hipotermia ($\text{temperatura} < 36^{\circ}\text{C}$); Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto o > 2 DE del valor normal para la edad; Taquipnea; Alteraciones del estado mental; Edema importante o balance de líquidos positivo ($> 20 \text{ mL/kg/en 24 h}$); Hiperglucemia (glucosa sérica $> 120 \text{ mg/dL}$) en ausencia de diabetes
- **Variables de inflamación:** Leucocitosis ($> 12,000$), Leucopenia (< 4000), Conteo Leucocitario Normal con $> 10\%$ de bandas; Proteína C Reactiva en plasma > 2 DE del valor normal; Procalcitonina en plasma > 2 DE del valor normal
- **Variables hemodinámicas:** Hipotensión arterial ($\text{PS} < 90 \text{ mmHg}$, $\text{PAM} < 70$, o una disminución de la $\text{PS} > 40 \text{ mmHg}$ en adultos o > 2 DE acerca del valor normal para la edad; $\text{SvO}_2 < 70\%$; Índice cardíaco $< 3.5 \text{ L/min}$
- **Variables de disfunción orgánica:** Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$); Oliguria aguda (gasto urinario $< 0.5 \text{ mL}/\text{kg/h}$, por al menos 2 horas; Incremento de la creatinina $> 0.5 \text{ mg/dL}$); Alteraciones de la coagulación (INR > 1.5 o TPT $> 60''$); Íleo (ausencia de peristalsis); Trombocitopenia (plaquetas $< 100,000$); Hiperbilirrubinemia (Bilirrubina plasmática total $> 4 \text{ mg/dL}$)
- **Variables de perfusión tisular:** Hiperlactatemia ($> 1 \text{ mmol/L}$); Llenado capilar lento

DE: desviación estándar. PS: presión sistólica. PAM: presión arterial media. SvO_2 : saturación venosa de oxígeno. INR: international normalized ratio. TPT: tiempo parcial de tromboplastina. Levy MM, Fink PM, Marshall CJ, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal MS, Vincent JL, Ramsay G: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31(4): 1250-56.

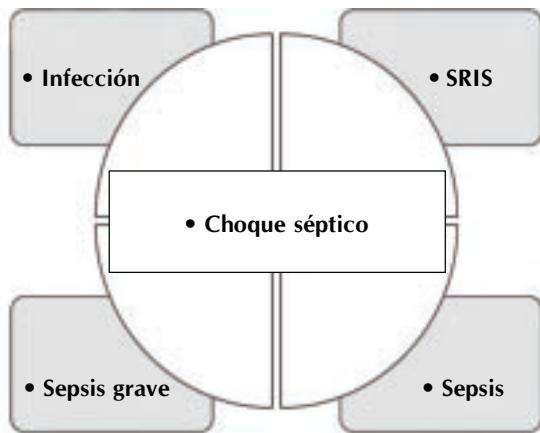


Figura 1. Continuum de infección a choque séptico.

Cuadro 2. Clasificación y definiciones operativas en la sepsis.

- **Sepsis** (SRIS de causa infecciosa).
- **Sepsis grave:** (sepsis con uno cualquiera de los tres siguientes):
 - Disfunción aguda de uno o más órganos.
 - Hipoperfusión (hiperlactacidemia).
 - Hipotensión (transitoria o persistente).
- **Sepsis grave “de alto riesgo”:** (sepsis grave con uno cualquiera de los dos siguientes):
 - Disfunción aguda de dos o más órganos.
 - APACHE II superior a 24 puntos en las 24 horas previas.

Respuesta y Organ Dysfunction [Disfunción orgánica]. Sin embargo, esta modalidad de descripción de los diferentes cuadros de sepsis no ha aportado aún beneficios conocidos. Las manifestaciones de la sepsis son el resultado de una excesiva respuesta del huésped a agentes infecciosos no controlada por inhibidores naturales. De tal forma que el diagnóstico de SRIS y sepsis sigue siendo clínico (Cuadro 2), por lo que el diagnóstico diferencial entre sepsis y respuesta inflamatoria sistémica de origen no infeccioso es de vital importancia al momento de plantear una estrategia terapéutica. Sin embargo, el diagnóstico temprano no siempre es fácil de realizar debido a que el SRIS es inespecífico en el paciente crítico. Lo anterior ha obligado a buscar un marcador de sepsis que sea capaz de distinguir en forma temprana el SRIS de causa infecciosa del SRIS no infeccioso.¹⁸ No existe a la fecha ningún marcador biológico con la suficiente sensibilidad y especificidad para establecer un diagnóstico definitivo. De los marcadores disponibles a la fecha, la procalcitonina (PCT) y proteína C reactiva (PCR) son los más empleados.¹⁹⁻²² Sin embargo, tienen algunos

inconvenientes, por ejemplo, si bien la PCT es la que mayor sensibilidad y especificidad ha demostrado en la sepsis, no aumenta en las infecciones localizadas o en las generalizadas que no sean bacterianas y no se eleva en los procesos que no sean de origen infeccioso. En series de sepsis graves la PCT mostró una sensibilidad del 61% y especificidad de 94% para un punto de corte de 1 ng/mL. Otro punto a favor de la PCT es que mientras ésta comienza a elevarse a las 2-3 horas después del estímulo inicial, la PCR lo hace alrededor de las 12 horas, es decir, cuando la PCT alcanza su máximo. La importancia de su determinación radica en la necesidad de diferenciar el origen del SRIS (infeccioso o no infeccioso) además de su utilidad como marcador pronóstico. El diagnóstico definitivo se realiza con la presencia de SRIS secundaria a la presencia o sospecha clínica de infección que dio origen a ésta.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la sepsis puede definirse en dos partes:

1. La encaminada a tratar el foco infeccioso que dio origen al cuadro.
2. La dirigida al sostén de las alteraciones metabólicas, hemodinámicas y de la función afectada de diferentes órganos.

Las intervenciones terapéuticas continúan evolucionando y en la actualidad se ha sugerido el empleo de estatinas por sus efectos pleiotrópicos relacionados con muchos determinantes de la sepsis.²³⁻²⁸

El elemento fundamental en el manejo de la sepsis es la rapidez en la instauración de las medidas terapéuticas. Ya identificado el cuadro, las siguientes medidas se deben iniciar lo antes posible, y completarse dentro de las seis primeras horas desde la identificación de la sepsis, teniendo como objetivo cumplir todas las medidas en el 100% de los casos²⁹ (Figura 2).

1. Reanimación inicial.
2. Diagnóstico.
3. Terapia antibiótica.
4. Control de la fuente de infección.
5. Terapia con líquidos.
6. Vasopresores.
7. Terapia inotrópica.
8. Esteroides.
9. Proteína C activada.
10. Administración de sangre y derivados.
11. Ventilación mecánica.
12. Sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular.

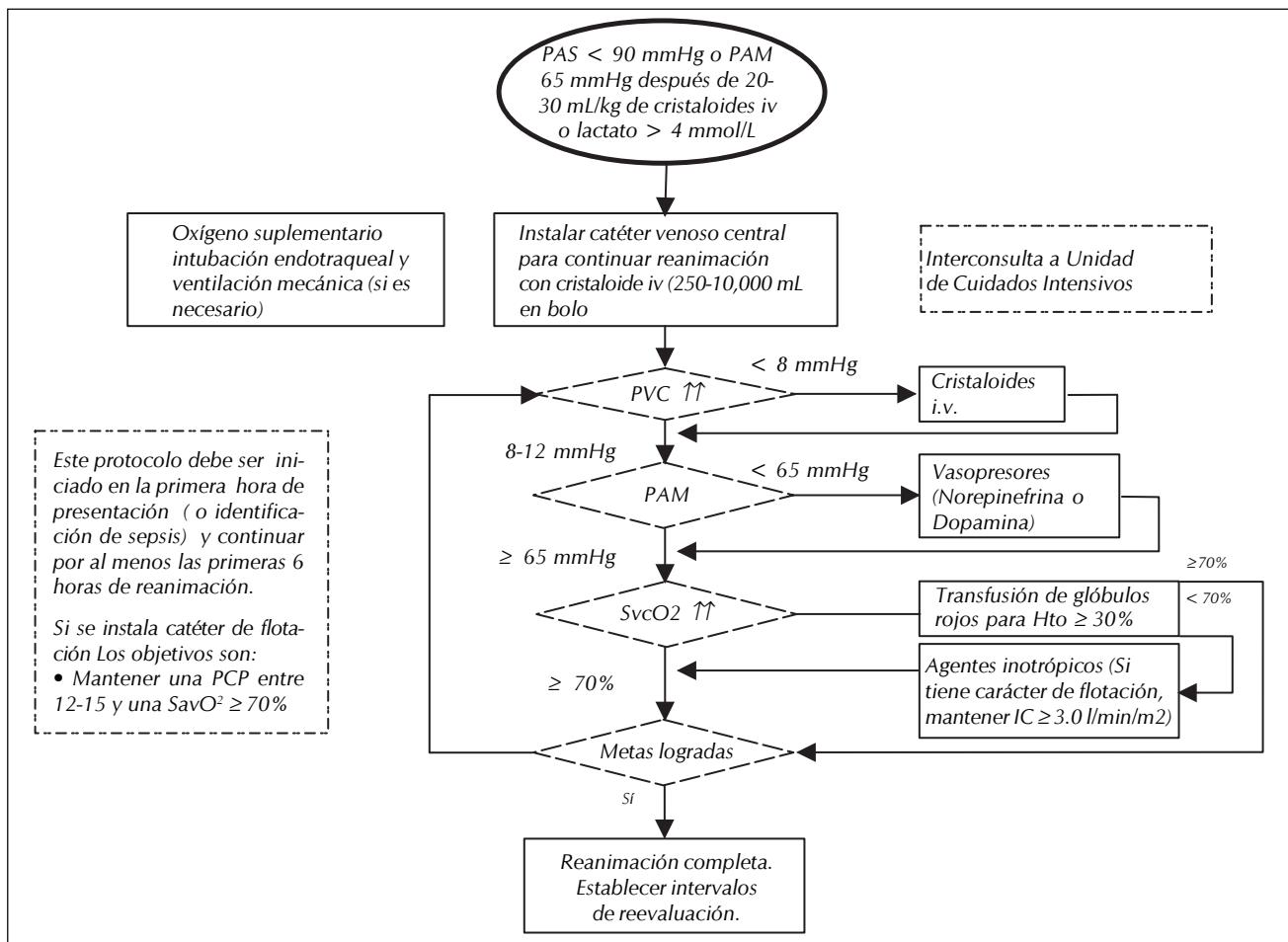


Figura 2. Algoritmo de manejo en sepsis.

13. Control de la glucosa.
14. Terapia de reemplazo renal.
15. Uso de bicarbonato.
16. Profilaxis de trombosis venosa profunda.
17. Profilaxis de úlceras de estrés.

Reanimación inicial

La reanimación en pacientes con sepsis grave debe ser tan pronta como el diagnóstico haya sido reconocido. En pacientes en quienes no tienen hipotensión arterial, la presencia de elevación de lactato puede identificar la hipoperfusión. Es necesaria la colocación de un acceso vascular central. Durante las primeras horas de reanimación se deben de incluir las siguientes metas:

- Elevar la PVC de 8-12 mmHg.
- Presión arterial media mayor de 65 mmHg.

- Uriesis mayor de 0.5 mL/kg/h.
- Saturación venosa central de O_2 (SvCO_2) $\leq 70\%$.

Durante las primeras 6 horas, si la SvCO_2 no es alcanzada al elevar PVC de 8-12 mmHg, deberá entonces alcanzarse un hematocrito $\geq 30\%$; de mantenerse la $\text{SvCO}_2 < 70\%$ administrar dobutamina a un máximo de 20 gammas, hasta alcanzar la meta (Grado de recomendación B).

La terapia temprana guiada por objetivos ha demostrado que mejora la supervivencia de pacientes con choque séptico. En estudios previos se observó que el cumplimiento de los objetivos previamente mencionados durante las primeras 6 horas de reanimación fue asociado con una reducción de la mortalidad a los 28 días. En los pacientes con ventilación mecánica se recomienda una presión venosa central de 12-15 cmH₂O como objetivo, para compensar el aumento en la presión intratorácica. Durante las prime-



ras 6 horas de reanimación de la sepsis severa o el choque séptico, si no se obtiene una saturación de oxígeno venosa central o saturación de oxígeno venosa mixta de 70% con la resucitación con líquidos teniendo una presión venosa central de 8-12 cmH₂O, se deben transfundir paquetes de glóbulos rojos con el objetivo de lograr un hematocrito ≥ 30%; luego de ello, si aún tras estas medidas no se consigue una SvcO₂ > 70%, administrar dobutamina en infusión (hasta un máximo de 20 gammas) para lograr este objetivo.^{29,30}

Diagnóstico

Ante la sospecha clínica de infección se deben realizar pruebas complementarias para determinar la fuente y el agente causal (toma de cultivos previo al inicio de antibióticos, toma de dos hemocultivos, uno por punción y otro por catéter, cultivar otros sitios como secreciones traqueobronquiales, orina, catéter, etc.). Idealmente, por lo menos un hemocultivo se debe obtener a partir de cada lumen de cada vía de acceso vascular. La obtención de hemocultivos periféricos y a través de la vía de acceso vascular es una estrategia importante. Si el mismo organismo crece en ambos hemocultivos, la probabilidad que el organismo esté causando sepsis severa es alta (Grado de recomendación D).

Los estudios imagen y obtención de muestras de sitios probables de la infección deben ser realizados; sin embargo, algunos pacientes pueden encontrarse muy inestables para permitir ciertos procedimientos invasivos o ser transportados fuera de la UCI. Estudios realizados al lado de la cama, tales como ultrasonido, pueden ser útiles en estas circunstancias^{29,31} (Grado de recomendación E).

Terapia antibiótica

La terapia antibiótica debe de iniciarse dentro de la primera hora de haberse diagnosticada la sepsis, después de que se han obtenido cultivos (Grado de recomendación E). La evaluación del esquema antimicrobiano debe realizarse 48-72 horas con base en datos clínicos o microbiológicos. En presencia de *Pseudomonas aeruginosa* y en neutropenia se prefiere terapia combinada^{29,32} (Grado de recomendación E).

Control de la fuente de infección

En todo paciente con sepsis es importante el control de la fuente de infección, específicamente el control de un absceso, desbridar tejido necrótico infectado, remoción de

dispositivos potencialmente infectados, etc. Cuando el foco de infección (por ejemplo, absceso intraabdominal, perforación gastrointestinal, colangitis, isquemia intestinal, etc.) haya sido identificado como la fuente del choque séptico, debe ser resuelto inmediatamente después de la reanimación inicial²⁹ (Grado de recomendación E).

Terapia con líquidos

La reanimación se puede realizar con coloides o cristaloides, sin existir evidencia de que alguno sea superior sobre otro (Grado de recomendación c). La administración de líquidos puede ser en cantidad de cristaloides de 500-1,000 mL o de coloides de 300 a 500 mL en 30 minutos, y repetirse de acuerdo con la respuesta y tolerancia, evitando sobrecarga de volumen. El balance de líquidos no es de utilidad durante este periodo^{29,30} (Grado de recomendación E).

Vasopresores

Cuando los líquidos han fallado en mejorar la presión arterial, se deben de iniciar agentes vasopresores (Grado de recomendación E). La norepinefrina o dopamina a través de un catéter central, son los agentes vasopresores de primera elección para corregir la hipotensión en el choque séptico (Grado de recomendación D). Bajas dosis de norepinefrina pueden ser usadas para protección renal como parte del tratamiento de sepsis grave (Grado de recomendación B). Todos los pacientes que requieren vasopresores deben de tener un catéter arterial colocado, para monitoreo en forma más exacta y continua de la presión arterial. (Grado de recomendación E). Se debe considerar el uso de vasopresina en choque séptico refractario a pesar de la reanimación con líquidos en forma adecuada y altas dosis de vasopresores convencionales. En dosis de 0.01-0.04 unidades/minuto^{29,33} (Grado de recomendación E).

Terapia inotrópica

Se puede utilizar dobutamina en pacientes con bajo gasto a pesar de la resucitación con líquidos. En presencia de hipotensión debe de ser usada en combinación con vasopresores (Grado de recomendación E). Las estrategias para incrementar el índice cardíaco para alcanzar un nivel predeterminado elevado no es recomendado^{29,34} (Grado de recomendación A).

Esteroides

La hidrocortisona en dosis de 200-300 mg/día, por siete días, dividido en tres o cuatro dosis o en infusión continua)



son recomendadas en pacientes con choque séptico, en quienes posterior a un aporte de líquidos adecuado aún necesitan terapia vasopresora para mantener una presión arterial adecuada (Grado de recomendación C). Dosis mayores de 300 mg/día de hidrocortisona no deben ser utilizadas en sepsis grave o choque séptico, para el propósito de tratar la sepsis²⁹ (Grado de recomendación A).

Proteína C activada

Se recomienda el uso de proteína C activada en pacientes con sepsis grave y que tengan elevado riesgo de muerte (APACHE ≥ 25 puntos, disfunción orgánica secundaria a sepsis, choque séptico, o SIRPA secundario a sepsis) y que no tengan alguna contraindicación absoluta relacionada a riesgo de sangrado^{29,35,36} (Grado de recomendación B).

Administración de sangre y derivados

Si la hipoperfusión inicial ha sido resuelta y en ausencia de circunstancias como enfermedad arterial coronaria, hemorragia, acidosis láctica, la transfusión de sangre sólo está indicada cuando la hemoglobina disminuye a valores menores de 7.0 g/dL, para alcanzar un nivel de Hb de 7.0 a 9.0 g/dL (Grado de recomendación B). La eritropoyetina no es recomendada como un tratamiento específico de la anemia asociada con sepsis grave, pero puede ser utilizada en otras condiciones como anemia secundaria a insuficiencia renal (Grado de recomendación B). Se recomienda el uso de plasma fresco congelado para corregir tiempos anormales de coagulación en presencia de sangrado activo o antes de procedimientos quirúrgicos o invasivos. En pacientes con sepsis grave la transfusión de plaquetas se debe realizar cuando la cuenta es menor de 5,000/mm³ a menos que haya sangrado aparente. Se puede considerar transfusión de plaquetas en cifras de 5,000 a 10,000 mm³ cuando hay un riesgo de sangrado significativo. Cuentas plaquetarias mayores de 50,000 mm³ son necesarias para procedimientos quirúrgicos o invasivos^{29,37} (Grado de recomendación E).

Ventilación mecánica de la lesión pulmonar aguda inducida por sepsis (LPA)/SIRPA

Elevados volúmenes corrientes están asociados con elevadas presiones de meseta. Se debe realizar una reducción en el volumen corriente sobre un periodo de 1-2 horas, hasta llegar a un volumen de 5 mL/kg de peso corporal predicho como meta, en conjunto con la meta de mantener una presión meseta menor de 30 cmH₂O (Grado de recomendación

B). La hipercapnia permisiva puede ser bien tolerada en pacientes con SIRPA/LPA cuando sea necesario disminuir la presión meseta y volumen corriente (Grado de recomendación C). La programación de una pequeña cantidad de PEEP es necesaria para evitar el colapso alveolar. La programación de PEEP en hipoxemia, basada en índices de oxigenación y guiada por requerimientos de FiO₂ para mantener una oxigenación adecuada es un abordaje apropiado. También pueden utilizarse mediciones de mecánica pulmonar como distensibilidad (Grado de recomendación E). La posición prona debe de ser considerada en SIRPA, cuando el paciente requiere niveles de FiO₂ potencialmente tóxicos o una elevada presión meseta y en quienes el riesgo de la posición prona es bajo (Grado de recomendación E). A menos que esté contraindicado la posición del paciente en ventilación mecánica debe ser en 45° para prevenir neumonía asociada a ventilador^{29,38} (Grado de recomendación C).

Sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular

Se debe emplear un protocolo de sedación cuando sea necesaria la ventilación mecánica. El protocolo debe incluir metas de sedación medida por una escala de sedación, subjetiva y estandarizada. Bolos intermitentes de sedación o en infusión continua para llegar a la meta de sedación requerida con interrupción diaria (Grado de recomendación B). El bloqueo neuromuscular debe ser evitado en la medida de lo posible, para impedir bloqueo neuromuscular prolongado después de su descontinuación²⁹ (Grado de recomendación E).

Control de la glucosa

Posterior a la estabilización del paciente con sepsis grave, es necesario mantener un nivel de glucosa < 150 mg/dL. Si es necesario utilizar infusión de insulina, realizando monitoreo de glucosa en forma inicial cada 30-60 minutos, y una vez estabilizada la glucosa cada 4-6 horas (Grado de recomendación D). En pacientes con sepsis grave se debe incluir el control de la glucosa por medio del uso preferencial de nutrición enteral²⁹ (Grado de recomendación E).

Terapia de reemplazo renal

En insuficiencia renal aguda y en ausencia de inestabilidad hemodinámica, la hemofiltración veno-venosa continua y la hemodiálisis intermitente son consideradas equivalentes. La hemofiltración ofrece un fácil manejo de líquidos en pacientes sépticos inestables²⁹ (Grado de recomendación B).



Uso de bicarbonato

No se recomienda el uso de bicarbonato para mejorar la hemodinamia o reducir los requerimientos de vasopresores para el tratamiento de acidosis láctica por hipoperfusión con pH ≥ 7.15²⁹ (Grado de recomendación C).

Profilaxis de trombosis venosa profunda

Los pacientes con sepsis grave deben de recibir profilaxis para trombosis venosa profunda con dosis bajas de heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular. Para paciente con contraindicación para uso de heparina, se recomienda el empleo de dispositivos mecánicos (medias de compresión graduada o dispositivos de compresión intermitente). En pacientes con elevado riesgo, por ejemplo, con historia de TVP/TEP la combinación de terapia farmacológica y mecánica es recomendada.²⁹

Profilaxis de úlceras de estrés

La profilaxis de las úlceras de estrés debe ser dada a todos los pacientes con sepsis grave. Los bloqueadores H₂ son más eficaces que el sucralfato y son los fármacos preferidos. Los inhibidores de la bomba de protones no han sido evaluados en comparación con los bloqueadores H₂.²⁹ (Grado de recomendación A).

CONCLUSIONES

La sepsis es una de las entidades más frecuentes en las unidades de Cuidados Intensivos, su tratamiento está enfocado en tratar el foco infeccioso y en el sostén metabólico y hemodinámico. A pesar del progreso en el entendimiento de su fisiopatología, los avances médicos y el desarrollo tecnológico, su mortalidad continúa siendo elevada, y es hoy día considerada una enfermedad emergente. Por lo tanto, los tratamientos futuros deberán dirigirse no sólo a inhibir, sino también, a mejorar la respuesta inmunológica del paciente séptico.

REFERENCIAS

1. Vicent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med 2006; 34(2): 344-53.
2. Adrie Ch, Azoulay E, Francais A, Clec'h, et al. Influence of gender on the outcome of severe sepsis. A reappraisal. CHEST 2007; 132(6): 1786-93.
3. Rivers EP, Kruse JA, Jacobsen G, Shah K, Loomba M, et al. The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2007; 35(9): 2016-24.
4. Wheeler AP. Recent developments in the diagnosis and management of severe sepsis. CHEST 2007; 132(6): 1967-76.
5. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the sepsis occurrence in acutely ill patients (SOAP) study. Intensive Care Med 2006; 32(3): 421-7.
6. Tang B, McLean AS, Dawes IW, et al. Gene-expression profiling of Gram-positive and Gram-negative sepsis in critically ill patients. Crit Care Med 2008; 36(4): 1125-28.
7. Sankoff JD, Goyal M, Gaieski DF, Deitch K, Davis ChB, Sabel A, Haukoos JS. Validation of the mortality in emergency department sepsis (MEDS) score in patients with the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Crit Care Med 2008; 36(2): 421-6.
8. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the sepsis occurrence in acutely ill patients (SOAP study). Intensive Care Med 2006; 32(3): 421-7.
9. Williams DL, Ha T, Li Ch, Kalbfleisch JH, Schweitzer J, Vogt W, et al. Modulation of tissue Toll-like receptor 2 and 4 during the early phases of polymicrobial sepsis Correlates with mortality. Crit Care Med 2003; 31(6): 1808-18.
10. Lang HCh, Nystrom G, Frost RA. B-adrenergic blockade exacerbates sepsis-induced changes in tumor necrosis factor α and interleukin-6 in skeletal muscle and is associated with impaired translation initiation. J Trauma 2008; 64(2): 477-86.
11. Tappy L, Chioléro R. Substrate utilization in sepsis and multiple organ failure. Crit Care Med 2007; 35(9) Suppl: S531-S534.
12. Shu-Min L, Yu-Min W, Horng-Chyuan L, et al. Serum thrombomodulin level relates to the clinical course of disseminated intravascular coagulation, multiorgan dysfunction syndrome, and mortality in patients with sepsis. Crit Care Med 2008; 36(3): 683-9.
13. Teres D, Rapoport J, et al. Effect of severity of illness on resource use by survivors and nonsurvivors of severe sepsis at intensive care unit admission. Crit Care Med 2002; 30(11): 2413-19.
14. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. Crit Care Med 2007; 35(6): 1599-608.
15. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. Crit Care Med 2007; 35(10): 2408-16.
16. Sakr Y, Vincent JL, Roukonen E, Pizzamiglio M, Installe E, Reinhart K, Moreno R. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis and organ system failure are major determinants of post-intensive care unit mortality. J Crit Care 2008; 23(4): 475-83.



17. Da Costa P, d'Avila J, Santiago AP, Amancio TR, et al. Sepsis induces brain mitochondrial dysfunction. Crit Care Med 2008; 36(6): 1925-32.
18. Scherpereel A, Grigoriu B, Cavestri B, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. Crit Care Med 2006; 34: 532-7.
19. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. Crit Care Med 2008; 36(3): 941-52.
20. Sexton PM, Christopoulos G, Christopoulos A, Nylen ES, et al. Procalcitonin has bioactivity at calcitonin receptor family complexes: Potential mediator implications in sepsis. Crit Care Med 2008; 36(5): 1637-40.
21. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst F. Markers for sepsis diagnosis: What is useful? Crit Care Clin 2006; 22: 503-19.
22. Zakariah AN, Cozzi SM, Van Nuffelen M, Clausi CM, et al. Combination of biphasic transmittance waveform with blood procalcitonin levels for diagnosis of sepsis in acutely ill patients. Crit Care Med 2008; 36(5): 1507-12.
23. Talmor D, Greenberg D, Howell M, Lisbon A, Novack V, et al. The cost and cost-effectiveness of an integrated sepsis treatment protocol. Crit Care Med 2008; 36(4): 1168-74.
24. Ferrer R, Artigas A, Levy M, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. JAMA 2008; 219(19): 2294-303.
25. Howell GBA, Tisherman SA. Management of sepsis. Surg Clin North Am 2006; 86: 1523-39.
26. Gullo A, Bianco N, Berlot G. Management of severe sepsis and septic shock: Challenges and recommendations. Crit Care Clin 2006; 22: 489-501.
27. Huang DT, Clermont G, Dremsizov TT, Angus Derek C., MD, MPH, FCCP, FCCM; on behalf of the ProCESS Investigators. Implementation of early goal-directed Therapy for severe sepsis and septic Shock: A decision analysis. Crit Care Med 2007; 35(9): 2090-100.
28. Gao F, Linhartova L, Johnston AMcD, Thickett DR. Statins and sepsis. Br J Anaesth 2008; 100(3): 288-98.
29. Dellinger P, Levy M, Carlet JM, et al. For the international surviving sepsis campaign guidelines committee. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008; 36(1): 296-327.
30. Durairaj L, Schmidt GA. Fluid therapy in resuscitated sepsis. Less is more. Chest 2008; 133(1): 252-63.
31. Carlet J, Cohen J, Calandra T, Opal SM, Masur H. Sepsis: Time to reconsider the concept. Crit Care Med 2008; 36(3): 964-66.
32. Zeitlinger BS, Zetlunger M, Leitner I, Müller M, Joukhadar Ch. Clinical Scoring System For The Prediction Of Target Site Penetration Of Antimicrobials In Patients With Sepsis. Clin Pharmacokinet 2007; 46(1): 75-83.
33. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, et al. CATS Study group. Norepinephrine plus dobutamina versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. Lancet 2007; 370(9588): 676-84.
34. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock. CHEST 2006; 130(5): 1579-95.
35. Bernard G, Margolis BD, Shanies HM, et al. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US). CHEST 2004; 125(6): 2206-16.
36. De Backer B. Benefit-risk assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of sepsis. Drug saf 2007; 30(11): 995-1010.
37. Sakr Y, Chierego M, Piagnerelli M, Verdant C, Dubois MJ, et al. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. Crit Care Med 2007; 35(7): 1639-44.
38. Pinsky MR. Heart Lung interactions. Curr Opin Crit Care 2007; 13(5): 528-31.

Solicitud de sobretiros:

Gervith Reyes Soto
 Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160.
 Col. Magdalena de las Salinas.
 Deleg. Gustavo A. Madero.
 Tel.: (55) 2240-0481.
 Correo electrónico: gervith_rs@hotmail.com