



Sepsis. Un reto para el internista

Raúl Carrillo Esper,* Roberto Carvajal Ramos**

RESUMEN

La sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección, su incidencia va en aumento y se relaciona con elevada mortalidad. Es secundaria a la interacción de la respuesta inmunitaria innata entre microorganismos y sus componentes, lo que resulta en la síntesis de citocinas pro-inflamatorias, radicales libres de oxígeno y otros mediadores que inducen, en conjunto, daño endotelial y coagulopatía, mismos que evolucionan a trombosis microvascular, hipoxia y disfunción orgánica múltiple. El diagnóstico temprano y oportuno es fundamental. El tratamiento está dirigido al control del disparador, al uso temprano y oportuno de antibióticos, reanimación dirigida por metas, control metabólico, modulación inmunoinflamatoria y otras medidas de sostén.

Palabras clave: inmunidad innata, respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, endotelio, coagulación.

ABSTRACT

Sepsis is the inflammatory response to infection with an increasing incidence and it's associated with high mortality. It is secondary to interaction between innate immune response, microorganisms and their components, which results in proinflammatory cytokines, oxygen free radicals and other components synthesis. If uncontrolled, this process may culminate in endothelial damage and coagulopathy, resulting in microvascular thrombosis, hypoxia and multiple organ dysfunctions. Early and appropriate diagnosis is fundamental. Treatment consists of: source control, prompt and efficient antibiotic treatment, early goal-directed resuscitation, metabolic control, immunoinflammatory modulation and other support strategies.

Key words: innate immunity, systemic inflammatory response, sepsis, endothelium, coagulation.

La sepsis es la respuesta orgánica a la infección, la cual implica una compleja interacción clínica, hematológica, inmunoinflamatoria y metabólica que, de no controlarse, evoluciona a disfunción orgánica múltiple y muerte. A pesar de su alta incidencia y de los progresos logrados en los últimos años con respecto a su etiopatogenia y manejo, es una enfermedad poco conocida y, por tanto, infradiagnosticada y mal manejada en hospitales de tercer nivel. El internista se enfrenta cotidianamente a este complejo síndrome. El objetivo de este trabajo es revisar los progresos recientes en la epidemiología,

definición, etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la sepsis.

EPIDEMIOLOGÍA

En nuestro país, a diferencia de Estados Unidos, Canadá y Europa, no se tienen diagnósticos ni datos de incidencia y mortalidad relacionados con sepsis, choque séptico y disfunción orgánica múltiple. Por tanto, no se reportan en las estadísticas hospitalarias y en los certificados de defunción. Por ejemplo, en el certificado de defunción de un enfermo con leucemia aguda, que en el periodo de mielosupresión posquimioterapia experimenta sepsis y muere por choque séptico y disfunción orgánica múltiple, generalmente se anota leucemia como causa de muerte. Ésta es el factor predisponente y no la causa real (choque séptico y disfunción orgánica múltiple) que condujo a la muerte del paciente. El proceso se repite en enfermos que tienen diabetes mellitus, tumores malignos, neumopatía obstructiva crónica, politraumatismo, etc. Lo anterior es grave, ya que se subestima la incidencia de la sepsis y del choque séptico como enfermedades nosológicas; esto, a su vez, repercute en el

* Academia Nacional de Medicina. Profesor titular de medicina del enfermo en estado crítico, UNAM.

** Residente de medicina del enfermo en estado crítico. Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX. Periférico Sur núm. 4091, Col. Fuentes del Pedregal, CP 14140. Tel. 5645-1684, ext. 51155. E-mail: seconcapcma@mail.medinet.net.mx

Recibido: octubre, 2004. Aceptado: diciembre, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

aspecto epidemiológico, pues al no registrarse de manera adecuada, se minimiza su impacto en la salud pública y sus costos elevados de tratamiento. Las estadísticas del INEGI de 1990 al 2002 muestran que la sepsis, el choque séptico y la disfunción orgánica múltiple no están registrados como causas de muerte, periodo en el que seguramente un gran porcentaje de defunciones reportadas se debió a estas enfermedades. Se requiere consultar los registros de grandes estudios epidemiológicos de Estados Unidos y Europa para conocer el impacto de la sepsis en la salud pública.¹

En un censo que realizó el Centro de Control de Enfermedades en 1990, en Estados Unidos, se registraron 450,000 casos de sepsis y una mortalidad de 100,000 pacientes cinco años después. Con la ayuda de instrumentos de medición más precisos se detectaron 750,000 casos de sepsis por año, de los cuales 250,000 fallecieron; esto, a su vez, representó 9.3% de todas las defunciones en ese país. Los costos totales de la atención médica para los enfermos fueron de aproximadamente 17 mil millones de dólares. A partir de estos estudios epidemiológicos, se estima que la sepsis es una de las 10 primeras causas de muerte en Estados Unidos. Es equiparable a las muertes secundarias a infarto agudo de miocardio y mayor a la condicionada por cáncer de colon, mama y SIDA, lo que representa un grave problema de salud pública. En los últimos 22 años, la incidencia de la sepsis aumentó en 8.7%; esto se debe a la mayor expectativa de vida, al uso frecuente de maniobras y dispositivos invasores, a la quimioterapia, radioterapia e inmunosupresión. Asimismo, es causa del aumento de incidencia y prevalencia de enfermedades que condicionan inmunodepresión como: diabetes mellitus, cirrosis, desnutrición, alcoholismo, politraumatismo, cáncer e insuficiencia renal.^{2,3}

La sepsis es una de las principales causas de ingreso y complicaciones en las unidades de terapia intensiva, con mortalidad cruda del 30 al 50% para sepsis grave y del 80 al 90% para choque séptico y disfunción orgánica múltiple.⁴

DEFINICIONES

Antes de 1990 existía gran confusión en relación con los criterios diagnósticos de la sepsis y, por tanto, se

utilizaban como sinónimos: infección, sepsis, septicemia, bacteriemia, etc. En 1992 y de acuerdo con los conceptos de Roger C. Bone de las diferentes fases de la respuesta inflamatoria sistémica, el Colegio Americano de Tórax y la Sociedad de Medicina Crítica de Estados Unidos publicaron un consenso en el que se definía la sepsis y el continuo de enfermedad que representa. Éste fue un parteaguas en la medicina intensiva, dado que unificó criterios y modificó la conducta para diagnosticar, monitorizar y tratar la sepsis.^{5,6}

Uno de los puntos claves en este consenso fue la definición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Éste resume, de manera práctica y aplicable a la clínica, la complejidad de las manifestaciones de la respuesta inmunitaria innata, que se desencadena por un gran número de disparadores como: quemaduras, politrauma, pancreatitis, infección, entre otros. Según los trabajos de Bone, la respuesta inflamatoria es un continuo cuya progresión dependerá del equilibrio entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios que, de no lograrse, evoluciona a disfunción orgánica múltiple, infección no controlada y muerte. Las diferentes fases son: respuesta inflamatoria local, respuesta inflamatoria sistémica compensada, respuesta inflamatoria sistémica descompensada, parálisis y disonancia inmunológica^{7,8} (figura 1).

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se establece cuando un enfermo tiene dos o más de los siguientes criterios diagnósticos:

1. Temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ ó $< 36^{\circ}\text{C}$.
2. Frecuencia cardíaca > 90 lpm.
3. Hiperventilación evidenciada por frecuencia respiratoria $> 20/\text{min}$ o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg.
4. Cuenta leucocitaria $> 12,000$ cel/ μL o $< 4,000$ μL o bandas $> 10\%$.

El término síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se utiliza ampliamente en la medicina intensiva y hasta el año 2002 había más de 800 publicaciones en las que se citaba.

De acuerdo con el consenso del 2001, la sepsis es un continuo en el que el enfermo infectado puede evolucionar a las siguientes fases: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica – sepsis – sepsis grave – choque séptico. Cada uno tiene diferentes criterios diagnósticos y se relaciona con distinta mortalidad^{8,9} (figura 2).

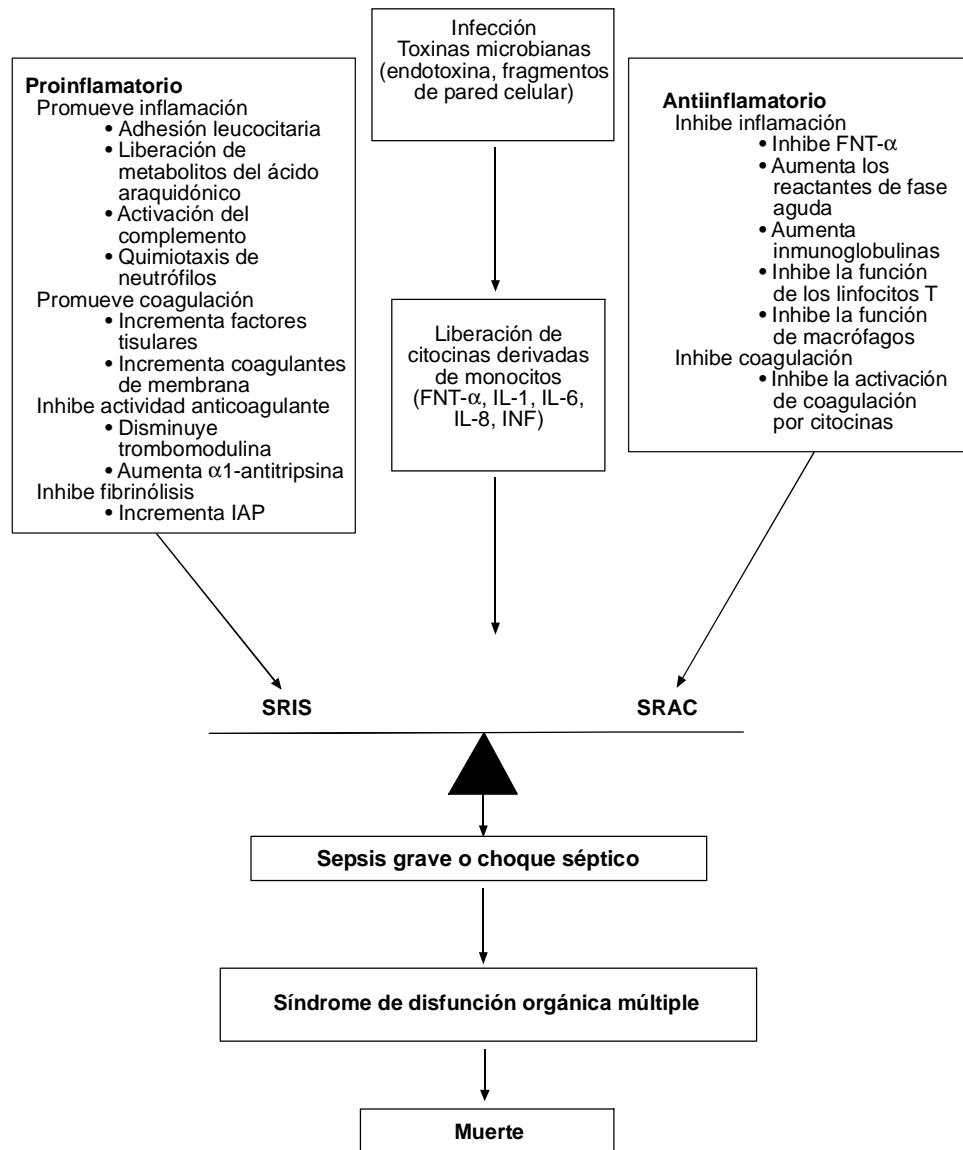


Figura 1. Relación entre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora en la génesis de la sepsis.

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. SRAC: síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora. FNT: factor de necrosis tumoral. IL: interleucina. INF: interferón.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Respuesta de la inmunidad innata a un disparador con criterios clínicos ya definidos, en la que hay manifestaciones bioquímicas específicas como: concentraciones elevadas de interleucina 1 (IL-1), adrenomedulina, CD14 soluble, moléculas de adhesión, fosfolipasa A2, proteína

C reactiva, procalcitonina y otros mediadores de inflamación.

Sepsis

Respuesta inflamatoria sistémica a la infección. Siempre que no exista infección comprobada o sospechada,

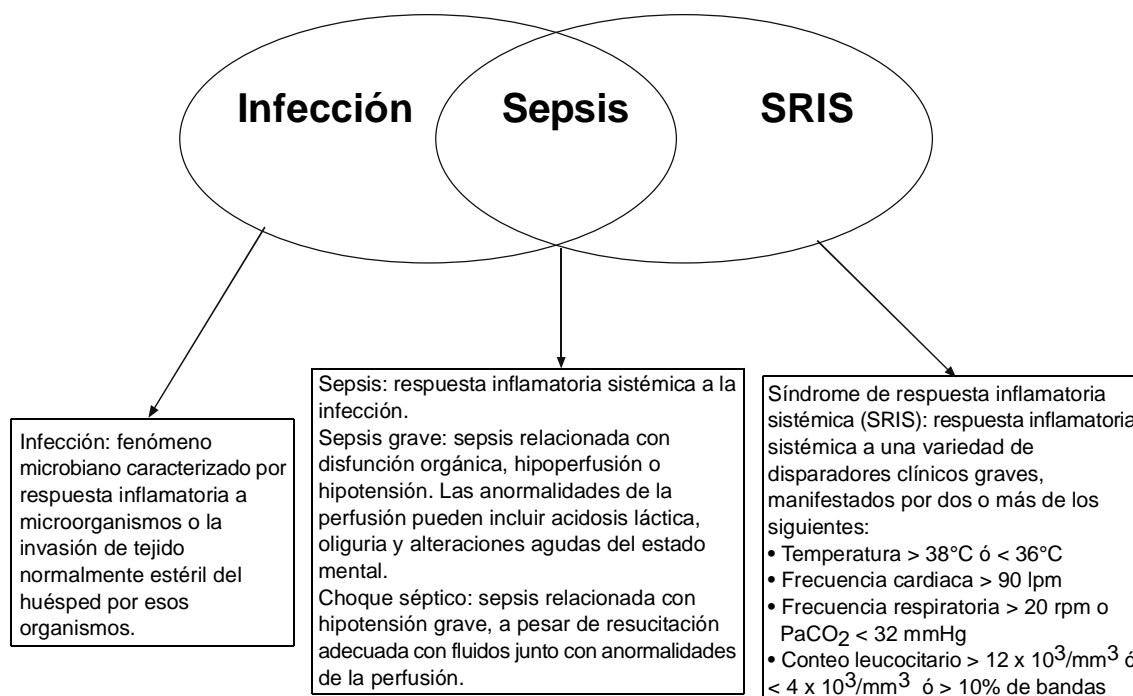


Figura 2. Interrelación entre infección, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis.

no puede hablarse de sepsis. La infección es el proceso patológico secundario a la invasión de tejido, líquido o cavidad normalmente estéril por microorganismos patógenos.

Sepsis grave

Sepsis que se relaciona con disfunciones orgánicas como:

- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$).
- Oliguria aguda (gasto urinario $< 0.5 \text{ mL/kg/h}$ ó 45 mmol/L/h durante al menos dos horas).
- Incremento de creatinina $> 0.5 \text{ mg/dL}$.
- Anormalidades de la coagulación ($\text{INR} > 1.5$ o $\text{TTPa} > 60 \text{ seg}$)
- Íleo (ausencia de peristaltismo).
- Trombocitopenia (cuento plaquetario $< 100,000 \text{ } \mu\text{L}$).
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina plasmática total $> 4 \text{ mg/dL}$ ó 70 mmol/L).

Choque séptico

Falla circulatoria aguda que se distingue por hipotensión persistente secundaria a sepsis y no explicable por otras causas. Los criterios diagnósticos de

hipotensión en sepsis son: disminución en la tensión sistólica menor de 90 mmHg (en niños dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad); tensión arterial media $< 60 \text{ mmHg}$ o reducción de la tensión sistólica $> 40 \text{ mmHg}$ del basal.

Jean-Louis Vincent describió un modelo para estratificar a los enfermos con sepsis, por sus siglas en inglés tiene el epónimo PIRO: (P: predisposition, I: infección, R: response, O: organ dysfunction), que es de gran utilidad para discriminar patrones de morbilidad y mortalidad, evolución y estrategias terapéuticas.^{10,11}

a) Predisposición: valora los factores premórbidos que influyen en la incidencia y evolución de la sepsis, así como los factores genéticos que la determinan. El polimorfismo genético es fundamental en los patrones evolutivos de ésta; por ejemplo, la inmunosupresión incrementa el riesgo de infección, pero disminuye la respuesta inflamatoria. El portador del alelo de factor de necrosis tumoral 2 (FNT 2) condiciona una respuesta inflamatoria más agresiva, a pesar de que el inóculo bacteriano es pequeño.

b) Infección: el pronóstico varía según el sitio, tipo y gravedad de la infección. Así, la infección intraabdominal y pulmonar se relaciona con mayor mortalidad

que la infección urinaria. Las infecciones nosocomiales se relacionan con elevada morbilidad y mortalidad, sobre todo cuando hay participación de los gérmenes multirresistentes.

c) Respuesta: los tratamientos actuales de la sepsis se basan más en la respuesta del huésped que en el organismo infectante, lo cual es esencial dado que es complicado medir la respuesta. El tratamiento se apoya fundamentalmente en la determinación de mediadores como los marcadores biológicos (interleucina-6, procalcitonina) o de coagulación (proteína C activada, antitrombina III, dímero D).

d) Disfunción orgánica: el número y gravedad de las disfunciones orgánicas relacionadas con la sepsis sugieren un mal pronóstico.

ETIOPATOGENIA

El sustrato inmunológico de la sepsis representa una compleja interacción entre los microorganismos infectantes, sus productos y la respuesta inmunitaria del huésped. La respuesta inmunitaria se divide en innata y adaptativa. Desde el punto de vista filogenético, la inmunidad innata es primitiva y la comparten tanto vegetales como animales; ésta se ve influida por monocitos, macrófagos y células dendríticas. Se distingue por ser de respuesta rápida, actúa directamente en el patógeno sin necesidad de selección o maduración celular, no tiene memoria y es fundamental en la génesis de la sepsis y choque séptico. La respuesta inmunitaria adaptativa se caracteriza por la selección clonal de linfocitos antígeno específicos, es tardía, tiene memoria, ofrece protección prolongada y no participa en la génesis de la sepsis y el choque séptico. La función de la inmunidad innata implica el reconocimiento de constituyentes microbianos; esto, a su vez, desencadena una respuesta celular y humoral caracterizada por activación de neutrófilos, células endoteliales, monocitos-macrófagos y síntesis de citocinas proinflamatorias.^{12,13,14}

La activación de la inmunidad innata es inducida por productos bacterianos como: lipopolisacáridos, peptidoglicanos, ácido lipoteicoico, lipoproteínas, ADN, glicolípidos, fragmentos de pared celular y lipoarabinomano que, en conjunto, reciben el nombre de patrones moleculares relacionados con

patógenos que interactúan con los receptores Toll. En un inicio, los receptores Toll se describieron en la mosca *Drosophila melanogaster*. Estos receptores son una familia de proteínas transmembrana, con un dominio extracelular caracterizado por repeticiones de leucina y un dominio intracelular homólogo al receptor de la IL-1. Dada la similitud con los de *Drosophila*, en el hombre se denominan receptores semejantes a Toll (Toll-like receptors, TLR). Hasta el momento se describen 10 en el hombre y cada uno tiene diferente localización celular y afinidad por patrones moleculares relacionados con patógenos.¹⁵

TLR 1-2: peptidoglicanos de bacterias grampositivas.

TLR 3: virus ARN.

TLR 4: lipopolisacárido de bacterias gramnegativas.

TLR 5: flagelina bacteriana.

TLR 6-2: lipopéptidos y peptidoglicanos derivados de *Mycoplasma*.

TLR 7: componentes antivirales pequeños.

TLR 9: DNA bacteriano.

Una vez estimulados, los receptores semejantes a Toll interaccionan con otros receptores de membrana e inician una cascada molecular intracelular, la cual conduce a la activación de factores de transcripción citoplasmáticos. De éstos, el complejo del factor nuclear κ B (FN- κ B) es fundamental, pues es el activador de los genes que regulan la síntesis de mediadores proinflamatorios y moléculas afines, mismos que representan la piedra angular de la etiopatogenia de la respuesta inflamatoria sistémica a la infección. El FN- κ B es un heterodímero citosólico formado por dos subunidades proteínicas denominadas p65 y p50, aunque también se describen otras como Rel, Rel B, ν Rel y p52. En condiciones de reposo se encuentra inactivado por su inhibidor específico I κ B, el cual está constituido por las proteínas I κ B alfa, I κ B beta, I κ B gamma, p105 y ν CL3. Al desligarse de su inhibidor por la acción del complejo TRAF-6/TAK-1/TAB 1-2, trasloca al núcleo y activa genes de respuesta inflamatoria, así como al gen que sintetiza I κ B. Este episodio es de gran importancia, puesto que inicia el asa y autorregulación negativa que bloquea la cascada molecular de la síntesis de citocinas, una vez erradicada la infección¹⁵ (figura 3).

Una vez activada la inmunidad innata, el proceso inflamatorio influido por la liberación de citocinas con-

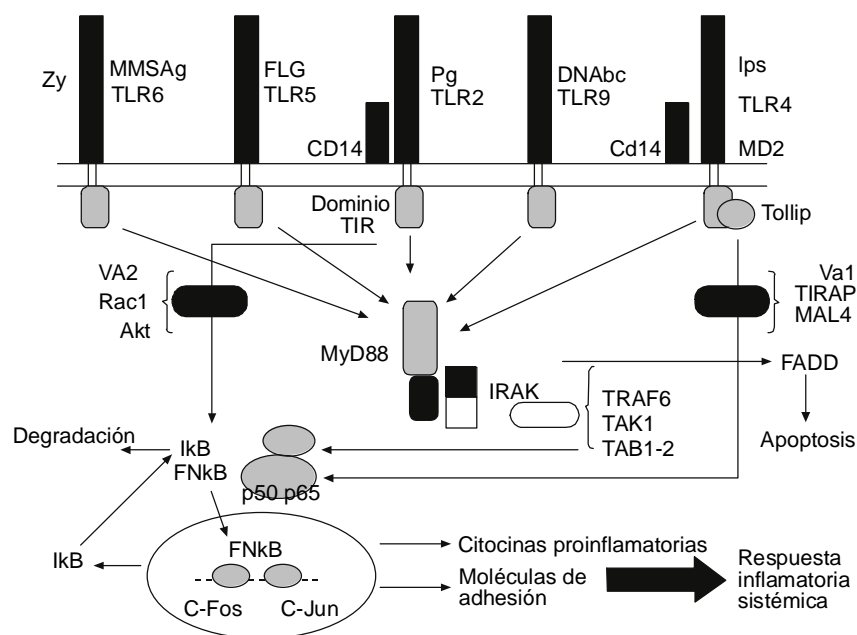


Figura 3. Mecanismo de la inmunidad innata como mediador de respuesta inflamatoria sistémica.

TLR: Toll like receptors. Zy: zymozán. MMSAg: antígenos de micobacterias, *Mycoplasm*a y espiroqueta. Pg: peptidoglicano. DNAbc: ADN bacteriano. LPS: lipopolisacárido. CD14: proteína de membrana CD14. MD-2: proteína de membrana MD-2. TIR: dominio intracelular de TLR. Tollip: proteína que interactúa con Toll. MyD 88: factor de diferenciación mieloide 88. IRAK: receptor de cinasa relacionado con interleucina 1. Val: vía alterna de activación de factor nuclear kappa-beta. TIRAP: proteína adaptadora del dominio TIR. MAL-4: adaptador de MyD 88. VA-2: vía alterna de activación de factor nuclear kappa-beta. RaC 1: familia de proteínas Rho JTPasa. AKT: sistema de proteincinasa. TRAP 6: factor relacionado con el receptor de factor de necrosis tumoral. TAK-1: factor de crecimiento transformante beta activado por cinasa. TAB1-2: proteínas fijadoras de TAK-1. FADD: proteínas relacionadas con FAS. FNkB: factor nuclear kappa-beta. IKb: inhibidor del factor nuclear kappa-beta. c-Fos-c-jun: genes de respuesta inflamatoria.

diciona modificaciones importantes en la coagulación, el endotelio y la respuesta inflamatoria, lo que induce daño tisular durante la sepsis.

Endotelio

El endotelio está constituido por células que recubren el interior de los vasos sanguíneos y conforman la interfase entre sangre y tejidos. La superficie total de esta población celular es de aproximadamente 1,000 m². Las células endoteliales no sólo funcionan como recubrimiento, sino que tienen funciones biológicas fundamentales como:¹⁶ a) modulación de la coagulación; b) regulación del flujo microvascular; c) expresión de moléculas de adhesión; d) regulación de la migración de células a los tejidos; e) modulación del tono vascular.

De las anteriores, la modulación de la coagulación es función fundamental del endotelio (con clara ten-

dencia anticoagulante), la cual tiene como finalidad mantener el flujo microvascular que se realiza a través de los siguientes mecanismos:¹⁷

1. Expresión de trombomodulina que se encarga de la fijación de la trombina, así como del incremento de la afinidad de ésta a la proteína C. Una vez activada la proteína C por trombomodulina y unida a su cofactor (proteína S), inactiva de manera catalítica a los factores V y VIII.
2. A través de proteoglicanos, como el heparán sulfato que se encuentra en la superficie endotelial, se potencia la acción de inhibidores de coagulación como la antitrombina III (ATIII) y el inhibidor del factor tisular.
3. Síntesis y liberación del activador del factor tisular del plasminógeno.
4. Inhibición de la agregación plaquetaria influida por la prostaciclina y óxido nítrico.

5. Expresión de difosfatasa de adenosina que hidroliza el difosfato de adenosina, agonista plaquetario.

6. En condiciones fisiológicas no expresa en su superficie moléculas de adhesión.

7. Regulación del tono arteriolar y del flujo de la microcirculación mediante la producción de óxido nítrico y prostaciclina.

La activación de las células endoteliales es esencial en la patogénesis de la sepsis, ya que una vez activadas por las endotoxinas y citocinas, amplifican la respuesta inflamatoria, el movimiento celular (polimorfonucleares, macrófagos) y la expresión de receptores de proteasa, los cuales, a su vez, se activan por los factores VIIa, IXa y la trombina. Una vez activados, inducen la síntesis en las células endoteliales de citocinas, quimioquinas y moléculas de adhesión.^{18,19}

Las células endoteliales pierden trombomodulina y heparán sulfato. Hay incremento en la síntesis del factor tisular, el cual impide la activación de la proteína C, el inhibidor del factor tisular y la ATIII que, junto con la activación de la vía extrínseca por la expresión del factor tisular, modifica el equilibrio procoagulante/anticoagulante con franco predominio procoagulante. Esta respuesta fisiopatológica modifica significativamente la microcirculación. Una vez activadas, las células endoteliales incrementan la respuesta inflamatoria y se inicia un círculo vicioso de inflamación, apoptosis, consumo de proteína C, activación, disfunción y lesión endotelial que evoluciona a trombosis microvascular y disfunción orgánica múltiple.²⁰⁻²³

Después de que se inicia la cascada infección-inflamación-coagulopatía y mal funcionamiento endotelial, las células endoteliales, al estimularse, expresan en su superficie moléculas de adhesión entre las que destacan: P-selectina, E-selectina, molécula de adhesión intracelular y molécula de adhesión vascular-1. Los leucocitos interactúan con la célula endotelial y se inicia el proceso de marginación, adhesión, rolamiento y trans migración que tiene como finalidad la protección tisular. Sin embargo, este proceso se torna nocivo pues los polimorfonucleares activados liberan enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno que aumentan el daño tisular y endotelial. Los mecanismos de

daño endotelial están íntimamente relacionados con el proceso inflamatorio; éstos son:²⁴⁻²⁹

1. Los polimorfonucleares activados se adhieren a las células endoteliales vía moléculas de adhesión y producen lesión celular a través de radicales libres y enzimas proteolíticas como la elastasa. Está demostrado que en modelos experimentales el factor de necrosis tumoral alfa potencia la acción tóxica de los polimorfonucleares. Este mecanismo de daño es importante en el paciente con sepsis, dado que los productos de degranulación de neutrófilos, como la elastasa y la lactoferrina, incrementan sus concentraciones en presencia del factor de necrosis tumoral alfa y se relacionan con un mal pronóstico.

2. Las citocinas, principalmente el factor de necrosis tumoral alfa y la IL-6, inducen apoptosis de las células endoteliales.

3. Los linfocitos T citotóxicos y las células naturales asesinas, activadas por citocinas, lesionan el endotelio vascular.

4. El mecanismo de isquemia-reperfusión, a través de sus mediadores (citocinas, complemento, neutrófilos y moléculas de adhesión), disminuye las concentraciones de ATP de las células endoteliales e induce apoptosis; además, aumenta la respuesta inflamatoria local.

5. La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda que la IL-6 estimula. Utiliza como cofactor a la fosfolipasa A2, que es una enzima secretada por el endotelio dañado, y activa el complemento. Los productos del complemento activado en el endotelio aumentan la respuesta inflamatoria y estimulan la síntesis del factor tisular.

Coagulación

La respuesta inflamatoria que se manifiesta en la sepsis altera el equilibrio procoagulante-anticoagulante, y las propiedades profibrinolíticas y anticoagulantes del endotelio vascular a antifibrinolíticas y procoagulantes.³⁰

La activación de la coagulación en la sepsis grave se debe a diversos factores y la inducción de la expresión del factor tisular en el endotelio por la endotoxina es fundamental. Una vez expresado el factor tisular, se activa la coagulación y la producción de trombina.³¹

La trombina es una molécula de compleja actividad, ya que además de su acción procoagulante tiene las siguientes funciones: a) induce la proliferación celular mediante la estimulación de los siguientes mitógenos: factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento transformante beta. b) Aumenta la respuesta inflamatoria mediante la regulación de la expresión de moléculas de adhesión. Es quimiotáctica directa para polimorfonucleares, los cuales acentúan la lesión por la liberación de enzimas proteolíticas como la elastasa en el endotelio. La elastasa tiene la capacidad de inactivar al inhibidor de antitrombina III.

La trombina se une a la trombomodulina, que es una de las proteínas inhibidoras del estado procoagulable en la microcirculación. Esta interacción bloquea la unión del fibrinógeno, las plaquetas y el factor V a la trombomodulina, así como del complejo trombina-trombomodulina activa a la proteína C. La proteína C activada (PCA) debe disociarse de su receptor para interactuar con la proteína S, funcionar como anticoagulante y, por ende, inactivar el factor Va.

El número de moléculas de trombomodulina por célula endotelial es constante. La concentración de trombomodulina está determinada por el número de células endoteliales que están en contacto con la sangre. El área de superficie de las células endoteliales es mayor en la microcirculación que en los grandes vasos sanguíneos, lo que equivale a una concentración de trombomodulina en el lecho microvascular de 500 nmol/L. Por esto, la trombomodulina inmediatamente retira de la microcirculación la trombina generada por la activación de la coagulación. La proteína C activada mantiene la permeabilidad microvascular; sin embargo, al persistir el proceso inflamatorio, se inhibe la expresión de trombomodulina. Esto ocasiona menor expresión de la proteína que, junto con el consumo de ésta, resulta en trombosis microvascular, la cual aumenta por inhibición de la fibrinólisis debido al incremento de la síntesis del inhibidor del activador tisular del plasminógeno. Este proceso evoluciona a disfunción orgánica múltiple.³²

La proteína C activada es una proteasa de serina, con una vida media de 15 minutos. En estudios clínicos y experimentales de sepsis grave, secundaria a infecciones por gramnegativos (*Neisseria meningitidis*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas*, *E. coli*, etc.) y grampo-

sitivos (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* sp, etc.), se demostró que las concentraciones de proteína C activada disminuyen hasta en 85%, lo cual se relaciona con respuesta inflamatoria sistémica intensa y elevada mortalidad. En estados de sepsis grave y respuesta inflamatoria sistémica, la proteína C activada es uno de los principales reguladores del flujo en la microcirculación y de la función endotelial debido a su acción antitrombótica, profibrinolítica y antiinflamatoria. La actividad antitrombótica y profibrinolítica de la PCA es secundaria al bloqueo en la producción de factores activados, a la inhibición en la producción de trombina y a la neutralización del inhibidor del activador tisular del plasminógeno; esto, a su vez, resulta en menor depósito de fibrina en la microcirculación y fibrinólisis más efectiva, secundaria a mayor actividad de plasmina. La actividad antiinflamatoria de la PCA es fundamental en la regulación de la disfunción endotelial, secundaria a mediadores citotóxicos liberados durante la respuesta inflamatoria y su función moduladora en diferentes actividades celulares. Lo anterior resulta en menor daño endotelial y en equilibrio entre las respuestas proinflamatoria y antiinflamatoria. Las funciones descritas de la PCA son.^{33,34,35}

1. La PCA inhibe la producción del factor de necrosis tumoral alfa e IL-1a por bloqueo de la translocación del FNkB al núcleo celular.
2. Desacopla la interacción del lipopolisacárido en los receptores CD14 del sistema mononuclear.
3. Modula la migración de macrófagos al sitio de lesión.
4. Modula la expresión de moléculas de adhesión, fundamentalmente la selectina-E.
5. Modula la respuesta inmunitaria a través de su interacción con el complejo CD1 del sistema mayor de histocompatibilidad.

Inflamación

La infección, la inflamación y la lesión de isquemia-reperfusión inducen la producción de múltiples mediadores que inician, perpetúan y aumentan la respuesta inflamatoria sistémica. Estos mediadores incluyen enzimas lisosomales, radicales libres de oxígeno, mediadores lipídicos, óxido nítrico y citocinas. Las citocinas son mediadores fundamentales de la res-

puesta inflamatoria, ya que regulan diversas funciones celulares como: crecimiento celular, activación celular, inmunidad, inflamación, reparación tisular, fibrosis y quimiotaxis. Se liberan cuando se activa la inmunidad innata y su función es proteger la homeostasia y promover la curación. Sin embargo, en condiciones de estimulación intensa como en la sepsis, son responsables del choque con vasodilatación, disfunción de bomba, disfunción endotelial, síndrome de fuga capilar y fiebre. Los neutrófilos normalmente circulan en la sangre, en el flujo central, pero se incorporan con rapidez al intersticio tisular por un mecanismo influido por las moléculas de adhesión, las cuales inician el proceso de adherencia, rolamiento e internalización tisular. Una vez que el polimorfonuclear alcanza el intersticio, libera una serie de enzimas que tienen como objetivo destruir las bacterias. En la sepsis los productos tóxicos liberados del neutrófilo inducen daño tisular y endotelial intenso, mismo que perpetua el círculo vicioso de inflamación – disfunción endotelial – coagulación.³⁶⁻³⁸

DIAGNÓSTICO

La sepsis es secundaria a infecciones que ocurren en cualquier región; sin embargo, se relaciona aún más con infecciones respiratorias, abdominales y bacteriemias. En el Estudio de Vigilancia Epidemiológica (NNIS), realizado entre enero de 1992 y julio de 1997, en 97 hospitales de Estados Unidos, se incluyeron 181,993 pacientes de 112 unidades de cuidados intensivos, de los cuales se registraron 14,177 infecciones; las más frecuentes fueron: infección urinaria (31%), infección respiratoria (27%), bacteriemia nosocomial (19%); esto, a su vez, representó 77% de todas las infecciones nosocomiales. En el estudio europeo de prevalencia de infecciones, en el que se incluyeron 1,417 unidades de terapia intensiva de 17 países y 10,038 enfermos, las más frecuentes fueron: neumonía (46.9%), bronquitis (17.8%), infección urinaria (17.6%) y bacteriemia primaria (12%). Las bacterias gramnegativas y grampositivas son responsables de cerca del 80% de los casos a nivel hospitalario y el resto por hongos, parásitos y virus.³⁹⁻⁴¹

El diagnóstico temprano y el manejo de la infección son fundamentales para el buen pronóstico y para pre-

venir la progresión a sepsis grave y choque séptico. Por tanto, el médico deberá demostrar la existencia de infección, valorar la magnitud de la respuesta inflamatoria y discriminar entre respuesta inflamatoria sistémica infecciosa y no infecciosa. Los pasos a seguir en la evaluación diagnóstica son:

1. Valoración clínica integral
2. Identificación del origen del proceso infeccioso
3. Abordaje microbiológico
4. Interpretación de estudios microbiológicos

Valoración clínica integral

Es fundamental, pues de ésta dependerá el diagnóstico temprano y el abordaje a seguir. Las manifestaciones de sepsis que deben alertar al médico son:

a) Manifestaciones generales: fiebre, hipotermia, escalofríos, obnubilación y delirio, taquipnea, edema significativo.

b) Inflamación: leucocitosis, leucopenia, aumento en el conteo de formas inmaduras, incremento en las concentraciones de proteína C reactiva y procalcitonina.

c) Coagulopatía: trombocitopenia, alargamiento de tiempos de coagulación, incremento en las concentraciones de dímero D y concentraciones bajas de proteína C.

d) Hemodinámico: taquicardia, hipotensión, vasodilatación, incremento del gasto cardiaco, disminución de la resistencia vascular sistémica, porcentaje de extracción de oxígeno bajo.

e) Metabólico: hiperglucemia, incremento en los requerimientos de insulina.

f) Perfusión tisular: llenado capilar lento, piel mármorea, piel roja y caliente, estado mental alterado, oliguria, incremento en las concentraciones de ácido láctico.

g) Disfunción orgánica: hipoxemia arterial, oliguria aguda, incremento de la creatinina > 0.5 mg/dL, íleo, hiperbilirrubinemia.

Identificación del origen del proceso infeccioso

Con frecuencia, la valoración clínica orienta al punto de partida de la infección como: neumonía, neumonía relacionada con ventilador, neuroinfección, infección intraabdominal, infección de herida quirúrgica, infección de catéter, infección de tejidos blandos, infección del tracto urinario, etc. En ocasiones, el diagnóstico no

es obvio debido a las condiciones del enfermo, a la falta de comunicación, al uso de relajantes musculares y sedantes y a los procesos infecciosos que se relacionan con las maniobras diagnósticas (catéter pulmonar) o terapéuticas (prescripción indiscriminada de antimicrobianos, sonda de Foley, sonda nasogástrica, intubación orotraqueal) que se utilizan. Deben considerarse los procesos infecciosos como endocarditis, bacteriemias, colecistitis acalculosa, sinusitis, traslocación bacteriana e infecciones por hongos cuando existen factores de riesgo. En estos casos, el uso racional de radiología simple, ultrasonografía, tomografía computada, resonancia magnética nuclear y abordaje microbiológico son fundamentales para confirmar o descartar la sospecha clínica.

Infección intraabdominal

USG. Sensibilidad y especificidad dependientes del operador

TAC. Sensibilidad del 80%, especificidad del 100%

IRM. Sensibilidad del 100%, especificidad del 94%

Colecistitis acalculosa

USG. Sensibilidad del 76 al 92%, especificidad del 96%

TAC. Sensibilidad del 95%, especificidad del 95%

Sinusitis

Radiografía simple de senos paranasales. Sensibilidad del 88%, especificidad del 100%

TAC. Sensibilidad del 95%, especificidad del 98%

USG. Sensibilidad del 90%, especificidad del 95%

Endocarditis infecciosa

Ecocardiografía transtorácica. Sensibilidad del 80%, especificidad del 95%

Ecocardiografía transesofágica. Sensibilidad del 95%, especificidad del 95%

Neumonía relacionada con ventilador

Lavado broncoalveolar y cepillo protegido. Sensibilidad del 60%, especificidad del 80 al 100%

Bacteriemia

Prueba de citospin leucocitario con naranja de acridina. Sensibilidad del 95%, especificidad del 84%

La discusión de los focos infecciosos relacionados con la infección nosocomial se fundamenta en los estudios epidemiológicos del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de Estados Unidos (NNIS), realizados entre 1992 y 1997, donde la distribución de la frecuencia de manifestación fue del 31% para las infecciones del tracto urinario, de las cuales 95% se relacionó con el uso de catéter vesical. El 27% se asoció con neumonías, de las cuales 86% se relacionó con ventilación mecánica y 19% con bacteriemia; a su vez, 87% se relacionó con catéter venoso central.^{41,42}

Se consideró el estudio de Appelgren P y colaboradores,⁴² donde se analizó la frecuencia de los focos de infecciones nosocomiales, entre 1989 y 1993 en el hospital Karolinska en Estocolmo, Suecia. Se encontró que 34% tuvo infección de la herida quirúrgica, 26% neumonías, 17% bacteriemia y 10% infecciones del tracto urinario.

Abordaje microbiológico

El abordaje microbiológico es fundamental, pues identifica el agente infeccioso e inicia un tratamiento específico. Se realiza tinción de Gram y cultivo, ya sea con una técnica cuantitativa o semicuantitativa de material purulento, sangre, punta de catéter, orina, secreción bronquial, líquido cefalorraquídeo y otros líquidos corporales. Asimismo, se efectúan métodos de diagnóstico molecular.

Tinción de Gram

La tinción de Gram sigue siendo la piedra angular del diagnóstico microbiológico. Su principal desventaja, sobre todo en el paciente con sepsis, es que no discrimina entre colonización e infección.

Cultivos

Los cultivos de sangre, material purulento y diferentes líquidos corporales tienen sensibilidad y especificidad elevadas para detectar el agente patógeno, sobre todo cuando se utiliza la técnica semicuantitativa. En diferentes series tienen sensibilidad del 94%, especificidad del 100% para bacteriemias y del 80 al 100% para neumonía relacionada con ventilador. El gran problema con los cultivos es que, al igual que la tinción de Gram, no pueden

discriminar entre colonización e infección, cuestión de especial trascendencia en cultivos de secreción bronquial tomados a través del tubo endotraqueal o de la sonda de Foley.

Interpretación de estudios microbiológicos

La interpretación de los estudios microbiológicos se realiza con base en el contexto clínico del enfermo, en su evolución, en la existencia de ciertos marcadores y en la respuesta terapéutica. Los estudios microbiológicos tienen limitaciones en el enfermo grave y son:

1. Distinguir colonización de infección.
2. El uso frecuente de antibióticos de amplio espectro antes y durante la realización de éstos.
3. La no identificación de microorganismos poco comunes, como los del complejo HACEK Y MAC.
4. La interpretación de cultivos que desarrollan múltiples gérmenes.
5. El papel que desempeñan los microorganismos de baja virulencia.
6. El desarrollo de microorganismos en enfermos inmunodeprimidos.

Los estudios moleculares, como parte del abordaje diagnóstico, son útiles en la interpretación de los resultados microbiológicos. Con frecuencia se efectúan mediante reacción en cadena de la polimerasa y están indicados en los siguientes casos:

1. Microorganismos de crecimiento lento.
2. Uso previo de antibióticos.
3. Infecciones graves en inmunodeprimidos.
4. Detección rápida.
5. Detección de cepas resistentes.
6. Se realizan en la sangre, líquido cefalorraquídeo, tejidos y líquidos corporales.

Los métodos moleculares se utilizan en la práctica clínica para la detección de micobacterias, *E. coli*, *Bacteroides fragilis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. albicans*, *A. fumigatus* y estafilococos.

El monitoreo de la respuesta inflamatoria sistémica deberá efectuarse para valorar la intensidad de ésta, predecir la aparición de infección, valorar la gravedad, identificar el proceso inflamatorio de base, valorar la respuesta al tratamiento y discriminar entre respuesta inflamatoria infecciosa y no infecciosa.⁴³

Dado que la respuesta inflamatoria sistémica se ve influida por un gran número de factores solubles que

se sintetizan y liberan a la circulación por la activación de la inmunidad innata, en la bibliografía se describen diversas moléculas que pueden ser de utilidad como marcadores biológicos, las principales son: factor de necrosis tumoral, IL-6, IL-8, E-selectina, trombomodulina, factor de Von Willebrand, proteína C, antitrombina III, proteína C reactiva, procalcitonina, elastasa leucocitaria, complemento 3a, proteína amiloide sérica y neopterina, entre otras.⁴⁴⁻⁴⁷

Selectina, moléculas de adhesión (ICAM, VCAM, ELAM), trombomodulina y factor de Von Willebrand. Se incrementan durante la respuesta inflamatoria y la sepsis; sin embargo, tienen baja especificidad y débil correlación entre la gravedad y el pronóstico.

Antitrombina III y proteína C. Disminuyen en la fase temprana de la respuesta inflamatoria, tienen alta sensibilidad y especificidad en relación con la intensidad de la respuesta inflamatoria y baja especificidad para sepsis.

IL-6. Es una citocina proinflamatoria que persiste en la sangre durante más tiempo que otros marcadores, lo que facilita su monitorización. Su incremento se relaciona con gravedad de la sepsis y de la respuesta inflamatoria, así como con la progresión de la disfunción orgánica múltiple. Es uno de los principales marcadores de gravedad en enfermos con respuesta inflamatoria sistémica, independientemente de su causa. Cuando se detectan concentraciones mayores de 1000 pg/mL, los pacientes responden favorablemente al uso de anticuerpos anti-TNF.

Proteína C reactiva y procalcitonina. Son los marcadores más útiles, de mayor sensibilidad y especificidad para diferenciar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica infeccioso del no infeccioso y valorar la respuesta al tratamiento.

Proteína C reactiva. Proteína de fase aguda sintetizada en el hígado. Su síntesis y concentraciones séricas se incrementan aun con infecciones menores. No refleja la gravedad de la infección y puede permanecer elevada después de controlada, como reflejo de la respuesta inflamatoria sistémica crónica. De acuerdo con diferentes estudios, su sensibilidad como factor de predicción a la infección es del 50 al 89%, con especificidad del 50 al 97%. Su valor predictivo positivo es del 50 al 95% y su valor predictivo negativo es del 50 al 98%. Su valor de corte es de 50 a 100 mg/L.⁴⁸

Procalcitonina. Propéptido sintetizado por células C de la tiroides. En condiciones fisiológicas, su concentración sérica es menor de 0.1 ng/mL. En la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infección, a diferencia de la no infecciosa, sus concentraciones se incrementan rápidamente, correlacionan con la gravedad de la sepsis y alcanzan concentraciones de 10 ng/mL o más. Los leucocitos, células mononucleares y hepatocitos la sintetizan. En procesos no infecciosos, que desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica como trauma, infarto agudo de miocardio y falla circulatoria, no se incrementan sus concentraciones, aun con la respuesta inflamatoria sistémica grave. Su vida media es de 24 horas, lo que favorece su titulación diaria para valorar la respuesta al tratamiento y actividad de respuesta inflamatoria sistémica en la sepsis. En diferentes estudios se demuestra que es el mejor marcador de actividad y respuesta en sepsis. La sensibilidad de esta determinación es del 85 al 100% con especificidad del 89 al 100%. Su valor predictivo positivo es del 89 a 100% y el valor predictivo negativo es del 57 a 100%.⁴⁹

TRATAMIENTO

El tratamiento del enfermo con sepsis deberá ser agresivo y se enfocará, sobre todo, al control del disparador; esto, a su vez, permitirá que el resto de las medidas terapéuticas sean efectivas.

Control del disparador

El drenaje de la colección, la desbridación del tejido necrótico e infectado y la administración apropiada y oportuna de antimicrobianos son fundamentales. Diversos trabajos muestran reducción significativa en la mortalidad por sepsis en enfermos tratados con antibióticos efectivos, en comparación con los que recibieron antibióticos ineficaces. El tratamiento antibiótico ineficaz se relaciona con aumento significativo de la mortalidad en pacientes con sepsis por gérmenes gramnegativos. En un estudio multicéntrico de siete hospitales en diferentes países, se detectaron 216 casos de bacteriemia por *Klebsiella* portadora de betalactamasa de amplio espectro. Los casos de infecciones por este germen, que recibieron tratamiento

inicial apropiado, tuvieron mortalidad del 28%, en comparación con 75% de los que recibieron tratamiento ineficaz.⁵⁰⁻⁵³

Los objetivos de un tratamiento antimicrobiano efectivo son: la penetración adecuada del antibiótico al foco infeccioso, la inhibición del crecimiento bacteriano, la destrucción de la bacteria en el sitio de infección, la cobertura del mayor número de gérmenes, sobre todo los de alta agresividad como *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, enterococo y estafilococo meticilino resistente, así como evitar la producción de cepas resistentes. Para esto, debe buscarse el sinergismo antibiótico, sobre todo en infecciones graves, y mantener la dosis y los intervalos óptimos según los principios farmacodinámicos de cada uno de los antibióticos. Con base en lo anterior, Niederman y Kollef propusieron el tratamiento de de-escalación antimicrobiana para el manejo de la sepsis.

Diversos estudios muestran una reducción significativa en la morbilidad y mortalidad con este tratamiento. La terapia de de-escalamiento deberá adecuarse a la epidemiología de cada hospital y unidad de terapia intensiva; sin embargo, el objetivo de ésta es iniciar un tratamiento antimicrobiano sinérgico inicial y efectivo, que cubra a los gérmenes más frecuentes para el tipo de infección diagnosticada y la modifique entre 48 y 72 horas según los resultados de los cultivos. En un estudio reciente de Leone y colaboradores, de infección abdominal relacionada con choque séptico, la terapia de de-escalación a base de quinolona, piperacilina/tazobactam, vancomicina y aminoglucósido redujo la mortalidad en 89%, así como la selección de cepas resistentes.⁵⁴⁻⁶¹

Los pacientes hospitalizados, sobre todo los que se encuentran en la unidad de terapia intensiva, son el blanco de infecciones oportunistas como *Candida*, mismas que hoy ocupan el cuarto lugar de infecciones nosocomiales. Los factores de riesgo para adquirir esta infección son: hospitalización prolongada, catéteres centrales, nutrición parenteral, uso de antibióticos de amplio espectro, cirugía de abdomen, hiperglucemia e inmunodepresión.⁶²

Aunado al tratamiento antimicrobiano, el drenaje de las colecciones purulentas y la desbridación del tejido necrótico son fundamentales para el control del proceso infeccioso y, por ende, de la respuesta inflamatoria. Deberán drenarse abscesos intraabdo-

minales, empiemas, artritis séptica, pionefrosis, colangitis y cualquier otra colección purulenta. Asimismo, deberán desbridarse y, según el criterio quirúrgico, colocar sistemas de lavado-succión en fascitis necrotizante, necrosis pancreática infectada y mediastinitis. De ser necesario, deberán retirarse catéteres urinarios, tubos endotraqueales colonizados o cualquier otro dispositivo que pueda ser el foco de infección. El control definitivo se hará mediante resección del tejido necrótico infectado, como en caso de divertículos colónicos, colecistitis gangrenosa o amputación de extremidades cuando hay mionecrosis por anaerobios.^{63,64}

Reanimación

La reanimación de los enfermos con sepsis, sepsis grave y choque séptico debe ser temprana y agresiva. Las concentraciones elevadas de ácido láctico son indicadores de hipoperfusión tisular y de mal pronóstico. Los objetivos de la reanimación inicial son:⁶⁵⁻⁶⁸ a) presión venosa central entre 8 y 12 mmHg; b) tensión arterial media > 65 mmHg; c) diuresis > 0.5 mL/kg/h; d) saturación venosa mezclada (SvO_2) > 70%.

Si se logran los parámetros anteriores, se asegura una buena perfusión tisular y disminución en la morbilidad y mortalidad.

Deberán utilizarse de manera individualizada y según las condiciones de cada enfermo: líquidos, inotrópicos, vasopresores y sangre.

Diversos metaanálisis muestran que no hay diferencia entre la administración de coloides y cristaloideos durante la reanimación, en relación con la supervivencia y las complicaciones. Se requiere más volumen de cristaloideos debido a su gran distribución. Se recomienda iniciar con bolos de 500 a 1000 mL de cristaloides o de 300 a 500 mL de coloide administrados en 30 min. Se repiten las dosis hasta lograr los objetivos mencionados y evitar la sobrecarga de volumen. En casos de vasodilatación grave y síndrome de fuga capilar, se requiere un manejo agresivo con líquidos debido a la hipovolemia relativa de los enfermos.⁶⁹⁻⁷¹

Los vasopresores son fundamentales cuando existe choque vasodilatado. La norepinefrina es el vasopresor de elección; sin embargo, cuando no hay respuesta se indica vasopresina. La dopamina aumenta la tensión arterial media y el gasto cardiaco, sobre todo por su

efecto inotrópico. Se requieren dosis muy altas para lograr la vasoconstricción, por ende no se indica para este efecto.⁷²

Dado su efecto en los receptores V1, la vasopresina está indicada en casos de vasodilatación resistente a líquidos y norepinefrina. Deberá usarse a dosis bajas que no rebasen 0.04 UI/h.^{73,74}

A dosis bajas (efecto dopa), la dopamina no muestra ningún efecto benéfico en la evolución del paciente con sepsis grave, como se demostró en un ensayo aleatorizado y en un metaanálisis. Por ende, la dopamina a dosis dopa no está indicada para el manejo de estos enfermos.^{75,76}

Los enfermos con sepsis grave pueden tener insuficiencia cardiaca debido al efecto depresor de la contractilidad de los diferentes mediadores liberados en la sepsis. Para éstos están indicados los inotrópicos como dobutamina o levosimendán. La digital y sus derivados están contraindicados debido a su pobre poder inotrópico y estrecho rango terapéutico.

Para optimizar el manejo con volumen, vasopresores e inotrópicos se recomienda el monitoreo hemodinámico con línea arterial, catéter de flotación pulmonar y ecocardiografía, mismo que deberá adecuarse a cada paciente.

Las concentraciones de hemoglobina que debe tener el paciente con sepsis grave para mantener un aporte adecuado de oxígeno en los tejidos periféricos son de 7 a 9 mg/dL, el cual debe ajustarse a 9 y 11 mg/dL en enfermos que además tengan isquemia cardiaca, cerebral, hemorragia activa y acidosis láctica.^{77,78}

Varios estudios demuestran que las concentraciones de hemoglobina a razón de 7.0 mg/dL en enfermos sépticos ya reanimados no se relacionan con incremento en la mortalidad o complicaciones, y que la transfusión en este grupo de pacientes, a pesar del aumento de aporte de oxígeno, no se refleja en incremento en el consumo o en la supervivencia. El criterio anterior difiere con el del grupo de enfermos con sepsis grave que no han sido reanimados, en el cual la transfusión de concentrados eritrocitarios para alcanzar concentraciones de hemoglobina de 10 mg/dL es prioritario.⁷⁹

Apoyo respiratorio

Un alto porcentaje de enfermos con sepsis tiene lesión pulmonar aguda, que se distingue por infiltrados

pulmonares, incremento del corto circuito, disminución de la relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ y de la distensibilidad pulmonar, lo que se refleja en la clínica como hipoxemia resistente a fracciones inspiradas altas de oxígeno. La ventilación mecánica es fundamental para el manejo de esta complicación y está demostrado que disminuye la mortalidad. Los criterios actuales de manejo ventilatorio son: a) volúmenes corrientes bajos, b) técnica de reclutamiento alveolar con protección pulmonar, c) decúbito prono, d) óxido nítrico inhalado y e) decúbito supino a 45°.

Las medidas anteriores tienen el fin de incrementar la capacidad funcional residual, disminuir el corto circuito (QS/QT), la presión pulmonar y limitar el proceso inflamatorio alveolar; esto, a su vez, incrementa la tensión arterial de oxígeno y, por tanto, el aporte de oxígeno a los tejidos periféricos. Mantener el decúbito supino a 45° disminuye de manera significativa el riesgo de neumonía relacionada con ventilador.⁸⁰⁻⁸²

Control metabólico

El control metabólico del paciente con sepsis grave y choque séptico reduce sustancialmente la mortalidad. Los objetivos de este abordaje son:

Control estricto de la glucosa. Con frecuencia, el paciente con sepsis grave y choque séptico tiene hiperglucemia, debido al desequilibrio metabólico entre las hormonas contrarreguladoras y la insulina. Diversos estudios muestran que la hiperglucemia se relaciona con más fallas orgánicas, infecciones e incremento en la mortalidad. Un gran estudio aleatorizado, realizado en pacientes con sepsis grave, demostró que el control de la glucosa entre 80 y 110 mg/dL a través de infusión continua de insulina mejoraba la supervivencia, con disminución significativa de las complicaciones concomitantes.⁸³

Administración complementaria de esteroides. Se demostró insuficiencia suprarrenal en enfermos con choque séptico resistente a manejo con volumen y vasopresores. Se realizó un estudio multicéntrico y aleatorizado que demostró que la administración complementaria de esteroides mejora el estado hemodinámico, la perfusión tisular y la supervivencia. El manejo con esteroides en estos pacientes es con dosis bajas de hidrocortisona y fludrocortisona. Las megadosis de metilprednisolona o de algún otro esteroide están contraindicadas, ya que

diferentes metaanálisis muestran que aumentan la mortalidad y el número de complicaciones infecciosas.^{84,85}

Antes de iniciar la terapia sustitutiva con esteroides, se recomienda realizar una prueba de estimulación con 250 mg de corticotropina para valorar la reserva suprarrenal. Una respuesta de menos de 9 µg/dL se relaciona con insuficiencia suprarrenal y, por tanto, amerita tratamiento sustitutivo. La dosis recomendada de sustitución con hidrocortisona es de 100 a 300 mg en 24 h, junto con 50 µg de fludrocortisona cada 24 h.

Modulación inmunoinflamatoria

Las manifestaciones de la sepsis son secundarias al desequilibrio entre coagulación – inflamación – endotelio e inmunidad innata. Para controlar este desequilibrio, se desarrollaron diferentes modalidades terapéuticas que, hasta el momento, han fracasado. Con el advenimiento de la proteína C activada recombinante humana (PCArh) el panorama cambió de manera significativa y en la actualidad es el único tratamiento aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el manejo de la sepsis grave.⁸⁶⁻⁸⁹

La respuesta inflamatoria en la sepsis grave se relaciona con disfunción endotelial y con intensa actividad procoagulante. La PCArh tiene propiedades anticoagulantes y antiinflamatorias. Un estudio aleatorizado controlado y multicéntrico, en pacientes con sepsis grave y puntajes de APACHE II mayores de 25, demostró disminución significativa en la mortalidad con la administración de PCArh a razón de 24 mg/kg/h durante 96 h. Por su actividad anticoagulante, la PCArh tiene como efecto colateral incrementar el riesgo de hemorragia. Por ende, su tratamiento está contraindicado en enfermos con riesgo de sangrado o con cuenta plaquetaria menor de 30,000.⁹⁰

Los estudios clínicos del uso de moduladores antiinflamatorios no mostraron resultados satisfactorios, entre éstos se encuentran: a) el estudio MONARCS, donde se estudió el efecto del fragmento fab de anticuerpos murinos monoclonales antifactor de necrosis tumoral y en el que no se observó mejoría en la supervivencia. b) Dos grandes estudios multicéntricos demostraron mayor mortalidad en el grupo tratado con anticuerpos monoclonales antifactor de necrosis tumoral. c) En diferentes estudios clínicos, la

hemofiltración y la plasmaféresis, a pesar de su efecto en la depuración de mediadores inflamatorios, no demostraron mejoría en la supervivencia. *d)* En estudios fase II y fase III, el inhibidor del factor tisular no mostró mejoría en la supervivencia de los pacientes con sepsis grave y choque séptico. *e)* Se realizaron diversos ensayos clínicos con inhibidores y moduladores de diferentes fases de la respuesta proinflamatoria en sepsis y ninguno mostró resultados satisfactorios.⁹¹⁻⁹⁷

Manejo de sostén

Se recomienda manejar al paciente con sepsis grave y choque séptico en una unidad de terapia intensiva. Una vez estabilizado y reanimado, deberán seguirse las siguientes medidas de manejo como parte integral de su tratamiento:⁹⁸

1. Profilaxis de trombosis venosa profunda con heparina de bajo peso molecular.
2. Tratamiento de sustitución renal continuo en casos de insuficiencia renal o sobrecarga hídrica.
3. Apoyo nutricional temprano.
4. Sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular.
5. Bicarbonato con pH menor de 7.15 una vez que el paciente fue reanimado con líquidos, vasopresores e inotrópicos.

CONCLUSIONES

La sepsis es un padecimiento frecuente, con elevada mortalidad. El diagnóstico oportuno y el tratamiento agresivo son fundamentales para mejorar la supervivencia. Los enfermos con sepsis requieren un manejo multidisciplinario y deberán tratarse en la unidad de cuidados intensivos.

REFERENCIAS

1. <http://www.inegi.gob.mx/est/contenidos/espanol/tematicos/mediano/med.asp?t=mpob45&c=3222>.
2. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia-United States, 1979-1987. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990;39:31-34.
3. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001;29:109-16.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
5. Bone RC. The sepsis syndrome: definition and general approach to management. *Clin Chest Med* 1996;17:75-82.
6. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines of the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
7. Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Crit Care Med* 2000;28:232-5.
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
9. Vincent JL, Wenden J, Groeneveld J, et al. The PIRO concept: O is for organ dysfunction. *Crit Care Med* 2003;3:260-4.
10. Opal M. Severe sepsis and septic shock: defining the clinical problem. *Scand J Infect Dis* 2003;9:529-34.
11. Carrillo ER, Nuñez FN. Systemic inflammatory response syndrome: new concepts. *Gac Med Mex* 2001;137:127-34.
12. Carrillo ER. Modulación genética de la respuesta inflamatoria sistémica en sepsis. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2001;15:92-95.
13. Janeway JCA, Medzhitov R. Introduction: the role of innate immunity in the adaptive innate response. *Semin Immunol* 1998;10:349-50.
14. Carrillo ER, González JA. Inflamación – endotelio – coagulación en sepsis. *Conceptos actuales. Cir Ciruj* 2002;70:433-41.
15. Carrillo ER. Inmunidad innata, receptores Toll y sepsis. *Cir Ciruj* 2003;71:252-8.
16. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91:3527-61.
17. Cerik H, Sacha Z. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001;29:S21-S27.
18. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanodou A, et al. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:451-7.
19. Boldt J, Papsdorf M, Rothe A, et al. Changes of the hemostatic network in critically ill patients: is there a difference between sepsis, trauma, and neurosurgery patients? *Crit Care Med* 2000;28:445-50.
20. De Jonge E, Levi M, Van der Poll T. Coagulation abnormalities in sepsis: relation with inflammatory responses. *Crit Care Med* 2000;6:317-22.
21. López-Aguirre Y, Páramo JA. Endothelial cell and hemostatic activation in relation to cytokines in patients with sepsis. *Thromb Res* 1999;94:95-101.
22. Vervloet MG, Thijs LG, Jack CE. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:33-44.
23. Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ system. *Crit Care Med* 2001;29:S99-S106.
24. Sessler C, Windsor A, Schwartz M. Circulating ICAM-1 is increased in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1420-7.
25. Xu H, Gonzalo JA, St Pierre Y, et al. Leukocytosis and resistance to septic shock in intercellular adhesion molecule 1-deficient mice. *J Exp Med* 1994;180:95-109.

26. Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM. Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules. *Immunol Today* 1992;13:93-100.
27. Kyriakides C, Austen WG Jr, Wang Y, et al. Neutrophil mediated remote organ injury after lower torso ischemia and reperfusion is selectin and complement dependent. *J Trauma* 2000;48:32-38.
28. Wolbink GJ, Bossink AW, Groeneveld AB, et al. Complement activation in patients with sepsis is in part mediated by C-reactive protein. *J Infect Dis* 1998;177:81-87.
29. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96-102.
30. Corrigan JJ, Ray WL, May N. Changes in the blood coagulation system associated with septicemia. *N Engl J Med* 1968;279:851-6.
31. McGilvray ID, Rotstein OD. Role of the coagulation system in the local and systemic inflammatory response. *World J Surg* 1998;22:179-86.
32. Faust NS, Heyderman SR, Levin M. Coagulation in severe sepsis: a central role for thrombomodulin and activated protein C. *Crit Care Med* 2001;29:S62-S68.
33. Yan SB, Dhainaut JF. Activated protein C versus protein C in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:S69-S74.
34. Gordon B, Artigas A, Dellinger P, et al. Clinical expert round table discussion at the Margaux Conference on Critical Illness: the role of activated protein C in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:S75-S77.
35. Fisher JC, Yan BS. Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. *Crit Care Med* 2000;28:S49-S56.
36. Balk RA. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:337-52.
37. Bistrian BR. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:452-3.
38. Heumann D, Glauser MP, Calandra T. Molecular basis of host-pathogen interaction in septic shock. *Curr Opin Microbiol* 1998;1:49-55.
39. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995;274:639-44.
40. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med* 1998;24:206-16.
41. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. National Nosocomial Infections Surveillance System: nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 1999;27:887-92.
42. Appelgren P, Hellstrom I, Wetzberg E, et al. Risk factors for nosocomial intensive care infection: a long-term prospective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:710-9.
43. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:S302-S12.
44. Boldt J, Muller M, Kuhn D, et al. Circulating adhesion molecules in the critically ill: a comparison between trauma and sepsis patients. *Intensive Care Med* 1996;22:122-8.
45. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992;101:816-23.
46. Pettila V, Hynninen M, Takkunen O, et al. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28:1220-5.
47. Panacek EA, Kaul M. IL-6 as a marker of excessive TNF- α activity in sepsis. *Sepsis* 1999; 3:65-73.
48. Povoia P, Almeida E, Moreira P, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24:1052-6.
49. Ugarte H, Silva E, Mercan D, et al. Procalcitonin usage as a marker of infectious in the ICU. *Crit Care Med* 1999;27:498-504.
50. Weinstein MP, Reller LP, Murphy JR, et al. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983;5:35-53.
51. McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1962;110:92-100.
52. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980;68:344-55.
53. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998;244:379-86.
54. Niederman MS, Fein AM. The adult respiratory distress syndrome, and nosocomial pneumonia: a common clinical sequence. *Clin Chest Med* 1990;11:633-56.
55. Brismar B, Malmborg AS, et al. Piperacillin-tazobactam versus imipenem-cilastatin for treatment of intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;36:2766-733.
56. Kollef M, Niederman M. Antimicrobial resistance in the ICU: the time for action is now. *Crit Care Med* 2001;29:N63.
57. Niederman MS. Appropriate use of antimicrobial agents: challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med* 2003;31:608-16.
58. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, et al. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 2003;31:462-7.
59. Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med* 2001;29:N135-N42.
60. Paterson DL. Restrictive antibiotic policies are appropriate in intensive care units. *Crit Care Med* 2003;31:S25-S28.
61. Niederman MS. Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care. *Crit Care Med* 2001;29:N114-N20.
62. Wey SB, Mori M, et al. Risk factors for hospital-acquired candidemia: a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989;149:2349-53.
63. Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27:S49-S62.
64. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM. Necrotizing fascitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996;31:1142-6.

65. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
66. Hollenberg SM, Ahrens TS, Astiz ME, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. *Crit Care Med* 1999;27:639-60.
67. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2729-32.
68. Martin C, Viviani X, Leone M, et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2758-65.
69. Choi PTL, Yip G, Quinonez LG, et al. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-10.
70. Cook D, Guyatt G. Colloid use for fluid resuscitation: evidence and spin. *Ann Intern Med* 2001;135:205-8.
71. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998;316:961-4.
72. De Backer D, Creteur J, Silva E, et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003;31:1659-67.
73. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001;120:989-1002.
74. Carrillo ER, Carvajal RR, Hernández AC. Vasopresina: una nueva alternativa terapéutica en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit Int* 2003;5:162-71.
75. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000;356:2139-43.
76. Kellum J, Deckler J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001;29:1526-31.
77. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
78. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993;269:3024-9.
79. Lorente JA, Landín L, De Pablo R, et al. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993;21:1312-8.
80. Brochard L, Roudat-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume Reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1831-8.
81. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999;27:1492-8.
82. Brower RG, Fessler HE. Mechanical ventilation in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2000;21:491-510.
83. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
84. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
85. Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.
86. Kanji S, Devlin J, Piekos K, Racine E. Recombinant human activated protein C, drotrecogin alfa (activated): a novel therapy for severe sepsis. *Pharmacotherapy* 2001;21:1389-402.
87. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003;31:34-40.
88. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-51.
89. Laterre PF, Wittebole X. Clinical review: drotrecogin alfa (activated) as adjunctive therapy for severe sepsis – practical aspects at the bedside and patient identification. *Crit Care* 2003;7:445-50.
90. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
91. Natanson C, Hoffman WD, Zuffredini AF, Eichacker PQ, et al. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1994;120:771-83.
92. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997;25:1095-100.
93. Panacek E, Marshall JC, Fischkoff S, et al. Neutralization of TNF by a monoclonal antibody improves survival and reduces organ dysfunction in human sepsis: results of the MONARCS trial. *Chest* 2000;118(Suppl):S88.
94. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor- α in patients with sepsis syndrome. *JAMA* 1995;273:934-41.
95. Natanson C, Esposito CJ, Banks SM. The siren's songs of confirmatory sepsis trials: selection bias and sampling error. *Crit Care Med* 1998;26:1927-31.
96. Reinhart K, Wiegand-Löhnert C, Grimminger F, et al. Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* 1996;24:733-42.
97. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1996;334:1697-702.
98. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-72.