

SEPSIS SISTEMICA Y SHOCK SEPTICO

El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo del Dr. Carlos Lovesio, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

DEFINICIONES

Actualmente se considera a la sepsis como la respuesta del organismo a la infección, y se reconoce por un conjunto de manifestaciones clínicas, hemodinámicas, hematológicas, bioquímicas e inflamatorias que forman parte de una respuesta orgánica global.

Aunque durante mucho tiempo los términos infección y sepsis han sido utilizados en forma alternativa, la tendencia actual es a referir el término infección a un proceso bacteriano dependiente del germen, mientras que la sepsis constituye la respuesta inmunológica del organismo ante la presencia del agente causal. Estos conceptos han generado confusión en cuanto a la terminología, por lo que en una reunión de consenso del American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (1991) se propusieron una serie de definiciones, que se indican a continuación.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). El SRIS es la respuesta del organismo a múltiples insultos, incluyendo la infección, pancreatitis, isquemia, politraumatismo, shock hemorrágico, lesión autoinmune y la administración exógena de mediadores del proceso inflamatorio tales como las citoquinas. Esta definición hace hincapié en el concepto que cualquier insulto de suficiente severidad, puede producir una respuesta inflamatoria capaz de iniciar o amplificar el daño en múltiples órganos o sistemas.

El SRIS se caracteriza por la presencia de dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas:

- a.- Temperatura corporal de $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$;
- b.- Frecuencia cardiaca de >90 latidos por minuto;
- c.- Taquipnea: $\text{FR}>20$ p/m o hiperventilación evidenciada por una $\text{PaCO}_2<32$ mm Hg;
- d.- Alteración del recuento leucocitario >12.000 c/mm³, o <4.000 c/mm³, o presencia de >10 neutrófilos en banda.

Las manifestaciones precedentes deben representar una alteración aguda y no responder a causas conocidas tales como la neutropenia inducida por la quimioterapia.

Una crítica que se ha hecho al concepto de SRIS es que siendo tan sensible, ya que hasta el 90% de los pacientes en terapia intensiva en algunas series reúnen los criterios precedentes, si se utiliza en forma aislada puede incluir pacientes que tienen una enfermedad relativamente banal. Por

ende, el grupo de consenso recomendó el empleo concomitante de un sistema de score de severidad de enfermedad (APACHE, SAPS) para establecer lo más adecuadamente posible dicha severidad, y poder indicar terapéuticas precoces e identificar, evaluar y anticipar las evoluciones.

Sepsis. El término sepsis se debe reservar para aquellos pacientes que presentan las características clínicas del SRIS, en respuesta a un proceso infeccioso activo.

Infección. La infección es un fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o a la invasión de tejidos normalmente estériles por estos microorganismos.

Bacteriemia. Es la presencia de bacterias viables en la sangre. La presencia de virus, hongos, parásitos y otros patógenos en la sangre debe ser descripta de una manera similar.

Sepsis severa. Se define como una sepsis asociada con disfunción orgánica, anomalías de la perfusión o hipotensión dependiente de la sepsis. Las anomalías de la perfusión incluyen acidosis láctica, oliguria y/o alteraciones agudas del sensorio.

Hipotensión y sepsis. La hipotensión inducida por la sepsis se define por la presencia de una presión arterial <90 mm Hg o su reducción en más de 40 mm Hg de su nivel basal, en ausencia de otras causas de hipotensión (hipovolemia, falla cardíaca).

Shock séptico. Se define por la presencia de hipotensión persistente (PAS < 90 mmHg, PAM < 60 mmHg, o una disminución de la PAM de más de 40 mmHg en un sujeto previamente hipertenso), a pesar de la adecuada reanimación con fluidos, asociada con anomalías por hipoperfusión o signos de disfunción orgánica. Los pacientes que requieren inotrópicos para mantener una PA normal y que presentan anomalías de la perfusión tisular también deben considerarse en shock séptico.

Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM). El SDOM hace referencia a la presencia de distintos grados de anomalías en múltiples órganos. Los criterios para definir estas anomalías varían entre los distintos estudios. El término disfunción identifica a este proceso como un fenómeno en el cual la función orgánica no es capaz de mantener la homeostasis. Este proceso, que puede ser absoluto o relativo, debe ser considerado como un continuum de cambios a través del tiempo.

A partir de los conceptos precedentes se admite que un paciente puede aparecer séptico aún en ausencia de una infección documentada. En presencia de otra causa reconocida de RIS, es importante definir el proceso primario y no superponer diagnósticos. Específicamente, un paciente politraumatizado o con pancreatitis aguda que desarrolla un síndrome similar a la sepsis en ausencia de una infección demostrable continúa siendo un paciente con politraumatismo o pancreatitis. Sin embargo, un criterio fundamental es que en todo paciente que parece estar séptico, se debe investigar en forma activa la presencia de un foco infeccioso.

A pesar de las definiciones precedentes, se debe tener en cuenta que la sepsis es una condición clínica compleja, admitiéndose que la misma no es un diagnóstico definido, sino un conjunto de síntomas y signos que pueden o no estar asociados con una evidencia definitiva de

infección. Otro factor que contribuye a la complejidad, es la marcada diferencia en la severidad de la presentación aguda, que varía entre un proceso febril moderado y un shock severo (Fig. 1)

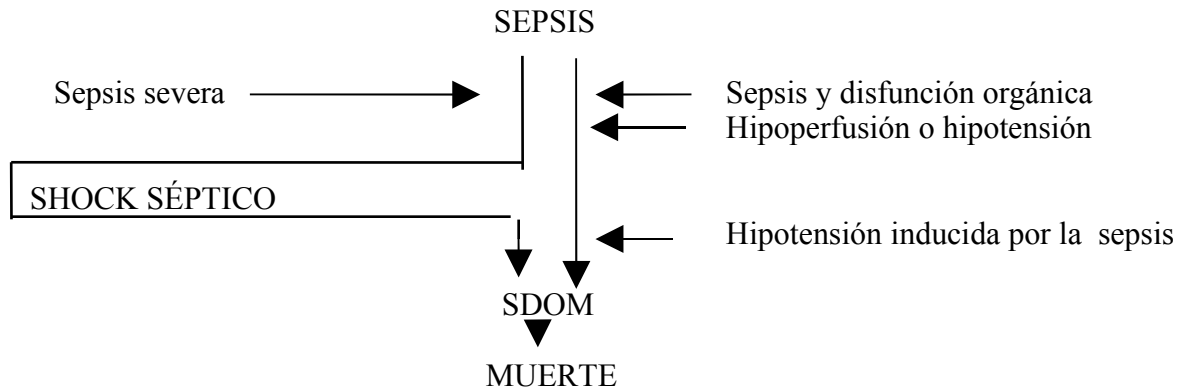


Fig. 1.-Interrelaciones de las distintas formas conceptuales de sepsis.

Rangel-Frausto y col. han brindado evidencias epidemiológicas que apoyan la hipótesis que el SRIS y las condiciones relacionadas representan un continuum jerarquizado de respuesta aumentada a la infección. Comprobaron que del 44 al 71% de los pacientes en cualquier categoría han progresado a ella desde un estado previo de respuesta biológica. Otros pacientes, a su vez, progresan a través de más de dos estados en un período de 24 horas, o aparecen marcadamente graves desde el principio, evolucionando de la sepsis al shock en menos de 24 horas. La incidencia de cultivos positivos, de fallas orgánicas y de mortalidad aumenta con cada estadio subsecuente de la respuesta inflamatoria.

Inflamación sistémica en respuesta a la infección. Debido a las limitaciones del concepto de SRIS descritas anteriormente, en la última Conferencia Internacional de Definición de Sepsis llevada a cabo en Washington en el 2001 se incluyeron una lista de posibles signos de inflamación sistémica en respuesta a la infección (Tabla 1). En última instancia, este esquema intenta codificar los hallazgos físicos y de laboratorio de modo que un clínico experimentado en forma rápida pueda concluir que un paciente infectado “aparenta séptico“. Es importante enfatizar que ninguno de los hallazgos incluidos es específico para la sepsis. Por otra parte, los umbrales elegidos también merecen discusión. Lo que se intenta es que el clínico a la cabecera del paciente identifique un conjunto de síntomas, e independientemente de la presencia de una infección evidente, establezca que el paciente “luce séptico“.

Tabla 1.- Criterios diagnósticos para la sepsis

Infección (proceso patológico inducido por un microorganismo) documentada o sospechada, y alguno de los siguientes:

Variables generales:

Fiebre (temperatura central $> 38,3^{\circ}\text{C}$) o hipotermia (temperatura central $< 36^{\circ}\text{C}$)

Frecuencia cardiaca > 90 por minuto o > 2 DS el valor normal para la edad

Taquipnea

Alteración del estado mental

Edema significativo o balance fluido positivo (> 20 ml/kg en 24 horas)

Hiperglucemia (glucosa plasmática > 120 mg/dl en ausencia de diabetes)

Variables inflamatorias

Leucocitosis (> 12.000 glóbulos blancos/ mm^3) o leucopenia (< 4.000 glóbulos blancos/ mm^3)

Recuento de glóbulos blancos normales con $> 10\%$ de formas inmaduras

Proteína C reactiva > 2 DS sobre el valor normal

Procalcitonina en plasma > 2 DS sobre el valor normal

Variables hemodinámicas

Hipotensión arterial (PAS < 90 mm Hg, PAM < 70 mm Hg, o un descenso de la PAS > 40 mm Hg)

SvO₂ $> 70\%$

Índice cardiaco $> 3,5$ l/min/m²

Variables de disfunción orgánica

Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ < 300)

Oliguria aguda (VMU $< 0,5$ ml/kg/h o 45 ml por al menos 2 horas)

Aumento de la creatinina $> 0,5$ mg/dl

Anormalidades de coagulación (INR $> 1,5$ de lo normal)

Ileo (ausencia de ruidos intestinales)

Trombocitopenia (recuento plaquetario $< 100.000/\text{mm}^3$)

Hiperbilirrubinemia (bilirrubina > 4 mg/dl)

Variables de perfusión tisular

Hiperlactacidemia (> 1 mmol/l)

DESARROLLO DE UN SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN PARA LA SEPSIS

A pesar de las definiciones de sepsis, sepsis severa y shock séptico descritas anteriormente, estos términos no permiten una caracterización precisa y una estadificación de los pacientes con esta condición. Un sistema de estadificación útil debería estratificar a los pacientes con una enfermedad tanto por su riesgo de base de desarrollo de eventos adversos como por su potencial de responder a la terapéutica. Utilizando una variación del sistema de clasificación de cáncer TNM, un grupo de autores ha desarrollado un esquema de estadificación de la sepsis, denominado PIRO, que permitirá estratificar a los paciente sobre la base de sus condiciones predisponentes, la naturaleza y extensión del insulto, que en el caso de la sepsis corresponde a la infección, la naturaleza y extensión de la respuesta del huésped, y el grado de disfunción orgánica concomitante (Tabla 2). Es importante destacar que el concepto PIRO aún es muy rudimentario, necesitándose nuevos refinamientos antes de que pueda ser considerado adecuado para la aplicación rutinaria en la práctica clínica.

Tabla 2.- El sistema PIRO de estadificación de la sepsis.

Concepto	Presente	Futuro	Razón
Predisposición	Enfermedad premórbida con probabilidad reducida de sobrevivir a corto tiempo (quemaduras, trauma). Aspectos culturales o religiosos, edad, sexo.	Polimorfismo genético en componentes de la respuesta inflamatoria, sistema de coagulación, receptores de complemento, receptores toll-like. Interacción entre patógeno y huésped.	En el presente, los factores premórbidos impactan en la morbilidad atribuible potencial a un insulto agudo. En el futuro, análisis de las consecuencias deletereas del insulto dependientes de la predisposición genética.
Infección	Cultivo y sensibilidad de los patógenos infectantes; detección de una fuente susceptible de ser controlada.	Evaluación de productos microbianos (LPS, manan, DNA bacteriano); perfiles de transcripción genética.	Las terapéuticas específicas dirigidas contra el insulto requieren la demostración y caracterización de cada insulto.
Respuesta	Respuesta diferencial basada en la hiporespuesta versus la hiperrespuesta. Modificadores de respuesta inflamatoria (edad, sexo, alcohol, estado nutricional, diabetes). Estado fisiológico del huésped.	Marcadores no específicos de activación de la inflamación (PCT, IL-6) o de respuesta (HLA-DR); detección específica de sitios blanco de terapéutica.	Tanto la mortalidad como la morbilidad pueden variar en función de las medidas inespecíficas de enfermedad. La terapéutica específica dirigida contra mediadores estaría indicada en presencia de una actividad de dicho mediador.
Disfunción orgánica	Escores de disfunción orgánica (MODS, SOFA, LODS).	Medidas dinámicas de la respuesta celular al insulto (apoptosis, hipoxia citopática, estrés celular).	La respuesta a la terapéutica preventiva no sería posible si el daño ya está instalado. Las terapéuticas dirigidas a los procesos de lesión celular requieren que los mismos estén presentes.

El sistema PIRO se ha propuesto como una plataforma para futuras investigaciones y se trata de un trabajo en progreso, mas que un modelo para ser utilizado en la actualidad. Su elaboración aún requiere una extensa evaluación de la historia natural de la sepsis para definir aquellas variables que pueden predecir no solamente una evolución adversa sino también el potencial para responder a la terapéutica. Los parámetros seleccionados pueden depender de los aspectos en estudio de la sepsis, siendo diferentes, por ejemplo, si la atención se pone sobre el tratamiento antibiótico de la neumonía, la evaluación de un moderno inhibidor de la tirosina-kinasa, o la optimización del flujo microcirculatorio.

INCIDENCIA

La incidencia de sepsis ha aumentado significativamente en el curso de los últimos decenios. En 1951, Waisbren describió 29 pacientes con bacteriemia por gérmenes Gram negativos y resumió la literatura existente hasta ese momento. En 1972, McCabe y colaboradores habían realizado una predicción de bacteriemias por gérmenes Gram negativos en EE.UU. de 300.000 episodios por año, en base a la incidencia de la enfermedad en los hospitales universitarios.

En 1993, El *Academic Medical Center Consortium* (AMCC) de EE.UU. realizó una evaluación prospectiva en ocho centros académicos terciarios, y constató que sobre 11.703 pacientes evaluados se reconocieron 943 episodios de shock séptico. La extrapolación de datos indica una incidencia de 2,1% de admisiones en adultos, con una incidencia de 3,1 por 1.000 pacientes/día. El 61% de los pacientes que presentaron shock séptico se encontraban en unidades de cuidados intensivos.

En la actualidad, en EE.UU. se estima que se producen aproximadamente 500.000 casos nuevos de sepsis por año, con una incidencia de mortalidad asociada del 35%. El shock se presenta en el 40% de los pacientes con sepsis y afecta en forma adversa el pronóstico. El US Vital Statistic Report colocó a la sepsis como la 13ª causa productora de muerte. En un informe reciente de Martin y col. se indica que “se ha comprobado un aumento sustancial en la incidencia de sepsis durante los últimos 22 años, con un aumento en el número de muertes atribuibles a esta patología a pesar de una disminución en la mortalidad porcentual hospitalaria”.

El CUB-Rea Network de Francia (College des Utilisateurs de Bases de données en Réanimation) realizó un estudio durante un periodo de ocho años (1993 a 2000) en 22 hospitales de Francia, con el fin de evaluar la epidemiología del shock séptico. En una población de 100.554 pacientes, la frecuencia total de shock séptico fue del 8,2 por 100 admisiones a UTI. La frecuencia anual aumentó significativamente del 7,0 en 1993 al 9,7 por 100 admisiones en el 2000. El grupo de pacientes con shock séptico eran de mayor edad, incluía una mayor proporción de hombres, los pacientes tenían enfermedades de base con una expectativa de vida presumiblemente más reducida, o tenían inmunodepresión. El pulmón fue la fuente primaria de infección, seguida por el abdomen y el tracto urinario. En alrededor de un cuarto de la población existían múltiples sitios de infección. La frecuencia relativa de cultivos positivos de sangre en la población con shock séptico fue de alrededor de un tercio y aumentó con el tiempo. La proporción de pacientes sépticos en los que no se identificó patógeno disminuyó con el tiempo. El porcentaje de infección polimicrobiana, así como la proporción de bacterias multiresistentes, tales como *Pseudomonas* y *Staphylococcus* meticilino resistente, aumentó significativamente con el tiempo. La mortalidad cruda en UTI alcanzó al 60,1% en el periodo total, pero disminuyó significativamente a partir del año 1997. La mortalidad atribuible alcanzó al 25%.

En un estudio prospectivo realizado en Australia y Nueva Zelanda (Finfer y col.) en 23 unidades de cuidados intensivos, incluyendo 5.878 admisiones sucesivas, se constató que la incidencia de sepsis severa en pacientes adultos era de 11,8 pacientes por 100 admisiones, lo que correspondía a una incidencia poblacional de 0,77 por 1.000.

EPIDEMIOLOGÍA

La sepsis sistémica puede ser clasificada como adquirida en el hospital o adquirida en la comunidad.

La bacteriemia adquirida en la comunidad habitualmente se origina en los aparatos genitourinario o gastrointestinal. Las bacteriemias nosocomiales, que representan aproximadamente el 75% de todos los casos, se pueden originar en el aparato urinario, gastrointestinal o respiratorio, la piel o las mucosas. Las bacteriemias nosocomiales habitualmente se asocian con una cirugía previa o con el empleo de dispositivos invasivos, y son causadas por gérmenes más resistentes a los antibióticos.

El aumento de la sepsis sistémica en los últimos 30 años ha sido atribuido a varios factores. Los gérmenes Gram negativos entéricos habitualmente son poco virulentos y tienen escasa capacidad invasiva en el huésped normal, pero constituyen la flora aerobia más numerosa del aparato digestivo y del tracto urogenital, y colonizan comúnmente el medio hospitalario. Los gérmenes Gram negativos nosocomiales tienen una resistencia creciente a los antibióticos y constituyen un problema continuo en los hospitales.

Es posible demostrar que los episodios de bacteriemia se deben en muchos casos a la flora del huésped más que a la contaminación cruzada con las bacterias del medio hospitalario. En este sentido, las manipulaciones iatrogénicas que sufre el paciente hospitalizado lesionan las defensas fisiológicas y anatómicas, permitiendo el sobrecrecimiento de la flora autóctona con la subsecuente traslocación bacteriana y la eventual sepsis sistémica.

Van Saene ha propuesto una clasificación de las infecciones que se reconocen en los pacientes en terapia intensiva según su origen en exógenas, endógenas primarias y endógenas secundarias (Tabla 3). El mismo autor, en un análisis de pacientes en Terapia Intensiva comprobó que el 65% presentaban durante su estadía algún tipo de infección, del cual el 50% correspondía a una infección endógena primaria, el 35% a una infección endógena secundaria, y el 15% a una infección exógena.

Tabla 3. Clasificación de las infecciones que se producen en las UTI utilizando como criterio el estado de portador.

Tipo de infección	Definición	MPP causal	Tiempo de inicio	Frecuencia
1. Endógena primaria	Infección causada por un MPP transportado en la garganta y/o intestino en la admisión a UTI	Comunitario Hospitalario	Precoz	Cerca 50%
2. Endógena secundaria	Infección causada por un MPP no portado en la admisión pero adquirido en la UTI, y portado en forma secundaria	Hospitalario	Tardío	Cerca 35%
3. Exógena	Infección producida por un MPP no portado en ningún momento de la estadía	Hospitalario	Cualquier momento	Cerca 15%

MPP: microorganismos potenciamente patógenos

Una de las razones por las cuales la infección y la sepsis han aumentado como causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados es que en la actualidad se tratan pacientes más graves y en estadios más avanzados de la enfermedad. La mayoría de los pacientes que desarrollan sepsis tienen enfermedades crónicas tales como cáncer, cirrosis, u otras condiciones que disminuyen su función inmunológica y los hacen particularmente susceptibles a la infección. También se proveen cuidados intensivos más significativos a pacientes con agresiones agudas severas en los estadios iniciales de la enfermedad, tales como traumatismos y shock; y luego de operaciones complejas, haciendo posible la sobrevivencia de situaciones previamente fatales. Este progreso se ha logrado al costo de un soporte vital invasivo más prolongado, que también aumenta el riesgo de la adquisición de infecciones.

ETIOPATOGENIA

Aunque la sepsis puede aparecer sin ningún foco detectable que la preceda, cosa que ocurre hasta en el 20% de los casos, en general surge como una complicación de otra enfermedad.

En muchos casos, la sepsis sigue a infecciones en el aparato urinario: 20 a 50% de los casos adquiridos en la comunidad, 20% de los casos nosocomiales. En la sepsis de origen comunitario, la mayor parte de los casos son producidos por *E.coli* y *Proteus sp*, mientras que en la urosepsis nosocomial los gérmenes habituales son *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* y *Pseudomonas*, además del enterococo.

Otra puerta de entrada frecuente son los accesos vasculares. Este tipo de sepsis sólo ocurre en los pacientes hospitalizados y representa el 16% de todos los casos. Los agentes más frecuentemente aislados son el *Estafilococo aureus* y los estafilococos coagulasa negativos. Menos frecuentemente se aíslan gérmenes Gram negativos o *Candida sp*.

Como en el caso de las infecciones del tracto urinario, la etiología de la sepsis como complicación de las infecciones respiratorias depende del lugar de adquisición. La mayoría de las sepsis a punto de partida respiratorio adquiridas en la comunidad son causadas por patógenos Gram positivos, en particular el neumococo. En contraste, la sepsis a punto de partida en la neumonía nosocomial es producida por gérmenes Gram negativos en el 50% de los casos y por estafilococo en el 20-30%.

Alrededor del 20-30% de los casos de sepsis se originan en un foco intraabdominal, infectado primariamente por *E.coli*, enterococo y anaerobios. En la peritonitis terciaria, por su parte, los gérmenes más comunes son *Klebsiella*, *Pseudomonas* y enterococo. En la sepsis de origen colangítico los gérmenes involucrados son *E.coli*, otros gérmenes Gram negativos y enterococo. Mientras que la sepsis de otros orígenes habitualmente es causada por un agente patógeno único, en los casos que se producen como consecuencia de una peritonitis es frecuente el hallazgo de flora polimicrobiana.

Van Saene y colaboradores han establecido que el número de gérmenes que producen sepsis es limitado, variando si la infección se adquiere en la comunidad o en un medio hospitalario (Tabla 4).

Se debe tener presente que los pacientes inmunodeprimidos, diabéticos, alcohólicos y con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pueden provenir de la comunidad siendo portadores de patógenos hospitalarios.

En el Estudio Francés de Bacteriemia-Sepsis se halló una mayor proporción de gérmenes Gram positivos que de Gram negativos (51% vs 44%, respectivamente) en aislamientos de hemocultivos; esta tendencia es consistente con los informes más recientes. La prevalencia incrementada de gérmenes Gram positivos se debe en gran parte a la relativa importancia de los aislamientos de estafilococos coagulasa negativos, gérmenes que sólo en la actualidad se consideran como patógenos nosocomiales.

Tabla 4.- Gérmenes responsables de la producción de infecciones graves en terapia intensiva (Van Saene y colaboradores).

Origen comunitario
Streptococo pneumoniae
Haemophilus influenzae
Moraxella
Escherichia coli
Estafilococo aureus

Origen hospitalario
Klebsiella sp
Proteus sp
Morganella sp
Enterobacter sp
Citrobacter sp
Acinetobacter sp
Serratia sp
Pseudomonas sp
Estafilococos
Cándida sp

FISIOPATOLOGÍA

Actualmente se admite que el síndrome clínico de sepsis es el resultado de la excesiva activación de los mecanismos defensivos del huésped, más que de los efectos directos de los microorganismos. Un gran número de mediadores humorales y de productos liberados por varios tipos de células están involucrados en esta exagerada respuesta sistémica. La infección bacteriana invasiva es el mayor inductor, aunque no el único, de una serie de mediadores que activan las interacciones celulares y producen alteraciones metabólicas, procesos que en última instancia originan daño tisular y disfunción de múltiples órganos y sistemas.

A los efectos de comprender la compleja interacción parásito-huésped que se produce en el proceso séptico, es conveniente analizarlo en etapas, tal como se describe a continuación.

Fase de inducción. La secuencia de fenómenos que conducen a la sepsis comienza con la liberación de endotoxinas por los gérmenes Gram negativos, o de productos con actividad similar a la de la endotoxina por los gérmenes Gram positivos, virus, hongos o parásitos. En este sentido, y para el caso particular de los gérmenes Gram positivos, se han involucrado los peptidoglicanos, el ácido teicoico, exotoxinas y superantígenos.

Las endotoxinas son moléculas complejas de lipopolisacáridos, localizadas en la membrana externa de los gérmenes Gram negativos, constituidas por una cadena de polisacáridos (antígeno O) unida a un fosfolípido (lípidos A) a través de un puente o ligando core. Si bien el polisacárido O es considerado un factor de virulencia, ya que forma una cápsula que interfiere con la opsonización y la destrucción de las bacterias, el lípidos A sería el responsable de los efectos tóxicos de las endotoxinas.

Un individuo que presenta una infección por gérmenes Gram negativos no solamente está expuesto al lipopolisacárido unido a la membrana celular de los gérmenes situados en el foco de infección, sino también a endotoxina libre o fragmentos de membrana celular liberados en la fase de crecimiento y replicación bacteriana, o en la fase de lisis bacteriana espontánea o inducida por antibióticos.

Las endotoxinas por sí no producen la patente característica de la sepsis, requiriéndose una ulterior interacción entre los lipopolisacáridos y el sistema inmunológico para generar el cuadro clínico de enfermedad.

Los lipopolisacáridos (LPS) liberados por las bacterias son transportados por una proteína de 60 kD, denominada proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP). La LBP es una proteína de respuesta de fase aguda de tipo I que es producida por los hepatocitos, las células epiteliales y otras células, y cuya producción es regulada por las citoquinas inflamatorias que se liberan en el inicio de la respuesta inflamatoria aguda.

El receptor celular del complejo LPS-LBP es una molécula CD14 de 55 kD (mCD14); que es un antígeno de diferenciación presente en las células presentadoras de antígenos, en particular en las células dendríticas y en los macrófagos. Los complejos CD14-LPS liberan el lipopolisacárido para permitir su unión al dominio extracelular de un receptor especial denominado TLR-4 (*toll-receptor*). Se ha sugerido que una molécula de la superficie celular, la MD2, es crucial

regulación de la expresión genética de múltiples mediadores celulares.

En los vertebrados la familia del NF- κ B comprende cinco subunidades, denominadas p50, p52, p65, c-Rel y Rel. En las células en reposo, el NF- κ B reside en el citoplasma como una forma inactiva asociada físicamente con una proteína inhibidora conocida como proteína inhibidora κ B (I κ B). El NF- κ B puede ser activado por múltiples señales relevantes en la etiología y fisiopatología de la sepsis. Los activadores incluyen una extensa lista de bacterias Gram positivas y Gram negativas y productos bacterianos (endotoxinas, peptidoglicanos, ácido lipoteicoico) virus y componentes virales, parásitos, citoquinas (TNF α , interleuquina 1 β), radicales libres y oxidantes.

En células cultivadas y en estudios *in vivo* en modelos animales se ha comprobado que la activación de este factor de transcripción es rápida y se produce en minutos luego del estímulo microbiano. La activación del NF- κ B requiere la fosforilación de su inhibidor fisiológico, el I κ B, en un residuo serina específico. La degradación proteolítica del I κ B permite que el NF- κ B, en sus fracciones p65 y p50, se trasloque al núcleo, donde regula la expresión de cientos de genes que son importantes en las respuestas inmunes e inflamatorias.

Los genes involucrados regulan las citoquinas, moléculas de adhesión y quemoquinas, receptores requeridos para la adhesión de los neutrófilos y la trans migración a través de las paredes de los vasos sanguíneos, receptores involucrados en el reconocimiento inmune, tales como miembros del complejo mayor de histocompatibilidad, y proteínas involucradas en la presentación antigénica. Mediante la activación de la expresión de varios genes que regulan el proceso apoptótico de muerte celular y la proliferación y supervivencia celular, el NF- κ B también modula la supervivencia de los neutrófilos y la proliferación y diferenciación de los linfocitos B y T en el sitio de infección, permitiendo que estas células medien sus funciones antimicrobianas e inmunológicas.

En adición al control de la respuesta inmune, el NF- κ B estimula la expresión de enzimas cuyos productos contribuyen a la patogénesis del proceso inflamatorio en la sepsis, incluyendo la ciclooxigenasa-2, la forma inducible de la óxido nítrico sintetasa, y una variedad de citoquinas proinflamatorias. Es importante notar que varios de estos mediadores inflamatorios, que son regulados por el NF- κ B (TNF α e IL-1 β) pueden a su vez activar al factor de transcripción, creando un círculo inflamatorio autopropagado que aumenta la severidad y duración de la respuesta inflamatoria. De la misma manera, y como parte de un control de retroalimentación negativo del proceso inflamatorio, el NF- κ B induce la transcripción de su propio inhibidor, el I κ B, permitiendo de este modo limitar su propia activación. Es posible, de esta manera, que exista un balance dinámico entre los mecanismos de defensa y el rol inflamatorio del NF- κ B durante una infección. Sin embargo, este balance puede ser alterado cuando la infección desencadena una respuesta inflamatoria sistémica exagerada, permitiendo prolongar la activación del NF- κ B y mantener una expresión inapropiada de moléculas tóxicas.

Los trabajos pioneros de Beutler y Cerami han permitido establecer que el factor de necrosis tumoral (TNF) es la citoquina responsable del inicio del shock séptico. Luego de la interacción del LBP-LPS con el receptor CD14, se produce un aumento de tres veces en la transcripción del gen del TNF *in vitro*; los niveles de ARNm del TNF aumentan 100 veces, reflejando un aumento en la estabilidad del ARNmTNF. La biosíntesis y secreción de TNF, por su parte, aumentan más de 10.000 veces.

El TNF es una citoquina compuesta por 157 aminoácidos que circula como un trímero no glicosilado. Se han descrito dos formas, el TNF α o caquectina que es producido por los macrófagos y el TNF β o linfotoxina- α que es producido por los linfocitos T. Una vez liberado, el TNF α actúa sobre dos subtipos de receptores de alta afinidad presentes en la mayoría de las células, para mediar un amplio rango de efectos biológicos. En la Tabla 5 se indican las distintas respuestas biológicas que han sido atribuidas al TNF α en la endotoxemia y en el síndrome séptico.

Tabla 5.- Respuestas biológicas mediadas por el TNF α que han sido implicadas en el síndrome séptico.

Generales	Fiebre, anorexia, estado catabólico
Cardiovasculares	Shock, disminución de la contractilidad cardiaca, síndrome de pérdida capilar
Pulmonares	SDRA, edema pulmonar, leucoagregación
Mesentéricos	Isquemia y hemorragia intestinal, ileo, alteraciones hepáticas
Renales	Insuficiencia renal aguda
Metabólicos	Aumento y luego disminución de la glucosa, acidosis láctica, hiperamoniemia, secreción de óxido nítrico

Fase de cascada de la sepsis. Múltiples líneas de evidencias sugieren que el TNF α es uno de los mediadores primarios de los efectos deletéreos de las endotoxinas. El TNF α , además de sus acciones directas citadas en la Tabla 5, es un inductor de la liberación de otras citoquinas, en particular la IL1 y la IL6, las cuales, conjuntamente con la IL-12 y el I γ , constituyen las denominadas citoquinas proinflamatorias, que facilitan las distintas respuestas del proceso inflamatorio. Han sido detectados niveles circulantes elevados de todas estas citoquinas en el suero de pacientes con procesos infecciosos, siguiendo una secuencia en el tiempo característica.

Existen evidencias tanto *in vivo* como *in vitro*, para sostener el rol activo de la IL-1 como mediador del síndrome séptico. La IL-1 tiene efectos prácticamente idénticos al TNF α cuando se administra a animales o humanos. Los experimentos han demostrado que el TNF α induce la producción de IL-1, resultando en una respuesta típicamente bifásica, con un aumento inicial de los niveles de TNF α seguido por un aumento retardado en los niveles de IL-1.

Otra citoquina derivada de los macrófagos que ha sido identificada como un potencial mediador en la sepsis es el factor de inhibición de la migración de los macrófagos (MIF). Los ratones con una disrupción del gen del MIF serían resistentes al shock inducido por LPS, y los anticuerpos contra el MIF son protectivos, aun en los modelos extremos de peritonitis inducida por ruptura cecal. Se ha sugerido que la acción proinflamatoria del MIF es debida a su capacidad de regular la apoptosis dependiente de p53. Un mecanismo importante para resolver la inflamación y la respuesta inmune innata es la remoción por apoptosis en tiempo adecuado de los monocitos-macrófagos activados. En presencia de altas concentraciones de MIF, esta respuesta es suprimida por un mecanismo que impide la acumulación de p53. Esto permite una mayor sobrevida de monocitos y macrófagos, un aumento en la producción de citoquinas, y una prolongada respuesta proinflamatoria.

Una serie de estudios recientes han revelado la presencia de clases adicionales de mediadores que pueden inhibir en forma específica la acción de citoquinas individuales. Estas proteínas, capaces de inhibir la bioactividad del TNF α y de la IL-1 incluyen la forma soluble del receptor de la membrana celular para el TNF α (STNF α R tipos I y II) y un miembro secretado de la familia de la IL-1, que previene en forma directa la unión de la IL-1 a uno o ambos receptores de membrana, denominado antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra). Por otra parte, ciertas citoquinas, como la IL4, la IL10, la IL13, el TGF γ y el IF γ tienen efectos predominantemente antiinflamatorios. El balance entre IL10 y los mediadores inflamatorios puede determinar la evolución final de la sepsis por gérmenes Gram negativos (ver más adelante).

Si bien las citoquinas constituyen los agentes endógenos iniciadores de la respuesta séptica, la misma sólo se lleva a cabo a través de una compleja interacción en la cual participan las células endoteliales, los neutrófilos, las cascadas de la coagulación-lisis y de los factores de contacto, los metabolitos del ácido araquidónico, así como el óxido nítrico. A continuación se analizarán los mecanismos de participación de los distintos factores citados en el proceso de sepsis.

Factores efectores de la sepsis. Los neutrófilos activados, elementos claves en la respuesta inflamatoria, juegan un rol importante en la patogénesis de la sepsis, contribuyendo a la injuria vascular y tisular. Se ha comprobado que los neutrófilos pueden ser activados en forma directa por las endotoxinas y en forma indirecta a través de la acción de las citoquinas.

La fijación de los polimorfonucleares al endotelio vascular está determinada por la interacción de pares de moléculas de adhesión que facilitan la migración de los mismos desde la circulación periférica en respuesta a los estímulos inflamatorios. Una vez localizados en el foco inflamatorio, los leucocitos activados utilizan dos sistemas para la destrucción de los patógenos, que a su vez pueden ejercer efectos deletéreos sobre la estructura de los tejidos donde se produce el proceso: la producción de intermediarios reactivos de oxígeno y una variedad de proteínas microbicidas almacenadas en gránulos citoplasmáticos. Aunque ambos sistemas se describirán por separado, se debe tener presente que los mismos interactúan considerablemente.

Los efectos tóxicos de los radicales libres de oxígeno en los sistemas biológicos son múltiples e incluyen daño de todos los componentes de la célula susceptibles del ataque oxidativo. La oxidación de los grupos tiol de las proteínas puede determinar la pérdida de las funciones enzimáticas, de la actividad de transporte de membrana y de la actividad contráctil. El efecto más documentado de los radicales libres es la ruptura oxidativa de los ácidos grasos polisaturados, fenómeno conocido como peroxidación lipídica. La peroxidación de los fosfolípidos de membrana produce una alteración de la fluidez y de las características de dicha membrana, con un aumento del influjo de calcio y la resultante desregulación de las funciones celulares y el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. La activación de fosfolipasas y de proteasas también puede producir lesión estructural o funcional de otros componentes celulares y muerte celular.

Los neutrófilos contienen una gran cantidad de proteínas citoplasmáticas dentro de gránulos. Algunas de éstas, en particular la mieloperoxidasa y la lactoferrina, juegan un rol importante en la química oxidativa del fagosoma. Otra serie de proteínas tiene efecto antimicrobiano específico, incluyéndose en este grupo las defensinas, catepsina G, la proteína catiónica 73/azurocídica, y las proteínas de aumento de la permeabilidad bacteriana.

Las citoquinas también son importantes en la inducción de un efecto procoagulante en la sepsis. Los trastornos de la coagulación son comunes en la sepsis, y el 30-50% de los pacientes tiene una forma severa de disfunción clínica, la coagulación intravascular diseminada. Ya se ha descrito el rol del endotelio en la activación y subregulación de los mecanismos de coagulación en la sepsis.

Particular atención se ha prestado a la Proteína C, que es convertida en la forma activada (APC) cuando se une al complejo trombina-trombomodulina, a nivel del endotelio vascular. Una vez que la APC es formada, se disocia un receptor endotelial denominado EPCR que se une a la proteína S, resultando en la inactivación de los factores Va y VIIIa y el bloqueo de la cascada de la coagulación. Recientemente se ha demostrado que la APC utiliza al EPCR como un co-receptor para la ruptura de un receptor activado de proteasa 1 (PAR-1). El PAR-1 a través de la activación de genes específicos, actuaría como un factor protector en la sepsis. En pacientes sépticos los niveles de APC están reducidos y la expresión de la trombomodulina endotelial y del EPCR están limitados, brindando soporte a la noción que el reemplazo de APC podría tener efectos terapéuticos favorables.

Aunque clásicamente la proteína C activada (APC) se consideró un importante modulador antitrombótico que inhibía la coagulación, una serie de datos emergentes sugieren que la misma es un agente que modula en forma efectiva la compleja red de cambios que se producen durante la respuesta inflamatoria sistémica y la disfunción orgánica en la sepsis. La APC desempeña un importante rol como agente antitrombótico y profibrinolítico, previniendo la coagulación generalizada y removiendo microtrombos. Además de este efecto indirecto sobre la inflamación a través de la inhibición de la generación de trombina, la APC puede atenuar la respuesta inflamatoria generalizada a través de la modulación de mediadores inflamatorios y de la supresión de las vías de acción del NF-kB. La APC también parece desempeñar un rol importante en la protección del endotelio de la injuria modulando la antiapoptosis y las vías de sobrevivencia celular. La capacidad de la APC de suprimir las vías inflamatorias y de proteger los mecanismos de sobrevivencia celular en la interfase endotelial sugiere una compleja respuesta adaptativa a nivel de la pared vascular para proteger al organismo del insulto vascular y prolongar la sobrevivencia del endotelio y de las células. En conjunto, la vía de la proteína C desempeña un rol único en la modulación de la función vascular. En los estados de activación inflamatoria, la pérdida de la proteína C resulta en una capacidad comprometida de modular tanto la coagulación como las funciones celulares, conduciendo a la disfunción vascular, fallo orgánico y muerte.

El Factor activador de plaquetas (PAF) es un potente fosfolípido autacoide implicado como mediador en diversas patologías inflamatorias, incluyendo la respuesta inflamatoria sistémica de la sepsis. La liberación del PAF es el resultado de la activación de los macrófagos, mononucleares y neutrófilos por diversos estímulos, incluyendo la endotoxemia. Las células endoteliales, los neutrófilos y los macrófagos también pueden producir en forma rápida y transitoria PAF en respuesta a varias citoquinas, en particular el TNF α y la IL1. El PAF ha sido considerado un importante desencadenante de la interacción celular, capaz de producir la liberación de otros mediadores inflamatorios.

La vía alternativa del complemento puede ser activada en condiciones experimentales por los lipopolisacáridos y por los componentes de la pared celular de las bacterias Gram positivas. La

vía clásica, por su parte, es activada principalmente por inmunocomplejos de la pared celular con anticuerpos específicos. Las anafilatoxinas C3a y C5a, que son producidas como resultado de la activación de dichas vías, son responsables de una serie de eventos inflamatorios que han sido implicados en la fisiopatología de la sepsis, incluyendo el aumento de la permeabilidad vascular, la producción de aniones superóxido por los neutrófilos, respuestas quimiotácticas de neutrófilos, liberación de enzimas por las células fagocíticas, vasodilatación e inducción de apoptosis durante la sepsis. Estas acciones, cuando quedan limitadas al sitio de una infección la localizan y reducen la injuria. Sin embargo, cuando estos sistemas son activados a escala sistémica, como durante la sepsis, producen muerte celular y disfunción orgánica.

Existen una serie de evidencias en el sentido de la participación de los derivados del ácido araquidónico en la fisiopatología de la sepsis. Al momento actual se admite que durante la sepsis con y sin shock en el humano, se producen grandes cantidades de derivados del ácido araquidónico con acción constrictora, en particular el tromboxano A₂ (TxA₂). Estos compuestos se asocian con aumento en la resistencia de la vía aérea, disminución de la compliance dinámica del pulmón, hipoxemia y aumento del trabajo respiratorio. En adición, el endotelio vascular libera grandes cantidades de prostaglandinas dilatadoras, en especial prostaciclina (PGI₂), que produce vasodilatación sistémica persistente y que puede contribuir al daño progresivo por hipotensión en distintos órganos y sistemas.

El óxido nítrico, o factor de relajación vascular dependiente del endotelio, es sintetizado a partir del aminoácido semiesencial L-arginina, siendo los productos finales la L-citrulina y el óxido nítrico. Las células endoteliales, ciertas neuronas, el endocardio, el miocardio y las plaquetas tienen una oxidonítrico sintetasa constitutiva, calcio dependiente, calmodulina dependiente, responsable de la síntesis fisiológica del óxido nítrico, para mantener un tono vasodilatador constante. En adición, un segundo tipo de oxidonítrico sintetasa que no se encuentra presente en forma constitutiva, es expresada en una amplia variedad de células luego de la exposición a endotoxinas y citoquinas, en particular TNF, IL1 e IF γ .

En la etapa inicial de la sepsis, las endotoxinas y las citoquinas producen una inhibición incompleta de la óxido-nítrico sintetasa constitutiva, determinando un bloqueo de la relajación vascular dependiente del endotelio. Luego de varias horas, tanto las endotoxinas como las citoquinas TNF α e IL1 inducen la expresión de la óxido-nítrico sintetasa inducible, con la consiguiente producción de cantidades elevadas de óxido nítrico, el cual ejerce efectos citotóxicos sobre las células endoteliales. Se ha comprobado que la estimulación óptima de la enzima requiere del efecto conjunto de varias citoquinas.

El óxido nítrico es un mensajero intra e intercelular, actuando como activador endógeno de la guanilatociclasa soluble. La activación de esta enzima aumenta los niveles de GMPc, induciendo vasodilatación a través de la disminución de la disponibilidad de calcio en la célula muscular; inhibición de la agregación y adhesión plaquetaria, en un efecto sinérgico con la prostaciclina; disminución de la activación de los neutrófilos; depresión directa de la contractilidad miocárdica y modulación de la neurotransmisión.

El óxido nítrico produce relajación vascular y disminución de la respuesta a vasoconstrictores y a la estimulación simpática, generando la típica respuesta hemodinámica de la

sepsis, caracterizada por reducción de la presión arterial a pesar de un aumento en el volumen minuto cardíaco, la cual es atribuible a la vasodilatación sistémica.

La contrarrespuesta inflamatoria. En los inicios de la década del 90, Bone desarrolló un nuevo aspecto de la fisiopatología de la sepsis, al hacer referencia a la denominada contrarrespuesta inflamatoria (CARS) en oposición a la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). La CARS se ha definido como un síndrome fisiológico en el cual el paciente manifiesta predominantemente una patente de deactivación de macrófagos, reducción en la presentación de antígenos, anergia de células T, y una desviación de la patente de células T helper a una respuesta de tipo predominantemente Th2, con la resultante inmunosupresión. En la Tabla 6 se incluyen las características de la CARS.

El Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica precoz es desencadenado primariamente por la liberación de citoquinas proinflamatorias, tales como el TNF- α , IL-1, IL-12 e interferon- γ . En contraste, la supresión inmune más prolongada se caracteriza por defectos en la presentación de antígenos, parálisis de macrófagos, anergia de células T, disminución de la proliferación de células T-helper y aumento de la apoptosis de células B y T, todo lo cual sería atribuible, por lo menos parcialmente, a los efectos biológicos de la IL-10.

Tabla 6.- Características de la CARS

Características generales	Posibles definiciones plasmáticas
Deactivación de macrófagos	IL-10: detectable
Reducida presentación de antígenos	IL-1ra > 1500 pg/ml
Anergia de células T	STNF-R 1 > 1500 pg/ml
Desviación de respuesta CD4 a Th2	STNF-R 2 > 1500 pg/ml
Sobrerregulación de citoquinas antiinflamatorias	PBMC HLA-DR < 30%
Inmunosupresión	

Si la CARS es insuficiente, se produce el síndrome de inflamación sistémica masiva, el cual puede ser consecuencia de una liberación inicial elevada de mediadores proinflamatorios, o de una inadecuada liberación de mediadores antiinflamatorios. En una segunda instancia, el balance entre mediadores sería adecuado al principio, pero esta adecuación se perdería si el insulto incitante no puede ser controlado o si aparece un segundo insulto. La otra situación es aquella en la cual se produce un estado neto de inmunosupresión. El paciente en este caso no es capaz de controlar al estímulo incitante por falta de una respuesta inflamatoria adecuada o por exceso de respuesta contrainflamatoria.

Bone considera que un individuo desarrolla un Síndrome de disfunción orgánica múltiple cuando se produce una “disonancia inmunológica”, esto es, que la respuesta fisiopatológica está fuera de balance y es desproporcionada con las necesidades biológicas del paciente. Esto puede ocurrir por varios mecanismos. En muchos pacientes, la misma resulta por la persistencia de una respuesta inflamatoria exagerada. Se ha observado que en muchos pacientes con SRIS y SDOM, la persistencia de niveles elevados de mediadores proinflamatorios se asocia con una mayor

mortalidad.

En estos pacientes, el fallo orgánico es el resultado de la inflamación persistente. En otros pacientes, en cambio, una inmunosupresión persistente produce una disonancia inmunológica y un aumento del riesgo de muerte. En estos casos, la falla orgánica es la consecuencia de una infección no controlada o de una incapacidad para la adecuada cicatrización. Un tercer grupo de pacientes, por último, oscila entre períodos de severa inflamación y períodos de inmunosupresión; por ejemplo, los pacientes que desarrollan una segunda infección luego de un breve período de inmunosupresión pueden ser capaces de desencadenar una segunda respuesta proinflamatoria que provoca otra reacción antiinflamatoria, y así sucesivamente. En estos casos los niveles de citoquinas fluctúan durante semanas.

En relación con las consideraciones precedentes, han surgido en los últimos años una serie de observaciones respecto a la desactivación de los monocitos. Se ha comprobado que en un momento determinado del proceso séptico, los monocitos podrían desarrollar una situación de inmunoparálisis, caracterizada por una reducida capacidad para producir citoquinas proinflamatorias tales como el TNF α , IL-1 β , IL-6 e IL-8, luego de una estimulación por endotoxinas; pero manteniendo la capacidad de producción de IL-1ra e IL-10. En este caso, la función de los monocitos no estaría eliminada, sino que se habría convertido de una respuesta de tipo proinflamatoria en una respuesta de tipo antiinflamatoria. Es en este particular momento en el cual el paciente desarrollaría la falla de múltiples órganos y aparecerían las superinfecciones. Evaluando el estado de respuesta inmune a través de la determinación del receptor HLA-DR en los monocitos, y estableciendo un valor de menos del 30% como indicativo de inmunoparálisis, Volk y colaboradores han comprobado la estrecha asociación existente entre este estadio y el pronóstico fatal de la sepsis. Por otra parte, esta respuesta bifásica en el tiempo podría explicar los sucesivos fracasos de las terapéuticas inmunomoduladoras intentadas para el tratamiento del shock séptico.

Las causas de hipoxia tisular en la sepsis

Múltiples factores pueden comprometer el aporte de oxígeno a los tejidos en los pacientes con sepsis. Dentro de estos factores se encuentran la injuria pulmonar aguda, que produce hipoxemia arterial. En adición, la dilatación de los vasos de capacitancia combinada con la hiperpermeabilidad microvascular puede conducir a una disminución aguda en la precarga ventricular izquierda y por ende comprometer el volumen minuto cardíaco. La performance ventricular izquierda también puede estar disminuida en forma directa por la alteración de la contractilidad miocárdica que ocurre en muchos pacientes sépticos. La perfusión a través de la microvasculatura también puede estar dificultada por anomalías en el tono arteriolar así como por la obstrucción capilar por plaquetas y leucocitos secuestrados. En adición, la deformabilidad de los eritrocitos puede estar alterada en los pacientes con sepsis, y este fenómeno patológico puede contribuir al deterioro del flujo sanguíneo microvascular.

Teniendo en cuenta la importancia del deterioro de la perfusión en la sepsis, no es sorprendente que muchos trabajos se hayan focalizado en el desarrollo de mejores métodos para monitorizar el flujo y el aporte de oxígeno a los tejidos. Por otra parte, actualmente se dispone de datos firmes que soportan el punto de vista que los esfuerzos agresivos para mejorar el aporte de oxígeno a los tejidos en las etapas precoces de la sepsis a través de la administración de fluidos

intravenosos, glóbulos concentrados y agentes inotrópicos pueden mejorar la evolución de estos pacientes. Por el contrario los intentos destinados a mejorar el aporte de oxígeno a los tejidos en el curso de la sepsis instalada son inefectivos o contraproducentes.

En los últimos años se ha reconocido que la alteración de la función microvascular es una característica fundamental que contribuye a la disfunción orgánica y a la muerte en los pacientes con sepsis. La observación clínica de cianosis con piel moteada, y la evidencia de hipoxia tisular (elevación de los niveles de lactato) a pesar de un volumen minuto cardíaco elevado, es común en los pacientes con shock séptico. Tomados en conjunto con los datos de una perfusión sublingual anormal, estas observaciones simples sugieren que la disfunción microvascular existe y conduce a un deterioro del aporte de oxígeno. Clínicamente, este proceso se percibe como un defecto en la extracción de oxígeno, hallazgo prominente en la sepsis. Un mecanismo posible que justifica este fenómeno podría ser el shunteo de unidades microcirculatorias en los lechos periféricos, promoviendo el pasaje de oxígeno desde el lecho arterial al lecho venoso sorteando la microcirculación. Esto podría explicar los diferentes hallazgos relacionados con la perfusión tisular en el shock séptico, o sea la presencia de acidosis láctica como consecuencia de la existencia de tejidos sin perfusión y el aumento de la SvO₂ por el shunteo capilar (Fig. 3).

En la última década se ha desarrollado la técnica de imagen espectral por polarización ortogonal (OPS). El dispositivo manual utilizado (Fig. 4) (*Cytoscan*, Cytometrics Inc., Philadelphia) crea imágenes de alto contraste sin el empleo de colorantes fluorescentes. La técnica se basa en la reflexión de la luz desde los tejidos, obteniéndose el contraste a partir de la absorción de luz polarizada por la hemoglobina de la sangre. Como consecuencia, los glóbulos rojos en la microcirculación aparecen negros sobre el fondo blanco de los tejidos adyacentes. La OPS permite la investigación de la circulación microvascular en tejidos cubiertos por una capa epitelial fina, por ejemplo la mucosa sublingual. Por definición, sólo se pueden visualizar los vasos que contienen glóbulos rojos, cualquiera sea el tipo de flujo, mientras que los vasos que están totalmente colapsados o que contienen solamente plasma, no pueden ser visualizados.

Utilizando esta técnica, de Backer y col. han observado un aumento de la heterogeneidad en el flujo sanguíneo microvascular en pacientes con shock séptico. En efecto, comprobaron la presencia de capilares con flujo normal, elevado y disminuido o ausente en el mismo campo de visualización. Se comprueba que la pérdida de capilares conduce a una significativa caída en la saturación de oxígeno en los capilares normalmente perfundidos, y un aumento en la extracción capilar de oxígeno. Aquellos pacientes que sobreviven demuestran una mejoría en la función microvascular durante los primeros días de hospitalización, mientras que en los pacientes que no sobreviven no se observa una mejoría en la función microvascular. En síntesis, la disfunción microvascular es una característica de la sepsis y conduce a un deterioro de la extracción de oxígeno tisular, produciendo hipoxia tisular heterogénea que está relacionada en forma espacial con la inflamación tisular. Estas observaciones se asocian con una evolución clínica adversa.

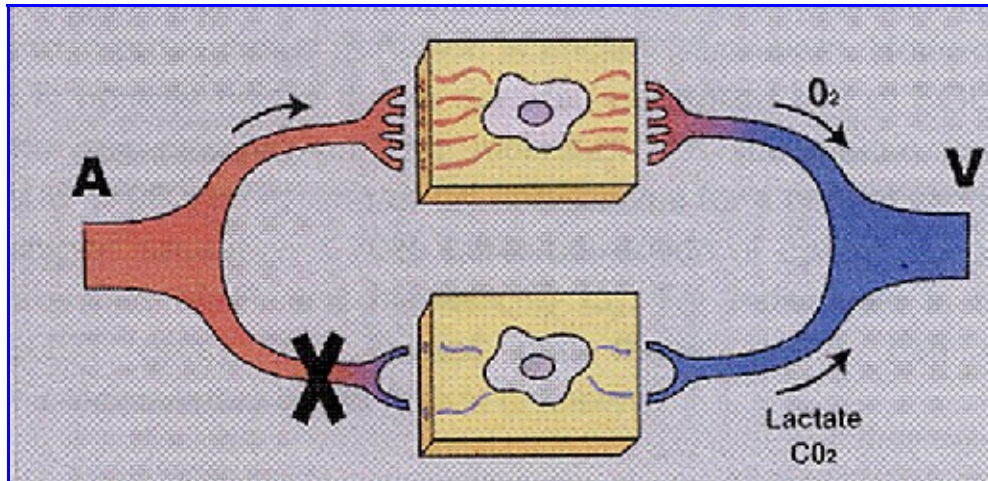


Fig. 3.- Modelo de shunt microcirculatorio en la sepsis. El deterioro severo del flujo (evidenciado en X) en determinadas unidades microcirculatorias produce un shunteo de sangre hacia las unidades microcirculatorias abiertas. La elevación del lactato sérico, proveniente de las unidades sin circulación, coincide con el aumento de la SvO_2 por las unidades con shunteo.



Fig. 4.-Dispositivo manual para la obtención de imágenes espectrales de polarización ortogonal (Cytoscan®).

La base de la alteración del flujo sanguíneo microvascular se encuentra en una disfunción de las células endoteliales. En condiciones fisiológicas, el endotelio no expresa moléculas de adhesión. Bajo la estimulación de una serie de agonistas, tales como las citoquinas, las células endoteliales expresan, en orden de aparición sobre sus membranas, P-selectina, E-selectina y otras moléculas de adhesión tales como la molécula de adhesión vascular tipo 1. Como resultado, los leucocitos interactúan con estas células. Esto inicialmente lleva al *rolling* de los leucocitos sobre el endotelio, seguido por una adherencia íntima, y finalmente trasmigración hacia los tejidos. Este

proceso requiere de una cierta activación de los leucocitos. Esto se produce por la producción por el endotelio de agonistas de los leucocitos tales como el factor de activación plaquetaria (PAF) y quemoquinas.

El endotelio produce una serie de compuestos vasoactivos que regulan el tono de las arteriolas y tienen una gran influencia sobre la presión arterial. Estos compuestos incluyen los factores vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina y el vasoconstrictor endotelina. Es interesante que el óxido nítrico y la prostaciclina también sean potentes inhibidores de la agregación plaquetaria. La producción de estos agentes es modificada por la estimulación con mediadores inflamatorios. La liberación de estos agentes *in vivo* produce una rápida disminución en la presión arterial. Aunque se han demostrado niveles elevados de endotelinas en pacientes con sepsis, el rol preciso de esta sustancia en la patogénesis de la sepsis no es bien conocido. Es probable que compense en cierta medida la actividad de los agentes vasodilatadores.

El endotelio activado además produce una gran cantidad de mediadores inflamatorios. Por ejemplo, produce mediadores lipídicos tales como el PAF y prostaglandinas; citoquinas tales como la IL-6; y quemoquinas, factores del complemento y otros. Es evidente que el endotelio no puede ser considerado como una capa inerte sino como un partícipe necesario de la cascada inflamatoria. La disfunción o la injuria endotelial puede ser el desencadenante de la falla multiparenquimatosa, y la diferencia entre activación endotelial y disfunción o daño endotelial es difícil de definir en la sepsis clínica.

El hecho de que la mejoría del aporte tisular de oxígeno en las etapas avanzadas de la sepsis no sea efectiva ha generado el concepto del deterioro intrínseco de la respiración celular, denominado por Fink hipoxia citopática. Se admite que la hipoxia citopática no existe en las etapas iniciales de la sepsis, pero se desarrolla a medida que ésta progresa. Los mecanismos responsables de la hipoxia citopática incluyen la disminución del aporte de piruvato al ciclo mitocondrial del ácido tricarbóxico; la inhibición de enzimas mitocondriales involucradas en este ciclo o en el transporte de electrones; la activación de la enzima poli-ribosilpolimerasa (PARP); o el colapso del gradiente protónico a través de la membrana interna mitocondrial conduciendo al desacople de la oxidación (del NADH o FADH₂) de la fosforilación (del ADP para formar ATP).

En investigaciones recientes se ha comprobado que el deterioro intrínseco en la respiración mitocondrial estaría mediado, al menos en parte, por un mecanismo que depende de un aumento de la producción de óxido nítrico vía la enzima NO-sintetasa inducible. Cuando se produce un aumento de los niveles de NO, se produce una inhibición del Complejo I y de la porción citocromo a₃ del Complejo IV, impidiendo la transferencia de electrones al oxígeno molecular, inhibiendo de este modo la cadena de transporte de electrones. Esta inhibición se asocia con una disminución en la concentración de glutatión reducido. La transferencia de electrones a través de la cadena de transporte puede ser interrumpida por la competencia entre el oxígeno y el NO por los sitios de unión en la cadena de transporte de electrones a nivel mitocondrial. Si bien el NO parece ser el principal culpable de la disoxia celular, es la formación de peroxinitrito a partir de la reacción entre el NO y el oxígeno reducido la que tiene mayor potencial para la toxicidad. El peroxinitrito es capaz de inhibir los complejos I, II y V de la cadena de transporte de electrones, y a la enzima aconitasa que convierte el citrato en isocitrato en el ciclo de Krebs.

Otro mecanismo posible de disfunción celular es la sobreexpresión de la poli-(adenosina

5-difosfato-ribosa) sintetasa (PARS) en la sepsis. Esta enzima nuclear es activada en presencia de porciones de ADN de cadena simple, cuando se activa la transferencia ineficiente de ADP ribosa a las proteínas nucleares. Esto resulta en la rápida depleción de NAD y ATP, lo que conduce a la injuria celular y a la muerte. Se ha demostrado que la producción de PARS está aumentada en la sepsis como resultado de la degradación del ADN, producida por los radicales libres de oxígeno y el peroxinitrito. La inhibición de la PARS se ha demostrado que tiene efecto protector contra el daño celular en la injuria celular mediada por radicales libres y en la sepsis.

Por último, se puede producir el aumento de la inactivación de la enzima piruvato dehidrogenasa en la sepsis como resultado del aumento de los niveles de piruvato dehidrogenasa quinasa. Esto resulta en la reducida conversión de piruvato a acetil-CoA, y la consecuente privación de sustrato al ciclo de Krebs.

Aun es materia de debate si la causa primaria del déficit de extracción de oxígeno en la sepsis es el resultado de la presencia de shunteo a nivel arteriovenoso en la periferia, presencia de unidades microcirculatorias disfuncionantes o de una incapacidad mitocondrial para procesar el oxígeno. Es probable que el progreso de una sepsis precoz a una sepsis severa se acompañe o incluso sea causado por una disfunción microcirculatoria, que conduce a una disfunción mitocondrial con el tiempo. El fracaso mitocondrial asociado con la sepsis contribuye al distress respiratorio, en especial en las áreas hipóxicas, y puede conducir a la disfunción orgánica.

La resucitación de la falla circulatoria asociada con la sepsis basada en la corrección de las variables hemodinámicas sistémicas o de transporte de oxígeno, pero con persistencia de la disfunción microcirculatoria, se ha denominado “Síndrome de distress microcirculatorio y mitocondrial” (MMDS). Este concepto se ha formulado para reconocer el compartimiento fisiológicamente vulnerable independiente de la circulación sistémica y responsable del transporte de oxígeno y de la respiración celular que persiste disfuncional en la etapa avanzada de la sepsis, y que sería responsable de la falla orgánica. El tiempo de persistencia del síndrome y la terapéutica previa recibida presentan efectos definitorios y moduladores en la fisiopatología y en la evolución de este síndrome.

Rol del endotelio y del sistema de coagulación en la sepsis

El endotelio es la lámina que separa la sangre de los tejidos. En el humano adulto, la superficie total de esta población celular se ha estimado en más de 1.000 m². Las células endoteliales no son elementos inertes; bajo condiciones fisiológicas, ejercen una serie de acciones que son importantes para la homeostasis normal. Estas funciones incluyen prevención de la coagulación, organización de la migración de las células de la sangre hacia los tejidos mediante la expresión de moléculas de adhesión, producción de compuestos quimiotácticos, regulación de la microcirculación estableciendo el tono de las arteriolas, regulación de la presión arterial a través de sus efectos sobre las arteriolas y regulación de la permeabilidad vascular.

En condiciones fisiológicas las células endoteliales inhiben la coagulación de la sangre a través de varios mecanismos: a) expresan la trombomodulina, que se une a la trombina desviando la especificidad de esta enzima de la coagulación desde la fibrina hacia la proteína C; la proteína C activada en presencia de su cofactor la proteína S inactiva por vía catalítica a los factores Va y VIIIa

del sistema de coagulación; b) contiene en su superficie proteoglicanos tales como el heparan sulfato, que se unen y potencian la actividad de los inhibidores antitrombina e inhibidor de la vía del factor tisular (PAFI); y c) libera pequeñas cantidades del activador tisular del plasminógeno (tPA). Bajo condiciones normales, el endotelio también inhibe la agregación plaquetaria produciendo prostaciclina y óxido nítrico. En condiciones fisiológicas, el endotelio no estimula la adherencia de las células sanguíneas, debido a que expresa una cantidad muy pequeña de moléculas de adhesión. Produciendo el agente vasodilatador prostaciclina y el óxido nítrico, el endotelio regula el tono de las arteriolas, modulando la presión en la microcirculación, y en forma indirecta la presión arterial.

Bajo la estimulación por varias citoquinas, incluyendo la IL-1 α , la IL-1 β y el TNF α , y en interacción con otros mediadores inflamatorios, tales como el complemento activado, las funciones del endotelio pueden ser significativamente alteradas. Estos cambios se refieren como activación. Los mismos incluyen una conversión de una superficie anticoagulante a una procoagulante; la expresión de moléculas de adhesión; la producción de mediadores inflamatorios, incluyendo agentes quimiotácticos; y la producción de compuestos vasoactivos. El objetivo fisiológico de estos cambios, que ocurren localmente y no en forma sistémica, es contener al proceso infeccioso.

El endotelio activado por el estímulo inflamatorio pierde sus propiedades anticoagulantes y se convierte en una superficie procoagulante. Algunos microorganismos producen agentes que lisan la fibrina, demostrando que los mismos están adaptados a este mecanismo de defensa. Bajo el estímulo del TNF α , la IL o las endotoxinas, las células endoteliales pierden la trombomodulina y el heparan sulfato, y comienzan a sintetizar el factor tisular (TF), que luego de unas horas aparece en la superficie de las células. Como consecuencia, las células endoteliales no activan más a la proteína C, pierden los inhibidores de la coagulación antitrombina y PAFI; y a través de la interacción del TF con el factor de coagulación VII, se activa la vía extrínseca del sistema de coagulación. Los factores de coagulación activados, por su parte, inducen la producción de receptores de proteasas, que amplifican la inflamación durante el proceso de coagulación. En adición a estos mecanismos, las células endoteliales también pueden activar la coagulación mediante la formación de micropartículas de fosfolípidos, generadas desde el endotelio en si o desde las plaquetas, que activan la coagulación exponiendo al TF.

Los niveles de proteína C están disminuidos en la sepsis, especialmente en los no sobrevivientes. Los bajos niveles de proteína C pueden deberse al consumo, y los niveles reducidos de trombomodulina (TM) en la superficie celular dificultan su activación. Aunque los niveles de TM en plasma (TM soluble) están habitualmente elevados, ello probablemente no representa un aumento de la producción o secreción de TM, sino un daño celular y una disminuida expresión de la TM en el endotelio vascular. Es importante saber que la forma soluble de TM no es capaz de activar a la proteína C en forma eficiente.

Se ha observado que el sistema fibrinolítico en el humano puede ser activado con bajas dosis de endotoxinas, lo que se evidencia por un aumento de los complejos plasmina-antiplasmina. Esta activación es transitoria y desaparece a las tres horas de la estimulación con endotoxinas. A partir de allí, la activación es inhibida por la aparición de niveles elevados de factor inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), al mismo tiempo que se activa el sistema de coagulación. Por lo tanto, pocas horas después de la inyección de endotoxinas, se desarrolla un estado procoagulante caracterizado por un imbalance entre trombina y plasmina. Pocas horas después de la estimulación

con $\text{TNF}\alpha$, el endotelio también produce y libera PAI-1, que neutraliza al tPA y progresivamente inhibe al sistema fibrinolítico, potenciando el estado procoagulante. Se ha observado que en la sepsis niveles plasmáticos elevados de PAI-1 se asocian con una mala evolución. En definitiva, en la sepsis la fibrinólisis, aunque activada, no es suficiente para contrarrestar la formación de fibrina. El aumento en la formación de fibrina, asociada con la insuficiente fibrinólisis, puede contribuir tanto al daño orgánico como a la mortalidad.

En resumen, la hemostasia es mediada por un fino balance entre fuerzas procoagulantes y anticoagulantes. En la sepsis, no sólo se activa la vía extrínseca, sino que también existe una atenuación de la función anticoagulante con reducción de los niveles de proteína C y antitrombina, disminución de la fibrinólisis y activación de las superficies celulares. En conjunto, estos cambios resultan en una significativa desviación en el balance hemostático, produciendo la generación de trombina y la formación de fibrina.

Fisiopatología de la vasodilatación en el shock séptico

El shock séptico se caracteriza por la presencia de vasodilatación, debida a una inapropiada activación de los mecanismos de vasodilatación y al fracaso de los mecanismos de vasoconstricción.

Se han implicado tres mecanismos en la vasodilatación asociada con el shock séptico (Fig. 5): la activación de los canales ATP-sensibles al potasio (K_{ATP} canales) en la membrana plasmática del músculo liso vascular, la activación de la forma inducible de la óxido nítrico sintetasa, y la deficiencia de la hormona vasopresina.

La síntesis no regulada de óxido nítrico, al activar a la guanilato-ciclase soluble que determina la generación de GMPC , causa defosforilación de la miosina de las células musculares vasculares y por tanto vasorelajación. En adición, la síntesis de óxido nítrico y la acidosis metabólica activan los canales de potasio (K_{ATP} y K_{Ca}) en la membrana plasmática del músculo liso vascular. La resultante hiperpolarización de la membrana impide que el calcio que media la vasoconstricción inducida por norepinefrina y angiotensina II entre a la célula. Por lo tanto, la hipotensión y la vasodilatación persisten, a pesar de las altas concentraciones plasmáticas de estas hormonas.

En contraste, la concentración de vasopresina plasmática es baja, a pesar de la presencia de hipotensión. Este hallazgo es inesperado, debido a que la concentración de vasopresina plasmática está marcadamente elevada en forma precoz en el shock séptico y hemorrágico. Sin embargo, la liberación masiva de la hormona por la neurohipófisis puede resultar en una subsecuente depleción, de modo que la concentración plasmática de vasopresina es eventualmente muy baja como para mantener la presión arterial. Aunque la respuesta presora a la vasopresina exógena en el shock con vasodilatación puede ser atribuida a diferentes mecanismos, la capacidad de esta hormona de bloquear los canales de K_{ATP} en la musculatura lisa vascular y su interferencia con la señal del óxido nítrico son probablemente los efectos más importantes.

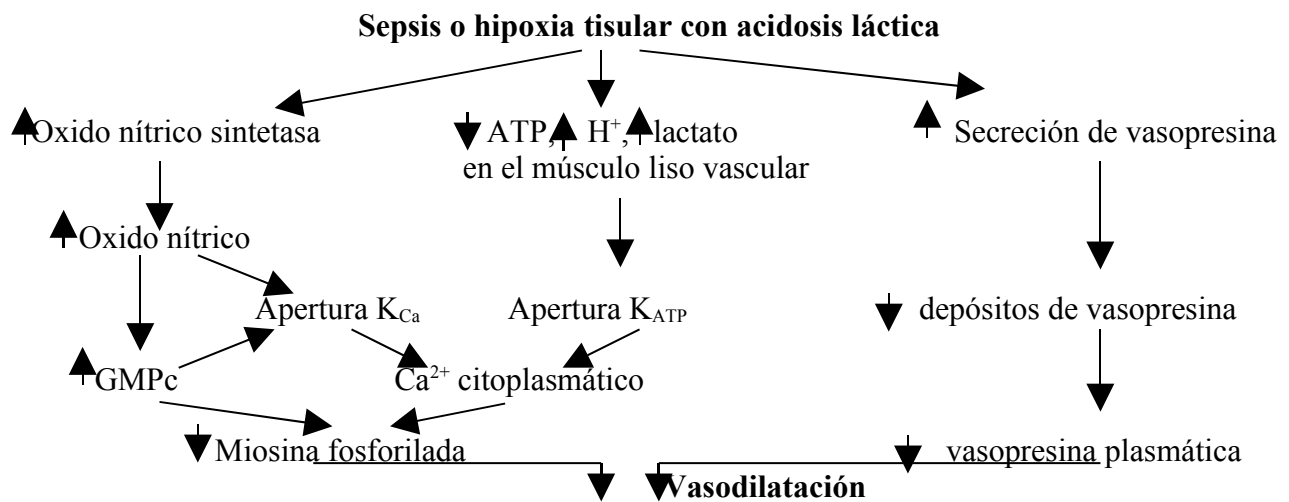


Fig. 5.- Mecanismos del shock con vasodilatación.

La variabilidad genética en la respuesta inflamatoria sistémica

En la actualidad la variación biológica es ofrecida como una explicación de porque ciertos pacientes desarrollan complicaciones sépticas y otros no, a pesar de la misma severidad de enfermedad y similares factores de riesgo. Se sospecha que una predisposición genética es la responsable de estas diferencias en la evolución, ya que ciertos individuos podrían estar preprogramados para desarrollar una reacción hiperaguda a un determinado insulto. En este sentido, se han descrito asociaciones de polimorfismos específicos en las vías de reconocimiento de antígenos, citoquinas proinflamatorias, citoquinas antiinflamatorias y moléculas efectoras con respuestas específicas ante un estímulo antigénico determinado.

Algunos ejemplos serán suficientes para comprender el concepto precedente. En el gen del CD14 se ha identificado un polimorfismo en -159 que involucra el cambio de una citosina por una timidina. El alelo generado produce un aumento de la expresión del CD14 que se asocia con un aumento importante en el riesgo de desarrollo de shock séptico. Las ratas que presentan una mutación en el TLR-4 son altamente resistentes a la acción de los lipopolisacáridos, y se ha especulado que una mutación en el TLR-4 que produce una variante Asp299Gli puede interrumpir la señal inducida por la unión del lipopolisacárido. Con respecto a las citoquinas, los portadores del alelo A del TNF- α -308 tienen un riesgo aumentado para el desarrollo de shock séptico, malaria cerebral severa y muerte por sepsis meningocócica. Por su parte, los portadores del genotipo linfotoxina- α +250 AA tienen un riesgo sustancialmente mayor de muerte, y los portadores del LT- α +250 A un riesgo mayor de desarrollo de shock séptico. A la inversa, los portadores del genotipo IL-6-174 GG presentan una mejoría en la sobrevida cuando desarrollan sepsis. Por fin, los portadores del alelo A2 para el IL-1-Ra se encuentran en un riesgo significativo de shock séptico, y la combinación LT- α +250 AA e IL-1Ra A2/A2 es uniformemente fatal.

CUADRO CLÍNICO

El diagnóstico precoz de sepsis en los pacientes graves puede ser extremadamente difícil. Si el paciente séptico no tiene neutropenia, más del 90% de las veces presentará un foco evidente de infección. En pacientes con neutropenia acentuada, de menos de 500 neutrófilos por mm³, en shock séptico, sólo el 50% tiene un sitio definido de infección. Presumiblemente la mayoría de estos pacientes desarrollan una bacteriemia a partir de los gérmenes de la piel o del intestino, como consecuencia de pequeñas áreas de daño que son de difícil diagnóstico clínico.

En alrededor de dos tercios de los pacientes que desarrollan sepsis en una unidad de cuidados críticos, los signos aparecen enmascarados por otras patologías. En consecuencia, es necesario un elevado índice de sospecha para lograr un diagnóstico precoz. Aún cuando se haya establecido el diagnóstico probable de sepsis, puede ser muy difícil determinar el foco primario.

Historia clínica. La historia del paciente puede revelar situaciones o procedimientos causales de sepsis. El dolor localizado puede ayudar a indicar el sitio probable de infección. La historia también puede brindar información respecto a la existencia de cualquier deficiencia en los mecanismos de defensa del huésped.

Las infecciones intraabdominales deben ser sospechadas en cualquier paciente que haya sido sometido a cirugía, traumatismo o enfermedades que involucren el colon, intestino delgado terminal, tracto biliar o páncreas.

La existencia de factores predisponentes tales como empleo de inmunosupresores o de antibióticos, enfermedades malignas, diabetes, cirrosis, puede predisponer al desarrollo de microorganismos resistentes.

Examen físico. La fiebre, con o sin escalofríos, puede ser la única manifestación de infección en muchos pacientes; y en otros, con sepsis grave, puede existir hipotermia.

El valor del examen físico del abdomen es extremadamente variable. Si bien en el estudio de Wright el diagnóstico de absceso abdominal y la determinación de su localización se pudo realizar mediante el examen físico en el 75% de los pacientes, la mayoría de las series no informan más de un 20% de éxitos en este sentido.

Formas clínicas. Los pacientes con sepsis pueden presentar una gran variedad de formas clínicas. La agrupación en formas clínicas realizada por R. Wilson parece adecuada:

- 1.- Sepsis precoz, sin shock ni falla parenquimatosa.
- 2.- Recuperación demorada (*Failure to thrive*).
- 3.- Falla pluriparenquimatosa.

- 4.- Shock séptico hiperdinámico.
- 5.- Shock séptico hipodinámico.

1.- *Sepsis precoz*. La mayoría de los pacientes sépticos se reconocen clínicamente por la presencia de fiebre y escalofríos, aunque en ocasiones pueden ser totalmente asintomáticos e incluso estar hipotérmicos. Muchos pacientes bacteriémicos, aun cuando estén afebriles, manifiestan ciertos signos y síntomas indicativos de la posibilidad de infección (Tabla 7).

Tabla 7.- Indicadores clínicos de sepsis.

Temperatura corporal	Sistema nervioso central
Fiebre	Desorientación
Hipotermia	Confusión mental
Aparato cardiovascular	Coma
Taquicardia	Hematológicas
Taquiarritmias	Leucocitosis o leucopenia
Aumento de requerimientos fluidos	Aumento de los neutrófilos en banda
Hipotensión	Trombocitopenia
Aparato respiratorio	Marcadores de CID
Taquipnea	Aparato digestivo
Alcalosis respiratoria	Ileo
Aumento A/a O ₂	Ictericia
Hipoxemia	Intolerancia a la nutrición
Radiografía de tórax anormal	Renal
Metabolismo	Aumento de la creatinina
Hiperglucemia o hipoglucemia	Oliguria
Acidosis láctica	Poliuria inapropiada

Los cambios en el estado mental pueden constituir signos iniciales de sepsis. Lo primero que se altera es la atención y luego el sentido de orientación, el lenguaje y el reconocimiento. El paciente aparece confuso, y a medida que el cuadro progresa puede llegar al coma. Este cuadro se ha definido como encefalopatía de la sepsis.

La taquipnea es un signo universal de la sepsis y puede ser una manifestación del estrés de la situación o un cambio intrínseco que ocurre en el pulmón. La presencia de alcalosis respiratoria con una PaO₂ normal es frecuente, pero el hallazgo de una PaO₂ descendida o de un aumento del gradiente A-a O₂ puede ser evidencia incipiente de un Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Cuando se realiza el monitoreo hemodinámico de estos pacientes, habitualmente presentan cambios sugestivos de sepsis, con un volumen minuto cardiaco elevado y una resistencia periférica baja.

No son infrecuentes los trastornos digestivos en los pacientes sépticos, incluyendo intolerancia a la nutrición oral, ileo prolongado, ictericia y aumento de las enzimas hepáticas.

En ciertas ocasiones, los pacientes se presentan con una coagulopatía y pocos síntomas de sepsis. Inicialmente pueden estar trombocitopénicos, un hallazgo común en las bacteriemias, en particular en los niños. En la evaluación, los pacientes que sangran pueden tener una coagulopatía de consumo y evidenciar otros signos clínicos de CID. Las manifestaciones cutáneas de la sepsis responden habitualmente a fenómenos embólicos o de CID localizada (Fig. 6 a 12).

2.- Recuperación demorada. En los pacientes ancianos, particularmente con traumatismos, malnutrición o enfermedad maligna, la recuperación suele ser extremadamente lenta, pero ello también puede deberse a una sepsis insospechada.

Los mecanismos de defensa de estos pacientes pueden estar alterados, de tal manera que se hacen evidentes pocos signos de sepsis y sólo existe febrícula y moderada leucocitosis. El paciente puede aparecer letárgico, con gases en sangre aceptables, aunque con cierta propensión a la hipoxemia. La presión arterial y el volumen minuto cardíaco son adecuados, pero cualquier tendencia a la restricción hídrica o a la administración de diuréticos puede provocar una hipovolemia relativa. La función gastrointestinal tarda en recuperarse y se mantiene un ileo prolongado. Las funciones renal y hepática son adecuadas, pero se requieren aportes substanciales de fluidos para asegurar una buena diuresis.

Meakins ha descrito un cuadro clínico peculiar, denominado sepsis clínica abacteriémica, que ocurre en pacientes con indicios de una infección sistémica pero con cultivos negativos. Se caracteriza por una hipoxemia de comienzo brusco, hiperbilirrubinemia, falla renal, trombocitopenia, sangrado gástrico e hipotensión transitoria, en ausencia de hemocultivos positivos o de un sitio clínico de infección. Estos pacientes tienen el mismo pronóstico que aquéllos con sepsis y evidencia bacteriológica, certificando su gravedad. Sólo el 30% sobrevive, y en los que mueren el sitio de infección más frecuente en la autopsia es el pulmón.



Fig. 6.- CID en paciente con sepsis secundaria a transfusión con sangre contaminada.



Fig. 7.- Lesiones embólicas múltiples en sepsis estafilocócica.

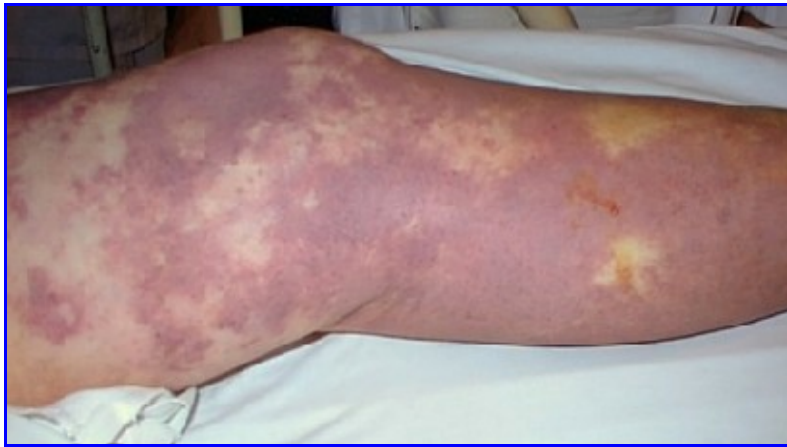


Fig. 8.- Trastorno severo de perfusion en pacientes con sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*.



Fig. 9.- Embolias múltiples en sepsis por *Candida albicans*.



Fig. 10.- Característico ectima gangrenoso producido por lesión embólica en sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*.



Fig. 11.- Celulitis supurada sobre fistula arteriovenosa para hemodialisis producida por *Estafilococo aureus*.



Fig. 12.- Severa lesión ampollar en sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* en paciente con neutropenia por tratamiento quimioterápico.

3.- *Síndrome de disfunción orgánica múltiple*. El Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) se puede definir como un síndrome clínico caracterizado por el desarrollo de una disfunción fisiológica progresiva pero potencialmente reversible en dos o más órganos o sistemas, y que aparece en el curso de un trastorno agudo de la homeostasis.

Se admite que la falla pluriparenquimatosa puede ser una importante característica de la sepsis. En uno de los primeros trabajos sobre el tema, Eisemans y colaboradores describieron 42 pacientes posoperatorios con falla pluriparenquimatosa, siendo la sepsis el factor causal en el 70% de ellos. Se debe tener presente que hasta el 50% de los pacientes con falla pluriparenquimatosa presentan hemocultivos reiteradamente negativos, aun cuando existan evidencias de sepsis avanzada hasta en el 90% de los mismos.

4.- *Shock séptico hiperdinámico*. En forma característica, los pacientes con shock séptico hiperdinámico presentan vasodilatación y piel seca, caliente y enrojecida. Se considera que estos

pacientes se encuentran en shock si reúnen las siguientes características:

- a.- Disminución de la presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg o descenso de más del 25% de su valor basal.
- b.- Disminución del volumen urinario por debajo de 25 ml/hora.
- c.- Desarrollo de una acidosis metabólica.
- d.- Disminución del consumo de oxígeno por debajo de 130 ml/min.m².
- e.- Requerimiento de inotrópicos.

Aun en presencia de hipotensión severa, el volumen minuto cardiaco es normal o elevado, en particular si se mantiene una adecuada volemia. La presencia de anemia o cirrosis aumenta aún más el volumen minuto cardiaco. A pesar de un volumen minuto cardiaco normal o elevado, el consumo de oxígeno en el shock hiperdinámico tiende a ser bajo.

5.- *Shock séptico hipodinámico.* El shock séptico hipodinámico representa un estado avanzado de sepsis en el cual existe una disminución del volumen minuto cardiaco como consecuencia de una hipovolemia relativa o de una falla cardiaca primaria. No se relaciona con el tipo de bacteria desencadenante. Con el aumento de la vasoconstricción, la piel aparece fría, moteada o cianótica, y se desarrolla una oliguria progresiva.

El pronóstico del shock séptico hipodinámico es muy grave si no se logra corregir con el adecuado aporte de volemia, presentando en este caso una mortalidad cercana al 100%.

Manifestaciones hemodinámicas. La hipovolemia es un factor importante de inestabilidad circulatoria en prácticamente todos los pacientes sépticos. Múltiples factores disminuyen el volumen intravascular efectivo en estos casos, incluyendo el aumento en la capacitancia venosa y el encharcamiento periférico, el aumento generalizado de la permeabilidad microvascular, la deshidratación asociada con la enfermedad de base o por pérdidas insensibles, tales como vómitos, diarreas o poliuria inapropiada.

Estudios experimentales y clínicos sugieren que el encharcamiento venoso en el lecho esplácnico y en otros lechos regionales, asociado al aumento de la presión capilar, son factores significativos que comprometen el volumen circulatorio efectivo en la sepsis. Esta lesión microvascular determina un aumento de la permeabilidad endotelial que facilita la trasudación de fluidos hacia el intersticio, con la formación de edema intersticial; y como consecuencia de la coagulación intravascular se producen obstrucciones de la microvasculatura que reducen el número de capilares disponibles para el intercambio. En estas condiciones, tanto el flujo convectivo como difusivo del oxígeno se ve disminuido, y se produce isquemia tisular.

El aumento generalizado de la permeabilidad microvascular es particularmente prominente en áreas de infección localizada, tales como la cavidad peritoneal durante la peritonitis; y puede determinar el desplazamiento extravascular de grandes volúmenes de agua y proteínas plasmáticas. La disminución de la presión coloidosmótica contribuye a agravar los efectos del

aumento de la permeabilidad.

En pacientes con sepsis se ha descrito una poliuria inapropiada debida a la alteración de la capacidad de concentración renal. La misma se caracteriza por la presencia de un volumen urinario aumentado a pesar de una hipotensión significativa. El mecanismo responsable de esta respuesta no es claro, pero puede incluir una isquemia tubular transitoria y/o un lavado de los osmoles medulares. La hiperglucemia puede contribuir produciendo una diuresis osmótica.

La presencia de hipovolemia en las etapas iniciales de la sepsis justifica que estos pacientes se presenten con un estado hipodinámico relativo, caracterizado por presiones de lleno ventriculares bajas y volumen minuto cardiaco normal o disminuido. El adecuado reemplazo de fluidos permite poner en evidencia el estado hiperdinámico característico de la sepsis. Si no se reconoce adecuadamente la hipovolemia durante la sepsis, se mantiene un estado de bajo gasto cardiaco y aumenta la mortalidad.

En varios modelos de sepsis se ha constatado una reducción de la contractilidad miocárdica. Aunque el volumen minuto cardiaco se encuentre elevado, el volumen de eyección está reducido, siendo compensado por la taquicardia. En adición, en la sepsis, el índice de trabajo sistólico ventricular izquierdo está generalmente reducido. Esta depresión miocárdica aparece precozmente y es directamente proporcional a la severidad de la sepsis. Aunque se desconocen los agentes endógenos precisos que producen la depresión miocárdica en la sepsis, estudios recientes han identificado la combinación del TNF α y la IL1 β como elementos importantes en la patogénesis de esta depresión cardiaca. Por otra parte, se han identificado en los miocitos humanos *toll-receptors* (TLR), incluyendo TLR2, TLR4 y TLR6. En tal sentido, una respuesta inmune innata disregulada dentro del compartimento cardiaco podría contribuir significativamente a la fisiopatología de la disfunción miocárdica inducida por la sepsis. Estos hallazgos indican que la activación por la endotoxina a través del TLR4 sería responsable, al menos en parte, de la inducción de mediadores proinflamatorios en el corazón durante el shock endotóxico.

Los flujos sanguíneos regionales. Los pacientes que aparentan estar estables hemodinámicamente pueden presentar un estado de shock compensado, en el cual existe una distribución inadecuada del flujo sanguíneo y de la oxigenación tisular. La disponibilidad de oxígeno a ciertos órganos, tales como el riñón, y especialmente el lecho esplácnico, se encuentra reducida en forma desproporcionada, por una redistribución del volumen minuto cardiaco a otros órganos, en particular el cerebro, corazón y músculo esquelético.

La mala distribución del flujo sanguíneo y la inadecuada disponibilidad de oxígeno en determinadas regiones probablemente contribuyan a la patogénesis de la disfunción orgánica múltiple. En este contexto, el flujo sanguíneo esplácnico es de particular interés. En la sepsis severa, el requerimiento de oxígeno esplácnico elevado en forma desproporcionada, aumenta el riesgo de hipoxia tisular, a pesar de la presencia de un flujo regional normal o aún aumentado. En adición, las drogas vasoactivas utilizadas para aumentar el volumen minuto cardiaco o para corregir la hipotensión, pueden deteriorar el flujo sanguíneo regional y la oxigenación tisular, a pesar de estabilizar globalmente la hemodinamia y mejorar la disponibilidad de oxígeno sistémica.

En la sepsis, la relación entre flujo sanguíneo, aporte de oxígeno y demanda de oxígeno

en los órganos espláncnicos se encuentra alterada. En el intestino, por otra parte, la oxigenación de la mucosa está más severamente afectada que la de las capas profundas de la pared. La alta demanda metabólica de la mucosa en relación a la de la *muscularis mucosae* hace que la mucosa sea más vulnerable a la reducción del aporte de oxígeno.

La inadecuada oxigenación tisular de la mucosa es un evento significativo en el curso de la enfermedad crítica, debido a que se asocia con un aumento en la permeabilidad y subsecuente daño directo de la misma. El daño de la mucosa puede facilitar la traslocación bacteriana y tóxica, habiéndose atribuido a esta traslocación un rol patogénico en el desarrollo de la falla pluriparenquimatosa y de las infecciones nosocomiales, en particular la neumonía.

LABORATORIO

La anemia en los pacientes sépticos, como en otros pacientes críticos, puede deberse a múltiples causas. La pérdida de sangre puede ser secundaria a flebotomías, hemorragia oculta o evidente, desordenes de coagulación o circuitos extracorpóreos. El aumento en la destrucción de glóbulos rojos puede ser secundario a mecanismos no inmunes, tales como la coagulación intravascular diseminada. La producción de glóbulos rojos puede estar disminuida debido a infiltración de la médula ósea por infección o enfermedad maligna, o por acción de drogas. En los pacientes sépticos puede ser importante la interferencia con la utilización de hierro y la inadecuada producción de eritropoyetina. Ciertas citoquinas inflamatorias tales como el TNF, la interleuquina 1, el factor de crecimiento β y ciertas prostaglandinas han demostrado inhibir la producción de eritropoyetina inducida por la hipoxia.

La leucocitosis y la fórmula leucocitaria son características. Existe una leucocitosis de 12.000 a 30.000 elementos/mm³, con neto predominio de neutrófilos. Se debe recordar, sin embargo, que en la sepsis grave no es infrecuente el hallazgo de leucopenia.

La cifra de plaquetas está generalmente descendida, próxima a 100.000 por mm³, pero no llega a los niveles que determinan una diátesis hemorrágica.

Durante los estados sépticos, aun sin llegar al shock, es frecuente comprobar un aumento de la glucemia. En las formas menores, los niveles en ayunas son normales, pero se observa una intolerancia a la administración de glucosa.

Existe hiperazoemia por lisis excesiva de proteínas tisulares durante el estado hipercatabólico de la sepsis. Si se produce una insuficiencia renal aguda, la concentración de urea y de creatinina aumenta significativamente.

Deysme y colaboradores han comprobado una disminución significativa de los niveles de albúmina sérica durante el período febril del shock séptico.

Los principales trastornos electrolíticos en el shock son hipocloremia, hiponatremia e hiperpotasemia. Su reconocimiento sirve para orientar en forma adecuada la terapéutica, ya que estas alteraciones repercuten significativamente sobre la función miocárdica. Un hallazgo frecuente

es la hipofosfatemia.

En el comienzo del shock séptico es característica la alcalosis respiratoria, consecuencia de la hipocapnia producida por la hiperventilación. En este momento, la hipocapnia sobrecompensa la acidosis metabólica que comienza a aparecer. Si el shock persiste, se presenta una acidosis progresiva con aumento del ácido láctico, que la hiperventilación no alcanza a compensar. En el estadio terminal, cuando se agrega la insuficiencia respiratoria, habrá una acidosis mixta, con hipercapnia y lactacidemia.

En muchas formas de shock, el aumento de la concentración de lactato en sangre refleja el metabolismo anaerobio debido a la hipoperfusión, pero la interpretación de los niveles de lactato en los pacientes sépticos no es siempre sencilla. Una serie de estudios han sugerido que el aumento en la concentración de lactato en la sepsis puede ser el resultado de alteraciones metabólicas celulares más que de la hipoperfusión global. La glicolisis acelerada, la elevada producción de piruvato y la disminución del clearance por el hígado pueden contribuir al aumento del lactato en sangre.

En el shock séptico suelen observarse modificaciones de la coagulación sanguínea. La reacción es típicamente bifásica, con una fase inicial de hipercoagulabilidad, seguida tardíamente, por el consumo de factores, de una hipocoagulabilidad. Recientemente se ha insistido en la importancia del dosaje de antitrombina para el diagnóstico temprano de la sepsis grave. En efecto, se ha comprobado que en forma constante y significativa se produce un descenso precoz de sus niveles en pacientes sépticos.

La proteína C activada es una serino proteasa que inhibe a los factores de coagulación Va y VIIIa, bloqueando como consecuencia la generación de trombina. La proteína C activada también exhibe una actividad profibrinolítica por su capacidad de neutralizar al PAI-1 o por limitar la activación del TAFI limitando la generación de trombina. Varios estudios han demostrado que durante la sepsis severa existe una deficiencia adquirida de proteína C. Los niveles bajos de proteína C en la sepsis presumiblemente sean consecuencia de una coagulopatía de consumo, aunque también podría jugar un rol la disminución de la producción.

La determinación de la PaO₂ es un buen índice del funcionalismo pulmonar en el paciente séptico. En un estudio de McLaughlin se comprobó que en todos los pacientes en shock séptico existía una PaO₂ baja en el momento de la admisión. La terapéutica con respirador mejora la saturación de oxígeno, hasta llevarla a valores aceptables en la mayoría de los pacientes. No obstante, la relación PaO₂/FiO₂ puede continuar alterada.

Las investigaciones bacteriológicas son imprescindibles en la evaluación de los pacientes sépticos. En forma ideal se deberán tomar muestras de sangre, orina y toda secreción dudosa antes del inicio de la terapéutica antibiótica.

Sierra y col. han demostrado que dentro de un corto espacio de tiempo los niveles de proteína C reactiva son significativamente más elevados en pacientes con sepsis que en pacientes con SRIS de origen no séptico. Un valor de proteína C reactiva por encima de 8 mg/dl es altamente predictivo de infección, cuando se realiza dentro de las primeras 24 horas que siguen al desarrollo de signos de respuesta inflamatoria. Algunos estudios han propuesto la proteína C reactiva como un marcador biológico de infección y un criterio diagnóstico de sepsis, pero otros insisten en la escasa

especificidad diagnóstica del examen. El dosaje de proteína C reactiva es un signo complementario de la respuesta del huésped a la infección y debe ser interpretado en el contexto clínico en combinación con otros signos de respuesta inflamatoria, otros signos clínicos de infección y los datos bacteriológicos.

Se han investigado múltiples marcadores biológicos tendientes a establecer el diagnóstico de sepsis. En la actualidad se ha reconocido la utilidad del dosaje por inmunoluminiscencia de la procalcitonina, molécula precursora de la calcitonina humana. En pacientes con infecciones severas bacterianas, micóticas y parasitarias, y en la sepsis, la procalcitonina se presenta como una proteína estable que puede hallarse en concentraciones muy elevadas en la sangre. Se ha reconocido el valor de este marcador como factor pronóstico en la sepsis.

El consumo de oxígeno. En condiciones fisiológicas, cuando aumenta la demanda de oxígeno se produce un aumento concomitante en el consumo (VO_2), lo cual se logra a expensas de un aumento en la disponibilidad de oxígeno (DO_2), habitualmente por un aumento en el volumen minuto cardiaco (VMC); de un aumento en la extracción de oxígeno [$ERO_2 = (Ca-Cv)/Ca$] o de una combinación de ambos.

En presencia de sepsis, la demanda de oxígeno generalmente está aumentada en relación con la respuesta inflamatoria. Tanto el aumento en el índice cardiaco como en la ERO_2 pueden estar limitados. Como ya se adelantó, aunque el índice cardiaco habitualmente es normal o elevado, la contractilidad cardiaca puede estar disminuida. La ERO_2 también puede estar alterada por mecanismos complejos que involucran la disminución de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos, obstrucción microvascular, liberación de sustancias vasoactivas y lesión endotelial.

Aunque se admite que la sepsis severa se caracteriza por un índice cardiaco alto y una baja ERO_2 por los tejidos, los estudios clínicos no siempre demuestran esta patente, constatándose con frecuencia variaciones múltiples de dichos parámetros. Ronco y colaboradores en pacientes sépticos terminales a los cuales se suspendieron todas las medidas de soporte vital hemodinámico, comprobaron que la DO_2 crítica fue de alrededor de 180 ml/min.m^2 , con un valor de ERO_2 de alrededor del 60%, mucho mayor del citado en otros trabajos.

Estudios iniciales tendientes a evaluar la relación entre disponibilidad y consumo de oxígeno en los pacientes sépticos y con SDRA sostuvieron la existencia de una dependencia patológica en el consumo en relación con la disponibilidad, es decir que incrementos sucesivos de la disponibilidad se asociaban con incrementos significativos del consumo, aceptándose que ello estaba destinado a pagar una presunta deuda de oxígeno adquirida en condiciones de isquemia tisular.

Al momento actual, se exige que todo estudio destinado a evaluar el comportamiento del oxígeno en un paciente séptico cumpla con tres aspectos metodológicos. Primero, debido a que los valores de la DO_2 y del VO_2 calculados a partir del principio de Fick se derivan de datos comunes tales como el VMC, y el CaO_2 y CvO_2 , es natural que se produzca un acoplamiento matemático y que las variaciones tiendan a seguir la misma tendencia. Para evitar este error es necesario obtener ambos valores por distintos métodos, por ejemplo el VO_2 utilizando la calorimetría. Segundo, debido a que en muchas condiciones la variable independiente es el consumo de oxígeno y no el

aporte, y que demandas variables de oxígeno inducen cambios proporcionales en la DO_2 , es razonable asumir que el VO_2 y la DO_2 puedan variar en forma paralela cuando varía la demanda. Esto se evita manteniendo una demanda constante, minimizando la actividad muscular y simpática con sedación, parálisis y ventilación asistida, y evitando realizar determinaciones cuando la diferencia de temperatura corporal entre ellas supere un grado. Tercero, para poder establecer el grado con el cual covarían el VO_2 y la DO_2 , deben ser calculados para cada sujeto múltiples pares de datos, en un amplio rango de valores de DO_2 .

Cuando los tres criterios precedentes se cumplen, no se encuentra ninguna covariancia entre el consumo y la disponibilidad de oxígeno, lo cual establece que no existe una dependencia patológica del consumo, o sea que no existiría una falla en el mecanismo de extracción tisular de oxígeno, por lo menos para el organismo en su totalidad, no excluyéndose la posibilidad de la existencia de variaciones en los consumos regionales. Otros autores, sin embargo, postulan que en algunas circunstancias particulares, como en los pacientes en shock séptico o con un aumento del nivel de lactato e hipotensión arterial, esta dependencia del consumo con respecto a la disponibilidad podría ser real.

Los conceptos precedentes tienen implicancias prácticas. En efecto, algunos grupos de trabajo, aceptando la existencia de una dependencia patológica del VO_2 de la DO_2 , han propuesto el empleo de medidas terapéuticas destinadas a elevar significativamente la DO_2 . Al momento actual, estos criterios no parecen aceptables, sugiriéndose una moderación en las medidas destinadas a optimizar la DO_2 (Ver tratamiento).

Saturación venosa de oxígeno. La saturación de la oxihemoglobina en la sangre venosa mezclada (SvO_2) puede ser medida en los pacientes con un catéter en la arteria pulmonar, ya sea en forma intermitente en la muestra de sangre obtenida del extremo distal del catéter, o en forma continua utilizando un oxímetro de fibra óptica. La SvO_2 depende del volumen minuto cardiaco, de la demanda de oxígeno, de la concentración de hemoglobina y de la saturación de oxígeno. La SvO_2 refleja el balance entre la disponibilidad de oxígeno y el consumo, y puede estar disminuida cuando el aporte de oxígeno es insuficiente en relación con los requerimientos de los tejidos. El valor normal de SvO_2 es de 70-75% en los pacientes críticos, pero la SvO_2 puede estar elevada en los pacientes sépticos debido a la mala distribución del flujo sanguíneo, de modo que los valores deben ser interpretados en el contexto del cuadro hemodinámico total. A pesar de ello, si la SvO_2 permanece baja a despecho de haber obtenido los otros objetivos de la resucitación, ello sugiere un aumento de la extracción de oxígeno y por tanto una resucitación potencialmente incompleta. Debido a la mayor facilidad en su determinación, en la actualidad se prefiere emplear el nivel de saturación de oxígeno de la vena cava superior ($SvcO_2$). Si bien la relación entre la SvO_2 y la $SvcO_2$ es compleja, ambas parecen ser indicadores útiles de la severidad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento en disturbios cardiovasculares de distintos orígenes. Un estudio reciente (Rivers y col.) ha demostrado que el control de la saturación de oxígeno en la sangre de la vena cava superior ($ScvO_2$) puede ser una valiosa guía en la resucitación temprana (ver más adelante).

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

La evaluación de los pacientes sépticos sin signos de localización plantea un serio problema diagnóstico. En los pacientes severamente enfermos con disfunción orgánica múltiple o con alteración del estado de conciencia, puede ser muy difícil el reconocimiento del lugar de origen de la sepsis. En estos casos, las técnicas de diagnóstico por imágenes pueden ser útiles para poder lograr una aproximación diagnóstica.

La metodología recomendada consiste en utilizar una serie de exámenes guiados para evaluar los lugares más comunes de infección. La secuencia incluye radiografía y eventual tomografía de senos faciales, radiografía de tórax, ecografía o preferentemente tomografía de abdomen, seguida por la aspiración guiada si se detecta un área sospechosa. La ventaja principal de esta metodología es que incluye los sitios anatómicos más comunes de infección y puede ser realizada en forma rápida. Un método alternativo es la evaluación centellográfica de cuerpo entero con Ga⁶⁷ o con glóbulos blancos marcados con I¹¹¹. Si es positivo, este examen debe ser seguido por un método imagenológico que permita caracterizar mejor la anormalidad.

No existe un consenso global sobre la secuencia apropiada de exámenes en esta población particularmente difícil. En los pacientes graves en terapia intensiva, nuestra recomendación es empezar con una técnica imagenológica concreta, en particular la tomografía, y si es negativa, seguir con un centellograma (Fig. 13 a 19). En pacientes menos críticos, o con fiebre de origen desconocido, se puede realizar un estudio con radionucleótidos como test inicial. Si el proceso es agudo, con menos de tres semanas de evolución, el centellograma con glóbulos blancos marcados es el preferido. En caso de fiebre de larga duración, se aconseja el empleo de Ga⁶⁷.



Fig. 13.- Ecografía abdominal.
absceso subfrénico polimicrobiano.



Fig. 14.- Ecografía pelviana.
Absceso uterino poscesáreo.



Fig. 15.- TAC de abdomen. Absceso hepático.

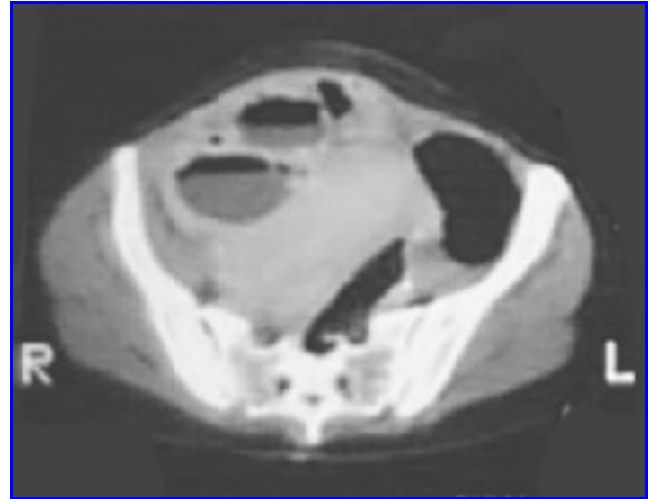


Fig. 16.- TAC de pelvis. Absceso periuterino.

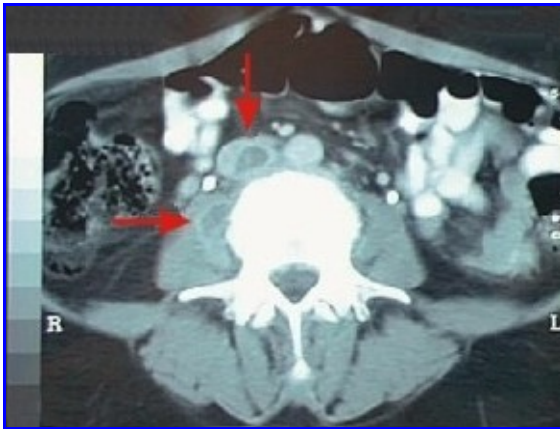


Fig. 17.- Absceso estafilocócico del psoas derecho con trombo en venacava inferior y embolismo pulmonar séptico.

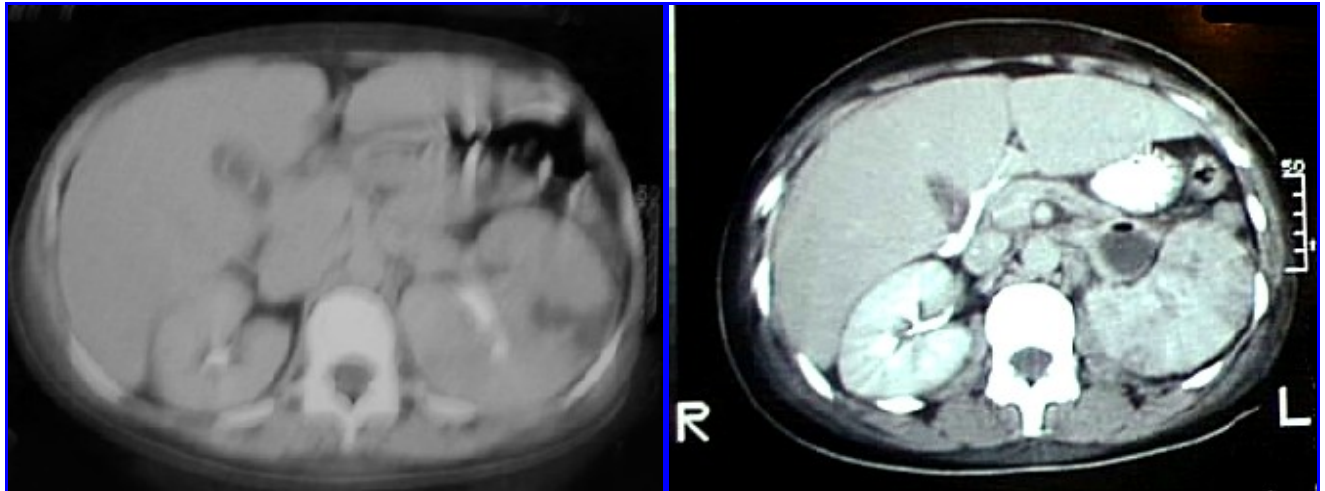


Fig. 18.- Pielonefritis enfisematosa (observe el gas en el ureter dilatado); secundaria a litotricia extracorporea en paciente diabética. Germen aislado: *E. coli*. Requirió nefrectomía.

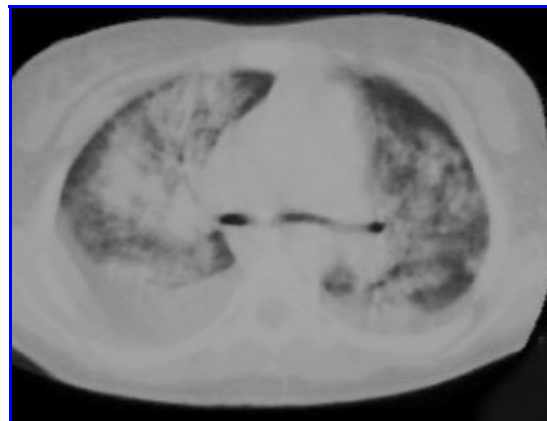
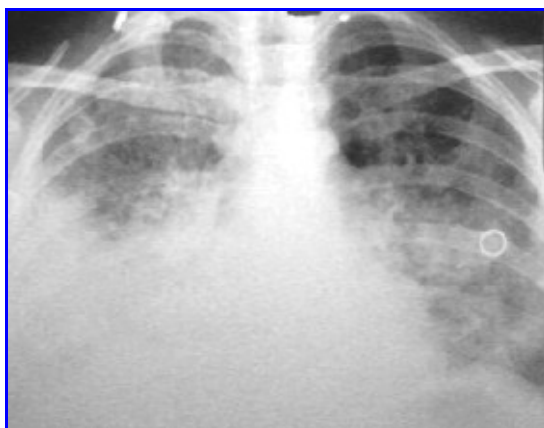


Fig. 19.- Síndrome de dificultad respiratoria aguda en paciente portadora de pielonefritis con abscesos renales. Requirió nefrectomía izquierda.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Nada contribuye más a realizar el diagnóstico de sepsis sistémica y shock séptico que la sospecha de que un paciente está séptico, y la toma de muestras para exámenes bacteriológicos en el

momento apropiado. Un hecho fundamental a tener en cuenta es que en el paciente con sospecha de shock séptico, existen múltiples causas concurrentes del shock (Tabla 8), lo que puede confundir en primera instancia el diagnóstico definitivo de la enfermedad.

Tabla 8.- Distintos elementos contribuyentes al desarrollo de shock en el shock séptico.

- Hipovolemia (disminución del lleno cardíaco)
 - Pérdida capilar (hipovolemia absoluta)
 - Venodilatación (hipovolemia relativa)
- Cardiogénico
 - Disminución de la contractilidad
- Obstrutivo
 - Aumento de la resistencia vascular pulmonar
- Distributivo (hipoperfusión a pesar de un VMC normal o elevado)
 - Macrovascular
 - Disminución del flujo sanguíneo esplácnico
 - Microvascular
 - Shunteo
- Citotóxico
 - Incapacidad celular de utilización de oxígeno, a pesar de un adecuado aporte

De todas las manifestaciones clínicas que se han imputado al shock séptico, muy pocas o ninguna son patognomónicas. El paciente con fiebre, cambios en el estado mental, taquicardia, taquipnea e hipotensión puede tener una serie de enfermedades de naturaleza no infecciosa (Tabla 9).

La diferencia entre estas entidades es imprescindible, ya que la terapéutica correcta debe ser iniciada lo más precozmente posible. A menudo es necesario instaurar un tratamiento común para el paciente en shock, utilizando una pronta metodología diagnóstica que permita realizar una aproximación al proceso causal para instaurar la terapéutica definitiva.

Tabla 9.- Diagnóstico diferencial del shock séptico.

- | | |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| Emergencias cardiovasculares | Trastornos endocrino-metabólicos |
| Infarto de miocardio | Insuficiencia suprarrenal aguda |
| Tromboembolismo pulmonar | Feocromocitoma |
| Taponamiento cardíaco | <i>Delirium tremens</i> |
| Aneurisma de aorta complicado | Intoxicaciones |
| Shock hipovolémico | Metales pesados |
| Hemorragia aguda | Metildopa |
| Pancreatitis aguda | Varios |
| Gran quemado | Reacción aguda por pirógenos |
| Shock anafiláctico | Hemólisis intravascular |
| Injuria térmica | Coagulación intravascular diseminada |
| Hipotermia | Embolismo graso |
| Hipertermia | |

INDICADORES PRONÓSTICOS

Kreger y McCabe establecieron hace años una serie de indicadores pronósticos en los pacientes con sepsis. La primer gran clasificación que realizaron fue en pacientes con enfermedad de base rápidamente fatal, fatal en última instancia y no fatal. Los hallazgos que se asociaron con un aumento de la mortalidad en cada una de las categorías precedentes incluyeron tratamiento previo con antibióticos, tratamiento con quimioterapia o corticoides, azoemia, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes o infección nosocomial. Como se puede constatar, la mayoría de estos factores deterioran las defensas inmunológicas del huésped y se puede postular que influyen la mortalidad por este mecanismo.

El mejor indicador pronóstico clínico de mala evolución en la sepsis es la presencia de shock. En el estudio de McCabe, la presencia de shock se asoció con una mortalidad del 47%, en contraste con una mortalidad del 7% en los pacientes que no presentaron shock. En un estudio multicéntrico francés presentado en la reunión ICCAC 1994, sobre 450 casos de bacteriemia por gérmenes Gram negativos, la presencia de shock constituyó el mayor predictor aislado de mala evolución.

La elevación persistente de los niveles de lactato se ha demostrado como un mejor marcador que las variables de transporte de oxígeno (DO_2 , VO_2 , EO_2) para establecer la incidencia de mortalidad. En los pacientes sépticos, sólo los sobrevivientes presentan una disminución significativa en los niveles de lactato en el curso de la enfermedad. En contraste, los que no sobreviven tienen una concentración de lactato elevada tanto en el inicio como en las fases finales del shock.

Knaus y colaboradores proponen que la manera más correcta para determinar el pronóstico de un paciente séptico es el empleo de un modelo de riesgo que incluya la severidad del deterioro fisiológico, evaluado por un método tal como el APACHE, la etiología del padecimiento, el estado de salud crónica del paciente, y el momento durante la hospitalización en que se produce la sepsis.

Marshall y colaboradores, por su parte, han establecido que la gravedad de la disfunción orgánica múltiple depende no solamente del número de órganos o sistemas que fallan, sino también del grado de disfunción dentro de un determinado órgano. En tal sentido, describieron un sistema para caracterizar las alteraciones orgánicas como un Escore de disfunción orgánica. En el estudio de los autores sobre 692 pacientes admitidos a una Unidad de Terapia Intensiva quirúrgica, se comprobó una relación directa entre el valor de falla y la mortalidad en UTI. En Europa, por su parte, se ha impuesto en los últimos años con el mismo fin el Escore SOFA.

La aplicación de un Escore como los precedentes a través del tiempo permite establecer la evolución de los pacientes, la mortalidad en función del tiempo y la presencia de factores adversos sobre el pronóstico. Se debe tener presente, sin embargo, que los sistemas de Escore descriptos hasta el momento no son útiles para predecir la mortalidad en pacientes individuales.

Maynard, Bihari y colaboradores, por su parte, constataron que la medida del pHi en las primeras 24 horas luego de la admisión a la Unidad era altamente predictiva de la evolución. El pHi gástrico fue significativamente más alto en los sobrevivientes en todo momento, y en el grupo con

un pHi bajo en la admisión, se observó un aumento en la sobrevida en aquéllos que podían elevarlo en las primeras 24 horas. El pHi a las 24 horas fue un mejor predictor de la evolución que el pHi en la admisión, debido a que distingue aquellos pacientes que responden bien a la resucitación de aquéllos que no responden.

Se ha comprobado que los niveles de proteína C se correlacionan con las variables evolutivas mayores en la sepsis severa, es decir mortalidad, presencia de shock, estadía en UTI y dependencia de ARM. Estos hallazgos sugieren que los niveles de proteína C pueden ser utilizados como marcadores pronósticos, y que agentes tales como la proteína C activada podrían revertir el déficit adquirido de proteína C en pacientes con sepsis y mejorar el pronóstico.

Casey y colaboradores, utilizando un Escore basado en las concentraciones plasmáticas de las citoquinas TNF α , IL-1, IL-6 y de endotoxina calcularon un score lipopolisacárido-citoquinas en un grupo de pacientes sépticos. Observaron una clara relación entre la mortalidad y el aumento en el Escore. En los valores más altos (16), la mortalidad se acercó al 100%, mientras que en el rango bajo (0 a 2) la mortalidad fue de menos del 20%. Este análisis demostró una relación entre la severidad de la respuesta inflamatoria sistémica, evaluada por la concentración plasmática de mediadores inflamatorios, y la mortalidad. La existencia de una asociación entre el Escore de citoquinas-LPS y la mortalidad no prueba una relación de causa y efecto.

Pinsky y colaboradores, por su parte, han establecido que la persistencia de los niveles elevados de TNF α y de IL-6, más que el nivel pico de citoquinas, es predictor de una mala evolución en los pacientes con shock. La disminución de los niveles de TNF α se asocia con una evolución favorable, mientras que la persistencia de niveles elevados en pacientes que secundariamente desarrollan disfunción orgánica múltiple es de mal pronóstico. En una línea completamente opuesta, Volk y colaboradores han comprobado que la mortalidad se relacionó con el número de monocitos desactivados, evaluados a través del marcador HLA-DR. Oberhoffer y colaboradores, y Schroder y colaboradores, por su parte, han comprobado que la procalcitonina sería el marcador mejor y más precoz para establecer la evolución de los pacientes sépticos.

Un estudio reciente de Martin y colaboradores utilizando métodos estadísticos complejos (método logístico de función de riesgo y modelo de riesgo proporcional de Cox) sugirió que la muerte temprana luego del comienzo de la sepsis es predecible por la severidad de la enfermedad preexistente, según la escala de McCabe-Jackson, las complicaciones agudas de la sepsis (leucopenia, ARDS, CID, e insuficiencia renal aguda), y el tratamiento efectivo (guiado por datos de cultivos de sangre positivos); mientras que la mortalidad a 30 días luego del evento séptico inicial está determinada primariamente por las secuelas de las fallas orgánicas.

Opal y Cross (1999) han establecido una interesante clasificación de los factores pronósticos en la sepsis, según que los mismos preexistan al desarrollo del cuadro séptico, o se desarrollen a partir del mismo (Tabla 10).

Tabla 10.- Determinantes de la evolución en los pacientes sépticos en adición a la sepsis por sí misma.

Previos al inicio de la sepsis	Ulteriores al inicio de la sepsis
Severidad de la enfermedad de base	Escore de lesión fisiológico agudo (APACHE)
Comorbilidades	Terapia antibiótica adecuada
Una o más fallas orgánicas	Drenaje quirúrgico adecuado: control del foco
Respuesta genética y fisiológica al estímulo inflamatorio	Desarrollo de nuevas disfunciones orgánicas
Escore de injuria fisiológico agudo (APACHE, SAPS, etc.)	Adecuación del soporte nutricional
Duración de la estadía en el hospital o en UTI	Ventilación prolongada
Competencia inmune y estado nutricional	Hipotermia
Tipo y localización del microorganismo infectante	Hipotensión prolongada

MORTALIDAD

Tomando en cuenta la incidencia del shock en la sepsis severa a partir de los últimos estudios realizados, se prevé una mortalidad anual de 435.000 pacientes en EE.UU. En la Figura 20 se muestra la mejoría en la mortalidad del shock séptico a través del tiempo.

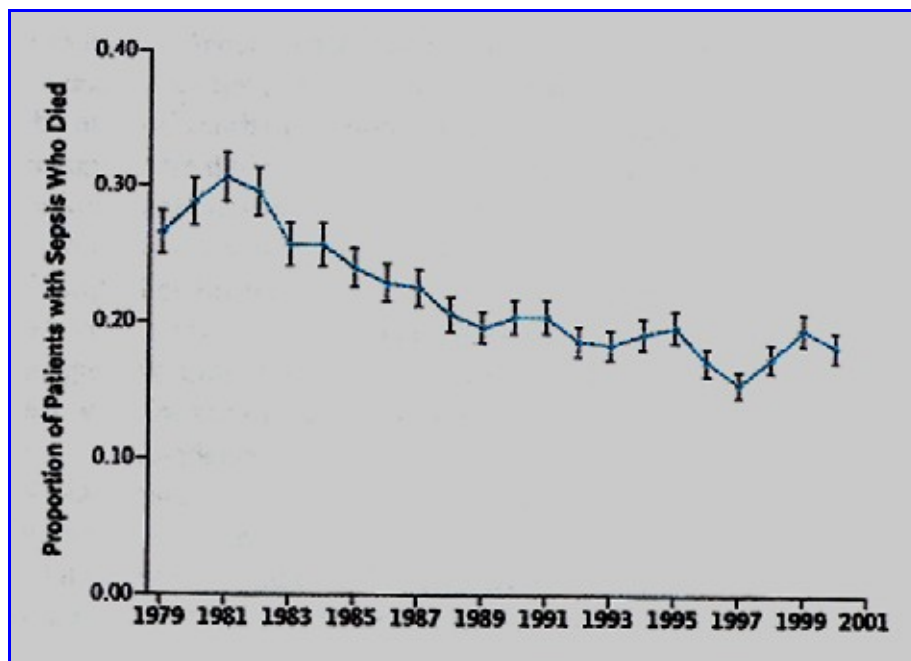


Fig. 20.- Incidencia de mortalidad total intrahospitalaria en pacientes hospitalizados por sepsis (1979-2000). Tomado de Martin G. y col (2003)

Es difícil evaluar la evolución de la sepsis y del shock séptico. Los ensayos clínicos más recientes han informado una incidencia de mortalidad entre el 30 y el 40%. Sin embargo, estos estudios generalmente excluyen a los pacientes que van a morir dentro de los 28 días, y puede ser que por ello se analice una población menos grave que la población total. Parrillo sugiere una mortalidad para el shock séptico en EE.UU. variable entre el 20 y el 80%, dependiendo de la severidad de la sepsis y de la patología de base. Alberti y col. comprobaron que la mortalidad hospitalaria en su grupo de estudio oscilaba desde el 25% en pacientes con infecciones no complicadas o sepsis al 40% en pacientes con sepsis severa y al 60% en pacientes con shock séptico, confirmando el significado pronóstico de la gradación de la severidad de la sepsis. En Brasil, por su parte, Salomao y colaboradores ha informado una mortalidad del 33,4% en pacientes con bacteriemia, estando relacionado el pronóstico fatal con la edad mayor de 40 años, la presencia de una enfermedad de base severa, la adquisición nosocomial, y la fuente respiratoria como origen de la sepsis.

En el recientemente concluido estudio PROWESS (Bernard y col.) la incidencia de mortalidad fue del 30,8% para el grupo placebo y del 24,7% para el grupo tratado con drotrecogin alfa (proteína C recombinante).

TRATAMIENTO

Cerra ha propuesto como concepto que la sepsis debe ser abordada desde el punto de vista terapéutico cubriendo tres frentes: el activador, los mediadores y el huésped.

El principio primario del control del activador es la supresión de la fuente de microorganismos y la prevención de la aparición de nuevas fuentes. Frecuentemente es necesaria una cirugía precoz y agresiva, asociada a una adecuada cobertura antibiótica.

El sistema de mediadores que actúa durante la sepsis es muy complejo, como ya se analizó en el apartado de fisiopatología. La forma primaria de controlar la actividad de los mediadores es erradicando la fuente de infección. El empleo de fármacos antimedidores se encuentra en la actualidad en plena etapa de investigación.

El soporte del huésped es vital. El objetivo primario es restaurar y mantener un adecuado aporte de oxígeno a los tejidos. El principio básico es obtener una PaO₂ que permita la saturación del 95% de la hemoglobina, un nivel adecuado de hemoglobina y un volumen minuto cardiaco capaz de satisfacer los requerimientos periféricos. Una vez que se han logrado los objetivos precedentes, es necesario mejorar la eficacia tisular, o sea la disponibilidad de oxígeno y la posibilidad de su empleo en los distintos territorios regionales.

Por último, a partir de los estudios de la respuesta metabólica, se ha hecho evidente que los distintos mediadores cambian los requerimientos de substratos en los pacientes sépticos. Un objetivo terapéutico es lograr un balance nutricional efectivo sin producir efectos indeseables.

Se analizarán a continuación algunos aspectos seleccionados de los distintos elementos terapéuticos de que se dispone en el tratamiento del shock séptico.

Obtención de una adecuada disponibilidad de oxígeno

Como ya se adelantó, un aspecto trascendente del tratamiento de la sepsis sistémica es el aporte de una adecuada cantidad de oxígeno a los distintos lechos tisulares.

En este contexto, se han enfrentado dos posiciones: una, propuesta originalmente por Shoemaker, basada en estudios en pacientes con gran cirugía, que propone una terapéutica destinada a obtener niveles supranormales de DO_2 , a saber: un $IC > 4,5$ l/min.m², una $DO_2 > 600$ ml/min.m² y un $VO_2 > 170$ ml/min.m², a través del empleo de reemplazo de volemia y de sustancias inotrópicas y vasopresores en las dosis necesarias para cumplimentar dichos objetivos. Sin embargo, a partir de múltiples estudios experimentales y clínicos se concluyó que no existen datos suficientes para sostener el argumento de una deuda global de oxígeno en el paciente séptico, y que por lo tanto el aumento de la DO_2 por cualquier método pueda mejorar el consumo de oxígeno tisular.

La otra propuesta, basada en los trabajos de M.H.Weil, propone la obtención de una DO_2 adecuada para evitar las manifestaciones de la hipoxia tisular, evidenciada por un lactato sérico $> 1,5$ mMol/l, una $SvO_2 < 75\%$ o un $VO_2 < 110$ ml/min.m². En ausencia de estos signos de hipoperfusión, el intento de sobrepasar los niveles fisiológicos de DO_2 mediante el aporte masivo de fluidos o de drogas vasoactivas puede conducir a una falla cardíaca o al desarrollo de un SDRA.

Otros estudios, por fin, han propuesto utilizar como punto óptimo de la resucitación la obtención de una adecuada perfusión de los lechos regionales, en particular mediante la evaluación de la perfusión esplácnica a través de la determinación del pHi gástrico por tonometría. En este sentido, los pacientes con un pHi normal no requieren de un esfuerzo para elevar la DO_2 global, mientras que los pacientes con pHi bajo deben ser sometidos a un adecuado control hemodinámico a los fines de poder utilizar una terapéutica máxima destinada a revertir la situación de isquemia regional. Se debe tener en cuenta que diferentes agentes vasoactivos pueden tener efectos divergentes sobre el pHi . Este es un área de controversias en el cual se están realizando investigaciones tendientes a lograr la mejor combinación terapéutica.

Reemplazo de volemia. Como ya se adelantó, el objetivo terapéutico del shock es restablecer una adecuada DO_2 a los tejidos con el fin de normalizar el disturbio metabólico regional y por ende la función orgánica. La fase inicial del shock séptico experimental y clínico se presenta como un síndrome de bajo volumen minuto con bajas presiones de lleno, y sólo evoluciona al estado hiperdinámico después de la repleción de volumen. En más del 50% de los pacientes sépticos que inicialmente se presentan con hipotensión, el aporte exclusivo de fluidos revierte la hipotensión y restaura la estabilidad hemodinámica.

En 1997 se realizó en Indonesia una Reunión de Consenso destinada a establecer las pautas de resucitación para los pacientes en shock séptico. En 1999, por su parte, una Task Force of the American College of Critical Care Medicine, propuso parámetros prácticos para el soporte hemodinámico de los pacientes adultos con sepsis. Las últimas recomendaciones para el soporte hemodinámico de los pacientes sépticos corresponden a Dellinger R., Carlet J., Masur H, for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee, y a Hollenberg S., Ahrens T., Annane D. y col., e incluyen:

Recomendación 1. La infusión de fluidos debe ser el paso inicial en el soporte hemodinámico de los pacientes con shock séptico. La generación de un estado hiperdinámico es

dependiente de la repleción con fluidos.

Recomendación 2. La resucitación inicial con fluidos debe ser titulada con *end points* clínicos. Se pueden utilizar para la resucitación con fluidos soluciones cristaloides isotónicas o soluciones coloides iso-oncóticas. Las mismas son igualmente efectivas cuando se utilizan los mismos *end points* hemodinámicos. Sin embargo, si se requieren altas presiones de lleno para optimizar la función cardíaca en pacientes con disfunción ventricular, los coloides pueden ser más adecuados para evitar el eflujo de fluidos al espacio extravascular.

Recomendación 3. Se debe considerar el monitoreo hemodinámico invasivo en aquellos pacientes que no responden rápidamente a los esfuerzos iniciales de resucitación. El edema pulmonar puede ser una complicación de la resucitación con fluidos y hace necesario el monitoreo de la oxigenación arterial. La infusión de fluidos debe ser titulada a un nivel de presión de lleno que se asocie con el mayor aumento en el volumen minuto cardíaco y en el volumen de eyección. Para la mayoría de los pacientes, este nivel corresponde a una presión de oclusión en arteria pulmonar en el rango de 12 a 15 mmHg. Los aumentos por encima de estos valores habitualmente no incrementan significativamente el volumen minuto cardíaco, pero aumentan el riesgo de edema pulmonar. En pacientes ventilados mecánicamente, es recomendable una presión discretamente mayor para contrarrestar el aumento de la presión intratorácica.

Recomendación 4. La concentración de hemoglobina debe ser mantenida entre 8 y 10 g/dl. En pacientes con bajo volumen minuto cardíaco, desaturación en sangre venosa, acidosis láctica, pH bajo, o enfermedad coronaria, puede ser aconsejable mantener niveles más elevados de hemoglobina.

Basado en la experiencia clínica, las recomendaciones razonables para la reanimación con fluidos incluyen la administración inicial de 1.000 ml de cristaloides o 500 ml de coloides, en 20-30 minutos. La terapéutica subsecuente debe ser guiada por la respuesta clínica o por las presiones de lleno ventriculares, cuando las mismas están disponibles, y la evaluación de la oxigenación. Se debe administrar suficiente cantidad de líquido como para lograr una presión arterial sistólica de al menos 90 mm Hg y evidencia clínica de mejoría de la perfusión orgánica.

Las soluciones cristaloides utilizadas habitualmente para resucitación son el cloruro de sodio al 0,9% y la solución de Ringer lactato. El volumen de distribución de estas soluciones es el compartimento extracelular. En condiciones ideales, aproximadamente el 25% de la cantidad infundida permanece en el espacio intravascular, mientras que el resto se distribuye en el espacio extracelular. Clínicamente, se puede esperar una expansión del volumen intravascular de 100 a 200 ml luego de la infusión de un litro de cristaloides isotónicos. La resucitación del shock séptico en general requiere un volumen de cristaloides de 6 a 10 litros o de coloides de 2 a 4 litros durante las primeras 24 horas, lo cual se asocia con una significativa hemodilución de las proteínas plasmáticas y una disminución de la presión coloidosmótica.

Cuando se emplean soluciones coloidales, albúmina o almidones, se puede esperar una expansión del espacio intravascular de 700 ml por cada litro administrado, con una persistencia de dicha expansión durante 24 horas. Las moléculas de almidón también afectan la activación de las células endoteliales, reduciendo la liberación de moléculas solubles de adhesión, lo cual podría ser

favorable en el contexto del shock séptico.

Las soluciones salinas hipertónicas tienen un contenido de sodio variable entre 400 y 2.400 mOsm/L. Las soluciones hipertónicas tienen ventajas fisiológicas potenciales, incluyendo una mejoría en la contractilidad cardíaca y vasodilatación precapilar. El riesgo primario cuando se utilizan estos fluidos es la inducción de un estado hiperosmolar debido a la carga de sodio. La experiencia con soluciones hipertónicas en el shock séptico es limitada.

Las mayores complicaciones de la resucitación con fluidos son el edema pulmonar y sistémico. Estas complicaciones están relacionadas con tres factores principales: a) el aumento en las presiones hidrostáticas; b) la disminución en la presión coloidosmótica; y c) el aumento en la permeabilidad microvascular asociado con el shock séptico. La controversia relativa a la resucitación con coloides o con cristaloides está centrada alrededor de la importancia de mantener la presión coloidosmótica plasmática. Los grandes volúmenes de resucitación con cristaloides producen una disminución de la presión coloidosmótica del plasma, mientras que la infusión de coloides no la modifica. Los datos clínicos sugieren, sin embargo, que cuando se mantienen bajas presiones de llenado, no existe una diferencia significativa en el desarrollo de edema pulmonar con cristaloides o coloides. No obstante, cuando se requieren altas presiones de llenado para optimizar la performance cardíaca en los pacientes con disfunción ventricular, los coloides podrían limitar el pasaje de fluidos al espacio extravascular.

El estudio recientemente completado *Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE)* randomizó 6.997 pacientes críticos para resucitación con albúmina o solución salina. No se demostró diferencia en la mortalidad a 28 días entre estas soluciones (20,9% con albúmina vs. 21,1% con solución salina).

Administración de productos de la sangre. Las recomendaciones de la Reunión de Consenso incluyen la consideración para transfundir glóbulos rojos cuando la concentración de hemoglobina es menor de 8,0 g/dl, manteniendo valores entre 8,0 y 10,0 g/dl. En ocasiones puede ser recomendable mantener concentraciones de hemoglobina por encima de 10,0 g/dl, pero ello debe estar guiado por la evaluación clínica, el monitoreo del volumen minuto cardíaco, la saturación venosa de oxígeno y la concentración de lactato arterial.

Los factores que podrían indicar una mala tolerancia de los pacientes a la anemia y la posible necesidad de transfusiones de glóbulos rojos incluyen la disminución de la performance cardíaca, la taquicardia excesiva, la preexistencia de enfermedad coronaria, la presencia de hipoxemia arterial severa, la disminución de la SvO₂ y la persistencia de la hiperlactacidemia o de un pHi bajo.

No es recomendable el empleo rutinario de plasma fresco congelado en ausencia de sangrado o de procedimientos invasivos planificados. El plasma fresco está indicado para corregir una coagulopatía debida a una deficiencia documentada de factores de coagulación en presencia de sangrado activo o antes de un procedimiento quirúrgico o invasivo.

En pacientes con sepsis severa, se deben administrar plaquetas cuando el recuento plaquetario es $\leq 5.000/\text{mm}^3$, independientemente de la presencia de sangrado evidente. La transfusión de plaquetas debe ser considerada cuando el recuento es entre 5.000 y 30.000/mm³ y

existe un riesgo significativo de sangrado. Se requieren recuentos plaquetarios mayores cuando se planea una cirugía o procedimientos invasivos.

Empleo de drogas vasoactivas. Como ya fue descrito, el shock séptico se caracteriza desde el punto de vista hemodinámico por la presencia de un defecto de la distribución de la circulación, con una disminución de la presión arterial y de la resistencia vascular sistémica. La severidad de la vasodilatación periférica se relaciona en forma directa con la gravedad del proceso séptico. También se constata una depresión miocárdica en los modelos experimentales de shock séptico, aun en el período precoz. En definitiva, en la sepsis severa existe una interacción patogénica entre las alteraciones miocárdica y periféricas.

Es fundamental enfatizar que la terapéutica con reemplazo de fluidos continúa siendo la base del tratamiento del shock séptico. La terapéutica con sustancias vasoactivas sólo se debe instituir cuando se ha logrado un máximo de repleción del lecho vascular, evidenciado por una presión capilar pulmonar de alrededor de 15 mm Hg. La terapéutica con vasopresores puede ser necesaria en forma transitoria, aún antes de obtener niveles adecuados de presiones de lleno cardiaco, a fin de mantener la perfusión tisular en presencia de hipotensión severa. Se estima que más de la mitad de los pacientes con shock séptico requerirán el empleo de drogas vasoactivas. La presión arterial es el *end point* de la terapéutica vasopresora, y la restauración de una adecuada presión es el criterio de efectividad. Los estudios en animales sugieren que por debajo de una presión arterial media de 60 mm Hg, la autorregulación en los sistemas vasculares coronario, renal y del sistema nervioso central está comprometida. Cuando la autorregulación se pierde, el flujo sanguíneo se hace dependiente en forma lineal de la presión. Por lo tanto, es necesario el mantenimiento de una presión arterial media por encima de 60 mm Hg para mantener y optimizar el flujo. En pacientes con hipertensión arterial o enfermedad aterosclerótica, la curva de autorregulación puede estar desviada a la derecha, requiriendo presiones mayores para mantener la perfusión orgánica. Es importante suplementar los *end points* tales como la presión arterial con la evaluación de la perfusión regional y global por métodos clínicos como los ya citados (estado mental, diuresis, perfusión cutánea).

Las recomendaciones de la Reunión de Consenso incluyen el empleo inicial de drogas con efectos inotrópicos y vasopresores combinados: noradrenalina o dopamina.

La dopamina posee varios efectos farmacológicos dependiendo de la dosis. A dosis de menos de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, la droga estimula los receptores dopaminérgicos DA₁ y DA₂ en los lechos renal, mesentérico y coronario, produciendo vasodilatación. La infusión de dosis bajas de dopamina produce un aumento en la filtración glomerular, en el flujo sanguíneo renal y en la excreción de sodio. A dosis de 5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, predominan los efectos β_1 adrenérgicos, produciendo un aumento de la contractilidad y de la frecuencia cardíacas. La dopamina produce la liberación de norepinefrina de las terminales nerviosas, lo cual también contribuye a sus efectos sobre el corazón. Con dosis por encima de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, predomina el efecto α adrenérgico, produciendo vasoconstricción y aumento en la presión arterial. Existe mucha superposición entre estos efectos, sobre todo en los pacientes críticos.

Puesto que la presión arterial media aumenta primariamente como resultado del aumento del índice cardiaco, la dopamina puede ser particularmente útil en pacientes que están hipotensos

con compromiso de la función cardiaca o de la reserva cardiaca. El efecto desfavorable mayor de la dopamina es la taquicardia y la arritmogénesis, ambos más prominentes que con otros agentes vasopresores. Otros efectos colaterales incluyen aumento de la presión de oclusión en la arteria pulmonar, aumento del shunt pulmonar, y la posibilidad de disminuir la liberación de prolactina y la consecuente inmunosupresión. Los efectos de la dopamina sobre el aporte de oxígeno a nivel celular en el intestino continúan siendo incompletamente definidos.

La norepinefrina es un potente agonista α -adrenérgico con efecto agonista β escaso. La norepinefrina habitualmente produce un aumento clínicamente significativo de la presión arterial media atribuible a sus efectos vasoconstrictores, con escaso cambio en la frecuencia cardiaca o en el volumen minuto cardiaco, produciendo un aumento de la resistencia vascular sistémica. La combinación de norepinefrina con dobutamina es recomendable en pacientes sépticos. En un estudio, la adición de norepinefrina en pacientes con shock séptico que no respondían a la dobutamina aumentó significativamente la presión arterial media y el índice cardiaco. En pacientes adecuadamente resucitados con fluidos, la norepinefrina puede optimizar el flujo sanguíneo renal y la resistencia vascular renal, produciendo un aumento del volumen minuto urinario, el clearance de creatinina y el clearance osmolar. Las dosis reportadas varían entre 0,01 y 3,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. En algunos pacientes con shock séptico, posiblemente debido a una subregulación de los receptores α , se requieren dosis mayores. La norepinefrina parece ser más efectiva que la dopamina para revertir la hipotensión en los pacientes con shock séptico. En el estudio de Martin y col., la administración de dopamina (10-25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.) en pacientes con shock séptico fue efectiva en sólo el 31% de los casos, mientras que la norepinefrina (0,5 a 1,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.) resultó efectiva en el 93% de los pacientes.

En pacientes que no responden a la expansión de volumen y a otras catecolaminas, la epinefrina puede aumentar la presión arterial media por aumento del índice cardiaco y del volumen de eyección, con menor incremento de la resistencia periférica. La droga, sin embargo, produce una disminución del flujo sanguíneo esplácnico, aumento del lactato, aumento del gap PCO_2 , una significativa reducción en el flujo sanguíneo renal y una disminución del pHi , por lo que su empleo debe quedar limitado a pacientes que no responden a otras terapéuticas destinadas a aumentar o mantener la presión arterial.

La fenilefrina es un agonista selectivo α_1 adrenérgico, que se utiliza en infusión intravenosa rápida para tratar la taquicardia supraventricular, causando una estimulación vagal refleja del corazón, con un rápido aumento de la presión arterial. La droga puede ser una buena elección cuando las taquiarritmias limitan la terapéutica con otros vasopresores.

En caso de ser necesario el empleo de un agente con efecto inotrópico positivo, la droga de elección es la dobutamina. Es necesaria la adición de norepinefrina o de dopamina a la dobutamina para mantener la presión arterial y también para mejorar la performance cardiaca y la perfusión regional.

En circunstancias normales, la vasopresina desempeña un rol mayor en la regulación del balance hídrico por sus efectos antidiuréticos. En el shock séptico y hemorrágico, la vasopresina también participa de la regulación de la presión arterial. En respuesta a la hipotensión, la secreción de vasopresina por la hipófisis aumenta marcadamente, contribuyendo a mantener la presión de

perfusión, pero a medida que progresa el shock, la concentración de vasopresina disminuye a niveles que son apropiados para lograr efectos osmóticos, pero muy bajos para el grado de hipotensión. Es habitual un nivel bajo de vasopresina en el shock séptico, debido a la depleción de los depósitos en la neurohipófisis, y por lo tanto, la corrección de la deficiencia de vasopresina corregiría la hipotensión en el shock con vasodilatación.

Existen pocos estudios que hagan referencia el empleo de vasopresina en el shock séptico, y los datos sobre los efectos de la misma sobre los flujos regionales son muy escasos. La vasopresina induce un aumento en la presión arterial media y una disminución en el índice cardíaco debido a su efecto cronotrópico negativo. Se ha comprobado que la infusión de vasopresina o su derivado terlipresina pueden disminuir la perfusión esplácnica o redistribuir el flujo sanguíneo a partir de la mucosa intestinal. Un estudio randomizado en diez pacientes con shock séptico demostró que la vasopresina (0,04 U/min.) es efectiva para corregir la hipotensión, pudiendo suprimirse otras drogas vasoactivas. Lo mismo fue comprobado por Patel y col. en un estudio randomizado en 24 pacientes. En el estudio más amplio presentado hasta la fecha, Lucker y col., evaluaron 316 pacientes con shock con vasodilatación avanzado, comprobando que la administración suplementaria de vasopresina mejora la función circulatoria, pero se comprueba un aumento de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina, y una disminución del recuento de plaquetas. La evidencia de la efectividad, y sobre todo, la seguridad del tratamiento con vasopresina en el shock séptico es muy limitada, por lo que este tratamiento debe considerarse como experimental en los pacientes resistentes al empleo de catecolaminas. La dosis más recomendada de vasopresina en la literatura es de 0,01 a 0,04 U/min. La terlipresina, por su parte, se ha utilizado en bolos de 1 a 2 mg, comprobándose una duración de efectos de hasta cinco horas.

Recientemente, Morelli y col. evaluaron los efectos del levosimendan en 28 pacientes con disfunción ventricular izquierda persistente relacionada con shock séptico luego de tratamiento convencional incluyendo dobutamina a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. El levosimendan es un sensibilizador de los canales de calcio, que en este estudio produjo un aumento del índice cardíaco, una disminución del volumen de fin de diástole ventricular izquierdo y un aumento de la fracción de eyección ventricular izquierda, asociada con un aumento del flujo en la mucosa gástrica, en el clearance de creatinina, en el volumen minuto urinario y una disminución en la concentración de lactato. El levosimendan podría tener aplicación potencial en pacientes con insuficiencia cardíaca severa de origen séptico que no responden a la terapéutica convencional.

El efecto de las drogas vasoactivas debe ser monitorizado por evaluaciones clínicas frecuentes y la determinación de gases en sangre arterial y concentraciones de lactato. El *end point* de la terapéutica vasopresora es la presión arterial, y la restauración de una presión adecuada es el criterio de efectividad. Se puede obtener información adicional por la medida del volumen minuto cardíaco y la saturación venosa de oxígeno, cuando se dispone de las mismas. Si bien no hay evidencia concluyente sobre la posibilidad de que el empleo del catéter de arteria pulmonar mejore la evolución de los pacientes con shock séptico, el mismo puede guiar el manejo de los mismos y la corrección de las anomalías hemodinámicas en forma más rápida y efectiva.

Dellinger R., Carlet J., Masur H, for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee, propusieron las siguientes recomendaciones para el empleo de agentes vasopresores e inotrópicos:

Recomendación 1. La dopamina es el agente de primera línea para aumentar la presión arterial en los pacientes con signos clínicos de shock e hipotensión que no responden inicialmente al reemplazo agresivo con fluidos. La cateterización de la arteria pulmonar es útil para guiar la terapéutica.

Recomendación 2. La dopamina y la norepinefrina son efectivas para aumentar la presión arterial. Antes de su empleo, es imperativo asegurar que los pacientes están adecuadamente resucitados con fluidos.

Recomendación 3. La epinefrina puede ser considerada para el tratamiento de la hipotensión refractaria, aunque los efectos adversos son comunes.

Recomendación 4. No es recomendable el empleo rutinario de bajas dosis de dopamina para mantener la función renal, pero dichas dosis bajas pueden aumentar el flujo sanguíneo renal en algunos pacientes cuando se adiciona a la norepinefrina.

Recomendación 5. La dobutamina es la primera elección en pacientes con bajo índice cardiaco ($<2,5$ L/min/m²) luego de la resucitación con fluidos y en presencia de una presión arterial adecuada. La dobutamina puede causar hipotensión y/o taquicardia en algunos pacientes, en particular en aquéllos con bajas presiones de lleno.

Pueden ser utilizadas otras combinaciones de drogas, pero teniendo en cuenta que se asocian con distintos efectos colaterales, en particular la disminución de la perfusión en lechos regionales. Con respecto a la eficacia particular de los distintos vasopresores en el shock, una reciente revisión de la Cochrane Library (Mullner M. y col.) concluye: “La evidencia corriente disponible no permite conclusiones para la práctica clínica. Los resultados obtenidos no permiten determinar si un vasopresor particular es superior a otro en el tratamiento del shock”.

Early-goal directed therapy. Recientemente, Rivers y colaboradores han demostrado que una terapéutica precoz destinada a lograr una alta disponibilidad de oxígeno en los pacientes con sepsis y shock séptico se asocia con una mejoría significativa en la sobrevida. El trabajo se realizó en unidades de emergencia, en las cuales se tomó como punto de resucitación adecuada el lograr en las primeras seis horas de asistencia del paciente una presión venosa central entre 8 y 12 mm Hg, una presión arterial media mayor de 65 mm Hg, un volumen minuto urinario mayor de 0,5 ml/kg/h, y como carácter diferencial con el grupo control, una saturación venosa en la vena cava superior (SvcO₂) obtenido a través de un catéter de presión venosa central mayor de 70%. Para ello, se administran cristaloides, y en caso de no lograr los resultados propuestos, se transfunde sangre hasta obtener un hematocrito $\geq 30\%$ y/o una infusión de dobutamina hasta un máximo de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Comparativamente con el grupo control, en el cual se buscaban los mismos objetivos anteriores pero no la obtención de una saturación venosa de oxígeno predeterminada, los enfermos en el grupo tratado tuvieron una mortalidad del 30,5% comparada con una del 46,5% en el grupo asignado a tratamiento convencional. Durante el periodo de resucitación ulterior en terapia intensiva, los scores APACHE II y los requerimientos de reemplazo de volemia fueron significativamente menores en el grupo tratado, indicando menos disfunción orgánica severa en los pacientes asignados a la terapéutica de recuperación rápida. Este estudio provee un fuerte soporte a la noción que la terapéutica de la sepsis debe ser iniciada tan pronto como sea posible y debe estar dirigida a

end points claramente definidos.

Asistencia pulmonar

La decisión de iniciar ventilación mecánica en pacientes con sepsis no difiere significativamente de la de otros pacientes. Esta modalidad terapéutica se debe utilizar en presencia de falla pulmonar o cuando la fatiga de los músculos respiratorios hace inminente la insuficiencia ventilatoria. Muchos expertos consideran que existe falla respiratoria cuando el aparato respiratorio es incapaz de satisfacer las demandas metabólicas del paciente. Esto determina una alteración en la oxigenación o en la ventilación. Los valores esperados para la PaO₂ y la PaCO₂ varían con la edad, estado gasométrico previo, FiO₂ y temperatura. Si bien no existen valores numéricos fijos para establecer el comienzo de la insuficiencia respiratoria, la mayoría acepta que está presente cuando la PaO₂ es menor de 60 mm Hg o la PaCO₂ es mayor de 50 mm Hg, respirando aire.

Las variables iniciales de asistencia respiratoria mecánica que se eligen están destinadas a poner en reposo los músculos respiratorios y proveer una adecuada oxigenación y ventilación. El modo inicialmente recomendado es el asistido, que teóricamente, reduce el trabajo respiratorio del paciente. Existen datos de que el paciente crítico que respira en modo asistido y desencadena cada respiración realiza entre un 25 y un 50% del trabajo respiratorio durante la respiración espontánea. Si con esta técnica no se obtiene una asistencia satisfactoria, se podrá elegir otra. El objetivo inicial es obtener un pH mayor de 7,35 y una saturación de la hemoglobina superior al 90% utilizando una FiO₂ de menos de 0,5. Frecuentemente es necesario recurrir al empleo de PEEP para cumplir tal objetivo.

La extravasación fluida de los capilares es frecuente en pacientes con shock séptico, convirtiéndolos en sujetos de alto riesgo para el desarrollo de edema pulmonar. Es recomendable que durante la resucitación con fluidos se preste particular atención a evitar el desarrollo de esta complicación.

La injuria pulmonar es una complicación reconocida de la asistencia respiratoria mecánica. Los datos experimentales y clínicos apoyan una estrategia de ventilación que evite el desarrollo de altas presiones inspiratorias y altos volúmenes corrientes.

Asistencia renal

Existe una disfunción renal de grado variable en la mayoría de los pacientes con shock séptico. La función del riñón está afectada por la sepsis como tal y por la adecuación de la resucitación. Las recomendaciones propuestas para la protección renal durante la sepsis incluyen:

- a) Es necesario realizar una adecuada y rápida resucitación fluida destinada a restaurar el volumen intravascular, el volumen minuto cardíaco y a corregir la hipotensión.
- b) En caso de que no se logre con la resucitación con fluidos una adecuada perfusión renal, es recomendable el empleo de drogas inotrópicas y vasopresoras hasta corregir la hipotensión.
- c) La hipoxia y la anemia severa pueden agravar la disfunción renal. Las mismas deben

ser prevenidas o rápidamente corregidas.

- d) Cualquier forma de injuria renal es agravada por el empleo concomitante de sustancias nefrotóxicas. Si es necesario su empleo, en particular antibióticos tales como los aminoglicósidos y la anfotericina, se deberán realizar adecuados ajustes de dosis.
- e) Se han propuesto varias drogas para proteger al riñón de una serie de insultos, incluyendo dosis bajas de dopamina, diuréticos de asa, manitol, antagonistas cálcicos, teofilina, prostaglandinas y otros.
- f) En presencia de insuficiencia renal instalada, se recomienda el empleo de una técnica dialítica que no determine grandes oscilaciones tensionales, en particular la hemodiafiltración continua.

Tratamientos de depuración. En el año 1986, Gotloib y colaboradores observaron que las técnicas de reemplazo renal podían remover mediadores inflamatorios del plasma de pacientes sépticos. Subsecuentemente, Stein y colaboradores describieron una mejoría hemodinámica asociada con la hemofiltración en cerdos que habían recibido endotoxinas intravenosas. Tiempo después estos hallazgos fueron confirmados por Grootendorst y colaboradores, quienes también comprobaron que el ultrafiltrado removido de animales con endotoxemia producía inestabilidad hemodinámica en animales sanos a los cuales se les infundía por vía intravenosa. Bellomo y colaboradores, por su parte, mostraron que algunas interleuquinas y el factor de necrosis tumoral (TNF α) podían ser removidos de la circulación en humanos con sepsis. Con estos avances, se inició el empleo de técnicas de depuración extracorporea en pacientes sépticos, con o sin insuficiencia renal asociada.

Al igual que otras técnicas de purificación de sangre, las terapéuticas precedentes se han utilizado en el tratamiento de la sepsis. En estudios en humanos, las técnicas de intercambio plasmático han mostrado una reducción efectiva en la concentración de varios mediadores. Sin embargo, los resultados han sido muy variables, pero en general no se han demostrado mejorías en la sobrevida en estos estudios.

Aunque las técnicas de purificación de sangre parecen ser lógicas en el tratamiento de la sepsis grave y del shock séptico, múltiples preguntas aún continúan sin respuesta, incluyendo el tiempo, la duración y la frecuencia de aplicación de las mismas en el contexto clínico. Al momento actual, sólo se puede concluir que estas técnicas son habitualmente bien toleradas y son efectivas en eliminar mediadores de la sepsis desde el plasma, mejorando en ocasiones los parámetros fisiológicos. Se requieren, sin embargo, grandes ensayos multicéntricos para evaluar su eficacia en mejorar la evolución clínica, medida por la mortalidad o el desarrollo de fallas orgánicas, a fin de definir el rol preciso de estas técnicas en el manejo de la sepsis.

Empleo de antibióticos

Antes de iniciar la terapéutica con antibióticos, se deben obtener muestras de sangre, orina, esputo y exudado de heridas para los exámenes bacteriológicos y los estudios de sensibilidad. El breve intervalo que media entre el inicio del shock y el desarrollo de fallas orgánicas o de la

muerte, que habitualmente no supera las 48 horas, hace imperativo que la terapéutica no se retarde. La recomendación actual es iniciar la terapéutica antibiótica dentro de la primera hora del reconocimiento de una sepsis severa, luego de haber obtenido los cultivos apropiados.

Varios estudios clínicos recientes han establecido la importancia de administrar una terapéutica antimicrobiana efectiva en forma precoz. Estos estudios han demostrado que la falta de una terapéutica antimicrobiana adecuada en pacientes con neumonía, peritonitis, bacteriemia o meningitis se asocia con una evolución adversa, incluyendo el aumento de la mortalidad hospitalaria. El fracaso en tratar las infecciones con agentes antimicrobianos, el retardo en la administración de agentes adecuados, o el empleo inicial de drogas a las cuales los patógenos identificados son resistentes, parece aumentar el riesgo de mortalidad hospitalaria. En un estudio prospectivo de Leibovici y colaboradores, que incluyó 2.124 pacientes con bacteremia por gérmenes Gram negativos, la mortalidad fue del 34% en 670 pacientes que recibieron antibióticos inapropiados, en comparación con el 18% para pacientes que recibieron un tratamiento apropiado ($p < .001$). En el estudio de Kollef y colaboradores (1999), por su parte, el riesgo de mortalidad hospitalaria fue más de cuatro veces mayor en pacientes infectados que recibieron un tratamiento antimicrobiano inadecuado que en los pacientes sin este factor de riesgo. En el estudio de Garnacho Montero, el riesgo de mortalidad hospitalaria fue ocho veces mayor en pacientes médicos que recibieron tratamiento antimicrobiano inadecuado dentro de las primeras 24 horas que en pacientes que recibieron una terapia adecuada. Por otra parte, la terapéutica antibiótica empírica adecuada fue un factor protector en la sepsis quirúrgica, reduciendo el riesgo de muerte intraoperatoria en dos tercios. Es interesante destacar que la elección de una terapéutica antibiótica adecuada no influyó en la mortalidad precoz, ya que la misma depende de las comorbilidades previas y la situación clínica en la admisión, especialmente en presencia de insuficiencia respiratoria o renal. En el ensayo MONARCS (MacArthur y col.), que incluyó 2.634 pacientes, por último, la mortalidad en pacientes que recibieron tratamiento adecuado fue del 33%, contra el 43% en los pacientes que recibieron tratamiento inadecuado ($P < .001$).

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con infecciones graves son: tratar al paciente en forma eficiente, rápida y segura, por una parte; y evitar el empleo inapropiado y prolongado de la terapéutica antibiótica para evitar el desarrollo de resistencia, por otra.

La mayoría de los episodios de sepsis en terapia intensiva son tratados inicialmente con desconocimiento del agente causal, en un paciente críticamente enfermo y en ocasiones con inestabilidad hemodinámica. Por lo tanto, el empleo de antibióticos de amplio espectro y de combinaciones terapéuticas es imprescindible. La exposición de microorganismos susceptibles a concentraciones subinhibitorias de antibióticos constituye una de las causas más probables de la emergencia de resistencia a partir de la supervivencia de un gran inóculo de microorganismos, debido a la muerte incompleta por las dosis subóptimas. Por tanto, se deben utilizar los antibióticos apropiados a las dosis terapéuticas máximas por el menor periodo de tiempo posible consistente con la resolución de la infección.

Es fundamental que esta estrategia inicial sea reevaluada luego de pocos días, cuando se dispone de mayor cantidad de datos clínicos y bacteriológicos. En este momento, y a la luz de los resultados de los tests de susceptibilidad, es posible suspender el empleo de alguno de los antibióticos inicialmente empleados o cambiarlo por otros con un espectro menor.

La terapéutica de desescalación está basada en el empleo de una terapéutica inicial de amplio espectro, con altas dosis, empírica, de gran potencia, y la reevaluación con los datos microbiológicos apenas se disponga de los mismos para reducir el espectro a aquello que recomiendan los tests de susceptibilidad. Esta estrategia está ganando terreno rápidamente en el ámbito de terapia intensiva, con el fin de cumplir con los dos objetivos expresados al inicio del tema.

Se debe tener en cuenta no solamente cuales patógenos posibles pueden ser responsables del proceso, en función de la puerta de entrada; sino también si se trata de una infección adquirida en la comunidad o en el hospital, cuales patógenos son prevalentes en el ambiente hospitalario, sus perfiles de resistencia, y el estado fisiológico y la patología de base del huésped. Especialmente en pacientes neutropénicos, la terapéutica antibiótica debe cubrir *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp* y debe tener en cuenta la incidencia aumentada de patógenos Gram positivos, en particular estafilococo meticilino-resistente. Por ende, se debe brindar una cobertura de amplio espectro. En la medida en que el patógeno causal sea identificado y su sensibilidad antibiótica determinada, la terapéutica puede ser dirigida de un modo más específico.

En infecciones leves o moderadas, la terapéutica utilizando una aminopenicilina con un inhibidor de las β lactamasas, tal como la piperacilina-tazobactam o la ticarcilina-ácido clavulánico, o una cefalosporina de segunda o tercera generación en combinación con un aminoglucósido, puede cubrir los patógenos esperados tales como *E. coli*, *Klebsiella*, estafilococo meticilino-sensible, y estreptococo. No se debe ignorar la posibilidad de anaerobios en las infecciones intraabdominales.

En las infecciones graves, se deben preferir antibióticos que no sólo cubran el espectro amplio de los gérmenes potencialmente patógenos o multiresistentes, sino que también tengan una actividad bactericida rápida y minimicen la liberación de endotoxinas. Al menos *in vitro*, los aminoglucósidos son capaces de reducir la liberación de endotoxinas por las cefalosporinas en forma drástica, pero no existen evidencias clínicas de tal acción *in vivo*. Al presente, el grupo que mejor cubre todos los requerimientos, aun en presencia de insuficiencia renal, es el de los carbapenemes. Si el agente causal es la *Pseudomonas aeruginosa*, se deben utilizar en combinación con un aminoglucósido. El empleo empírico de antibióticos glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina), oxazolidinonas (linezolid), o estreptograminas en pacientes con sepsis severa o shock séptico se justifica en pacientes con hipersensibilidad a los β lactámicos o en instituciones con bacterias Gram positivas meticilino resistentes. La terapéutica antifúngica empírica no debe ser utilizada de rutina en pacientes con sepsis severa o shock séptico, pero puede estar justificada en pacientes seleccionados con alto riesgo de candidiasis invasiva.

La duración de la terapéutica en estos pacientes no se ha definido, pero las recomendaciones actuales sugieren de siete a 10 días, evaluando la respuesta clínica, excepto que exista una localización endocárdica, un absceso o empiema cerebral o una infección ósea.

Control del foco

En presencia de un foco infeccioso susceptible de ser eliminado del organismo, es obvio que la primera medida terapéutica será intentar dicha eliminación. En la Tabla 11 se indican distintas medidas destinadas a controlar un foco séptico.

Tabla 11.- Ejemplos de control del foco.

Técnica de control del foco	Ejemplos
Drenaje	Absceso intraabdominal Empiema torácico Artritis severa Pielonefritis, colangitis
Debridamiento	Fascitis necrotizante Necrosis pancreática infectada Infarto intestinal Mediastinitis
Remoción de dispositivos	Catéter vascular infectado Catéter urinario Tubo endotraqueal colonizado DIU infectado
Control definitivo	Resección sigmoidea por diverticulitis Colecistectomía por colecistitis gangrenosa Amputación por mionecrosis clostridial

Si un paciente desarrolla una sepsis después de una operación o de un traumatismo abdominal y no se encuentra un foco obvio de sepsis, el abdomen es habitualmente la fuente de la infección. Se admite que la detección precoz de pacientes con sepsis, la pronta localización e identificación de un proceso intraabdominal y el manejo quirúrgico agresivo constituyen la única manera de aumentar la sobrevivencia de muchos de estos pacientes.

Cuando se somete a un paciente en shock séptico a una laparotomía por un proceso infeccioso o por isquemia intestinal, la mortalidad es de cerca del 90%, mientras que si la laparotomía se realiza antes del desarrollo del shock, esta mortalidad disminuye al 50%. Los hallazgos preoperatorios que con más frecuencia se asocian con una laparotomía con hallazgos positivos son: a) evidencia objetiva por el examen físico, la ultrasonografía o la tomografía axial computada de un foco intra abdominal, b) shock séptico, c) hemocultivos positivos. La ausencia de estos hallazgos conduce generalmente a una laparotomía negativa. En estos casos la mortalidad es muy elevada.

En el estudio de Le Gall, la sepsis intraabdominal fue detectada en el 66% de 100 pacientes febriles luego de la laparotomía. Los factores relacionados con una alta probabilidad de infección intraabdominal fueron: a) ausencia de hemocultivos positivos, b) recuento leucocitario mayor de 12.000 mm³, c) ileo, d) alteraciones mentales, e) primera laparotomía contaminada, f) defensa y o contractura parietal.

En algunos trabajos se ha constatado que la morbimortalidad en la infección abdominal es directamente proporcional al tiempo transcurrido entre la presentación del proceso y la institución de una terapéutica quirúrgica. El retardo en la toma de decisión para realizar una laparotomía se ha justificado por varios factores: 1) La incapacidad de reconocer que existe un problema. La evolución insidiosa de ciertos abscesos puede ser una causa, pero en general existe una tendencia natural del

cirujano interviniente a subestimar la posibilidad de una complicación de este tipo. Ciertas instituciones intentan reducir este problema encomendando el cuidado posoperatorio a otro equipo médico; 2) La tendencia a adoptar un curso de expectativa armada, especialmente en pacientes con dolor abdominal persistente en el posoperatorio. Dada la elevada mortalidad (60%) en pacientes que no presentan mejoría clínica después de cuatro días de posoperatorio de una infección abdominal, esta conducta no debe posponerse más allá de las 72 horas; 3) El cirujano en general es reacio a realizar un procedimiento quirúrgico definitivo hasta que la sospecha clínica no sea confirmada por algún método de diagnóstico por imágenes. Se puede perder un tiempo valioso en caso de que los exámenes no sean confirmatorios, y en tal caso se intenta una secuencia de exámenes que puede llevar horas o días; 4) Aún con un diagnóstico de certeza de infección abdominal, la terapéutica puede ser retardada porque el paciente está muy grave para soportar una cirugía. Sin embargo, en la medida en que el proceso exista, e independientemente del empleo de antibióticos, hiperalimentación y otras medidas de soporte, el deterioro continuará y el paciente será cada vez menos apto para la cirugía.

Estrategias terapéuticas inmunológicas

Teniendo en cuenta los aspectos fisiopatológicos de la sepsis, se han diseñado varias estrategias terapéuticas tendientes a contrarrestar los efectos de la inflamación maligna (Tabla 12).

Tabla 12.- Estrategias presentes y futuras para el tratamiento de los pacientes sépticos (Modificado de Baumgartner y Calandra).

1.- Bloqueo de la liberación o de la acción de productos microbianos:

a. Neutralización de los lipopolisacáridos:

Antagonistas del lípido A

Aciloxiacil hidrolasa

Factor antilipopolisacárido

Proteína bactericida de aumento de la permeabilidad

Proteínas catiónicas antimicrobianas, catelicidinas (hCAP18)

b. Neutralización de las toxinas bacterianas o de la pared celular microbiana con inhibidores o

anticuerpos

2.- Prevención de la activación de las células respondedoras:

a. Bloqueo de las proteínas de unión a lipopolisacárido o del receptor CD 14

- b. Interferencia con las cascadas de señales intracelulares: tiroxin kinasas, superfamilia de protein kinasas activadas por mitógeno, mediadores lipídicos (fosfolipasas, protein kinasas C, ceramida)
- c. Inhibición de la acción de los factores de transcripción (factor nuclear κ B, proteína activadora 1)

3.- Inhibición de los mediadores secundarios:

- a. Citoquinas:

Inhibición de la síntesis y liberación de citoquinas (esteroides, interleuquina 10, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la enzima de conversión del TNF)

Neutralización de la actividad de citoquinas (anticuerpos monoclonales, receptores solubles, antagonistas de receptor).

- b. Oxido nítrico: inhibidores específicos y no específicos de la NO sintetasa inducible
- c. Mediadores lipídicos:

Antagonistas del PAF

Bloqueo de las vías dependientes de ciclooxigenasa y lipooxigenasa

4. Bloqueo de la activación de las vías humorales:

- a. Inhibición de la coagulación: antitrombina, inhibición de la vía del activador tisular
- b. Inhibición del complemento
- c. Inhibición de las quininas: antagonistas de bradiquinina

5. Prevención de la activación de células blanco:

- 5 a. Neutralización de las moléculas de adhesión: selectinas, integrinas

6. Inmunostimulación:

- a. Interferon- γ , factores estimulantes de las colonias de granulocitos, factores estimulantes de las colonias de granulocitos-macrófagos, interleuquina 12, interleuquina 18

Hasta la actualidad, los esfuerzos destinados a modificar la respuesta inflamatoria de la sepsis no han tenido éxito clínico, utilizando las intervenciones consideradas. Una explicación probable de este fracaso terapéutico persistente podría ser el brindado por el grupo de Natanson. Teniendo en cuenta que los grupos clínicos estudiados incluyen enfermos con distinta gravedad de sepsis, una explicación posible es que estos agentes tuvieran una capacidad de respuesta bimodal.

En efecto, en aquellos pacientes con una alta probabilidad de muerte por sepsis, la inhibición de una respuesta inflamatoria excesiva y letal podría mejorar la evolución. A la inversa, si es probable que la mayoría de los sujetos con sepsis incluidos en el estudio sobrevivan, la disrupción de la respuesta inflamatoria podría ser riesgosa. En este caso, un efecto inmunosupresor podría interrumpir una respuesta inflamatoria bien regulada, y bloquear los mecanismos de defensa protectores del huésped. Cuando una mezcla de sujetos destinados a sobrevivir o a morir de sepsis son tratados, el riesgo causado por la inhibición de la inflamación en los sujetos que por otra parte estaban destinados a sobrevivir podría oscurecer el efecto potencialmente beneficioso de inhibir la inflamación en los sujetos que estaban destinados a morir. Esto podría explicar los modestos efectos terapéuticos o incluso los efectos negativos de algunos de estos intentos terapéuticos.

Empleo de corticoides

Tanto los modelos experimentales como los estudios en humanos sugieren que existe una respuesta inadecuada del eje hipotalámico-pituitario-adrenal al estrés en pacientes con shock séptico, y ello contribuiría a la mala evolución de esta patología. Los dos hallazgos más característicos de la respuesta hormonal inapropiada serían una insuficiencia adrenal relativa y una resistencia periférica a los glucocorticoides, y constituirían la base teórica para el empleo de corticoides en esta enfermedad. En el terreno experimental, el $\text{TNF}\alpha$, las endotoxinas y el plasma de individuos sépticos, inhiben la síntesis de corticosteroides por la glándula adrenal. Centralmente, las citoquinas proinflamatorias inhiben la liberación de ACTH por la hipófisis, y péptidos liberados durante la inflamación alteran la liberación de corticotropina y su unión a los receptores. En un estudio, la ACTH en plasma fue baja en el 85% de los pacientes críticos.

El tratamiento con hidrocortisona induce un aumento significativo en la presión arterial media y en la resistencia vascular sistémica, y una disminución concomitante en la frecuencia cardíaca y en el índice cardíaco, sin cambios en la resistencia vascular pulmonar ni en las presiones de lleno cardíacas. Esto está de acuerdo con los estudios recientes que evalúan la performance cardíaca mediante ecografía transesofágica, que demuestran que la infusión de dosis bajas de corticoides en los pacientes sépticos no tiene efecto sobre la función miocárdica. Por lo tanto la estabilización hemodinámica inducida por corticoides es debida predominantemente a un aumento del tono vascular.

Considerados en conjunto, los efectos inmunes del tratamiento con dosis bajas de hidrocortisona en el shock séptico pueden ser caracterizados como inmunomoduladores más que inmunosupresores. Se admite que la aplicación de dosis bajas de hidrocortisona podría contribuir a la restauración de la homeostasis inmunológica alterada, actuando en forma conjunta con la estabilización hemodinámica.

Con respecto a la dosis de corticoides a emplear, ha quedado definitivamente descartado su empleo en megadosis durante los periodos iniciales de la sepsis. Recientemente, Annane y colaboradores han establecido las recomendaciones para el empleo de corticoides en la sepsis severa y en el shock séptico, en base a un estudio de supervivencia en pacientes en terapia intensiva. Los pacientes que tienen un valor basal de cortisol de $34 \mu\text{g/dL}$ o menos y una respuesta intacta durante el test de estimulación ($>9 \mu\text{g/dL}$) tienen la mejor evolución clínica. Los pacientes con un nivel de cortisol basal elevado ($>34 \mu\text{g/dL}$) y una respuesta escasa al test de estimulación ($<9 \mu\text{g/dL}$) tienen

la peor respuesta. Para cualquier nivel basal de cortisol, una respuesta inadecuada al test de estimulación se asocia con mal pronóstico (Fig. 21).

Un metaanálisis reciente Cochrane (Annane D. y col. -2004-) considerando 15 ensayos controlados de bajas o altas dosis de corticoides en 2.022 pacientes con shock séptico brindó nuevas evidencias. En los ensayos con bajas dosis de corticoides, la mortalidad total a los 28 días fue reducida (RR=0,8, 95% CI, p=0,01), mientras que en los ensayos con altas dosis no se demostraron efectos significativos (RR=0,99; 95% CI, p=0,9). El número necesario de pacientes a tratar para salvar un paciente con bajas dosis de esteroides sería de nueve. En adición, las bajas dosis de corticosteroides reducen significativamente la mortalidad en terapia intensiva y en el hospital y aumentan significativamente el número de pacientes con reversión del shock en los días 7 y 28.

Minneci y col., en un metaanálisis de los cinco ensayos randomizados, doble ciego, cooperativos, publicados luego de 1997 que utilizaron dosis bajas de corticoides por cinco a siete días con disminución progresiva ulterior, demostraron que los pacientes con shock séptico dependiente de vasopresores, presentaron mejoría en cuanto a la reversión del shock y a la sobrevida con dicho empleo.

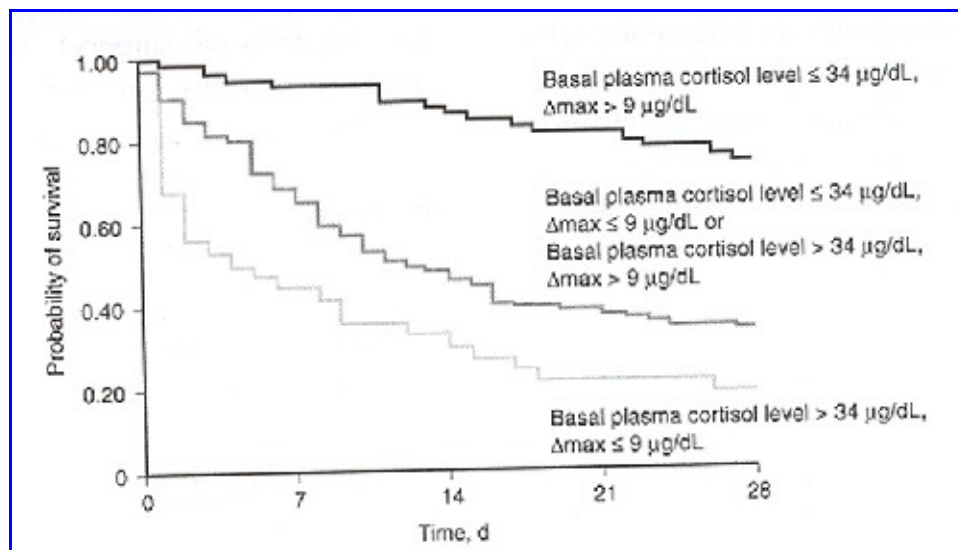


Fig. 21.- Curvas de sobrevida en pacientes con shock séptico, cuando se consideran los valores basales de cortisol y la respuesta máxima a 250 µg de corticotropina (Annane D. y col., 2000).

En base a los estudios anteriores, se admite que en pacientes con shock séptico dependiente de vasopresores, se debe administrar hidrocortisona en una dosis diaria de 200 a 300 mg (bolos de 50 mg cada seis horas o 100 mg cada 8 horas, o en infusión continua), durante cinco a once días. Antes de iniciar el tratamiento, es conveniente realizar un test corto de 250 µg de ACTH.

Cuando se dispone de los resultados de este test, el tratamiento debe ser continuado durante siete días en los no respondedores (aumento del cortisol de menos de 9 μg o 250 nmol/L, independientemente del nivel basal de cortisol) y podría ser suspendido en los respondedores. Algunos autores aconsejan asociar una dosis de 50 μg de fludrocortisona por vía oral una vez por día. El empleo de corticoides no está indicado en la sepsis severa que no requiere vasopresores, aunque un reciente estudio en fase II sugiere que también en estos casos el tratamiento podría ser beneficioso. Con respecto a la suspensión de los corticoides, la recomendación actual es ir disminuyendo la dosis a la mitad en un periodo de dos o tres días, en forma progresiva a partir del quinto día.

Marik y Zaloga, por su parte, han sugerido que los pacientes sépticos e hipotensos con un valor basal de cortisol plasmático menor de 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ es probable que respondan a dosis estrés de corticoides. Sin embargo, los pacientes con shock séptico con un valor basal mayor de 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ también podrían responder. Estos pacientes podrían tener un número disminuido de receptores de corticoides, una disminución de la afinidad de los receptores por sus ligandos, o una anomalía postreceptor. En tal sentido, sugieren que se realice una medición al azar de cortisol plasmático en todos los pacientes en shock séptico, seguido por la administración de una dosis de hidrocortisona de 100 mg intravenosa cada ocho horas. La hidrocortisona debe ser continuada en aquellos pacientes con una concentración de cortisol menor de 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y en aquellos que responden con una mejoría hemodinámica al tratamiento, independientemente del valor basal de cortisol.

Recientemente se ha insistido en la diferencia existente entre el dosaje de cortisol total y de cortisol libre en los pacientes con shock séptico (Hamrahian y col., Ho y col.). En efecto, se admite que los pacientes con shock séptico tienen niveles extremadamente bajos de globulina de unión a corticoides (CBG), lo cual se asocia con una mayor cantidad de cortisol libre, lo que hace que aumente el índice cortisol libre/cortisol total. Ello ha llevado a que algunos autores propongan el dosaje de cortisol libre como medida de la cantidad efectiva de hormona circulante, pero se tropieza con el inconveniente que esta determinación, utilizando ultracentrifugación o equilibrio de diálisis para separar el cortisol libre del cortisol total, no se realiza en los laboratorios de análisis clínicos convencionales.

A pesar de los conceptos anteriores, se admite que el diagnóstico de la insuficiencia adrenocortical en los pacientes críticos es muy complejo. En efecto, no existen criterios diagnósticos uniformemente aceptados de disfunción adrenal, y no existe un consenso sobre como interpretar los resultados del test de estimulación de ACTH. El problema más obvio es que particularmente en el shock séptico, existe una enorme variación en la producción de cortisol. En este sentido, Loisa P. y col. han reconocido que los niveles de cortisol plasmático pueden cambiar rápidamente en el tiempo, y es posible que los resultados del test de estimulación con ACTH también cambien muy rápidamente. Es posible que el intervalo de tiempo entre la admisión a UTI y el test de ACT tenga un gran impacto sobre los valores observados de cortisol.

Una nueva visión sobre este problema ha propuesto Annane y col., quienes evaluando los resultados del empleo de corticoides en paciente con shock séptico y SDRA llegaron a la siguiente conclusión. Los pacientes con shock séptico y SDRA que no responden a la estimulación con corticotropina y reciben corticoides durante siete días, presentan una mejor evolución que los pacientes con shock séptico y SDRA que no responden a dicha estimulación y que no reciben

corticoides. Los corticoides, por su parte, no tienen impacto sobre los pacientes con shock séptico sin SDRA ni sobre los pacientes con shock séptico y SDRA que responden al test de estimulación.

Inhibición de la coagulación

Como ya se destacó en el apartado de fisiopatología, durante la sepsis severa se produce una significativa disregulación del sistema hemostático, caracterizada por la activación de las vías procoagulantes, la disminución de la actividad anticoagulante natural, y una disminución de la fibrinólisis. Este desbalance conduce a la coagulación intravascular diseminada (CID) y se asocia con trombosis microvascular, compromiso vascular, hipoperfusión tisular y en definitiva, falla multiorgánica. Fisiológicamente, tres inhibidores principales están involucrados en la defensa contra la activación de la coagulación; el inhibidor de la vía del factor tisular, la antitrombina, y el sistema de proteína C (PC).

La PC es una proteína vitamina K-dependiente, sintetizada como un zimógeno en el hígado. Circula en el plasma en una concentración de 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, con una vida media de ocho horas. La actividad biológica del zimógeno PC puede ser medida con métodos cromatogénicos luego de la activación *in vitro*, y sus valores normales oscilan entre 70% y 100%. La PC es convertida en su forma activa (APC) por el complejo trombina-trombomodulina (IIa-Tm) luego de un clivaje simple. Este proceso de activación es aumentado por el receptor endotelial de PC. La concentración plasmática normal de APC es de 2 ng/mL y tiene una vida media de 15-30 minutos. Una vez activada, la APC es un potente inhibidor de la generación de trombina por unión irreversible con los factores Va y VIIIa a nivel endotelial. Este efecto induce un aumento en el aPTT. El efecto anticoagulante de la APC requiere la presencia de un cofactor específico, la proteína S, sintetizada por el hígado. La APC también actúa como mediador profibrinolítico, inhibiendo al PAI-1 y al inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina. Finalmente, la APC ejerce varios efectos antiinflamatorios. El complejo formado entre la APC y el receptor endotelial de PC induce la inhibición del factor nuclear κB , lo que suprime la respuesta inflamatoria inducida por citoquinas, y la apoptosis celular.

En la sepsis severa existe una disfunción del sistema PC-APC que depende de diferentes mecanismos: una disminución de la síntesis hepática de PC, una alteración de la activación de la PC debida a la subregulación inducida por citoquinas de la trombomodulina y del receptor endotelial de PC, la inhibición de la APC por el PAI-1 y el consumo de APC en el proceso de microtrombosis. Estos mecanismos explican porque se produce una disminución significativa de los niveles de PC en el plasma precozmente en el curso de la sepsis severa, lo que constituye un marcador de la severidad clínica y del pronóstico del proceso.

Estos resultados constituyen la base para el empleo de la proteína C activada en forma directa. Una serie de estudios preclínicos demostraron que la APC recombinante humana (drotrecogin alfa activado) ejerce potentes efectos antitrombóticos, profibrinolíticos y antiinflamatorios, idénticos a los del inhibidor natural. El estudio clínico de fase III PROWESS (*Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis*) fue un estudio multinacional, doble ciego, controlado contra placebo que evaluó la rhAPC en pacientes con sepsis severa. El estudio demostró una reducción de la mortalidad a los 28 días del 30,8% al 24,7%. Ello resulta en una reducción del 6,1% en la mortalidad absoluta y una reducción del 19,4% en el riesgo

relativo de muerte. La dosis utilizada fue de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ durante 96 horas. Opal y colaboradores han comprobado que la droga resulta útil en pacientes con sepsis severa independientemente del microorganismo causal. Un estudio reciente ha demostrado que la droga es efectiva exclusivamente en los pacientes más gravemente afectados, aquellos con un APACHE II mayor de 24. En el estudio original se comprobó una mejoría significativa en la función orgánica en los pacientes en que se obtenía un beneficio en la sobrevida. El tratamiento con drotrecogin alfa activado se asoció con una reducción significativa en la disfunción cardiovascular en relación con el grupo placebo. También se demostró una mejoría más rápida en la función cardiovascular y respiratoria y un retardo o prevención de la disfunción hematológica.

El efecto adverso más importante descrito para la droga es la hemorragia, con una incidencia del 3,5% en el grupo tratado versus 2,0% en el grupo placebo, aunque este hecho no contribuyó a modificar la utilidad efectiva de la droga. La rhAPC aumenta el riesgo de sangrado, estando contraindicada las situaciones indicadas en la Tabla 13.

Tabla 13.- Contraindicaciones para el empleo de proteína C recombinante humana activada (rhAPC)

De acuerdo a las regulaciones de EE.UU.

- Sangrado activo interno
- ACV hemorrágico reciente (dentro de los tres meses)
- Cirugía reciente (dentro de los dos meses) intracraneal o espinal, o trauma craneal severo
- Trauma con un aumentado riesgo de sangrado activo que comprometa la vida
- Presencia de un catéter epidural
- Neoplasia intracraneal o lesión expansiva con evidencia de hernia cerebral

(La Surviving Sepsis Campaign recomienda que el recuento de plaquetas sea mantenido a $\geq 30.000/\text{mm}^3$ durante la infusión de rhAPC)

De acuerdo a las regulaciones europeas

- Sangrado interno activo
- Pacientes con patología intracraneal, neoplasias, o evidencia de hernia cerebral
- Tratamiento concurrente con heparina $\geq 15 \text{ U}/\text{kg}/\text{hs}$
- Diatesis hemorrágica conocida excepto la coagulopatía de la sepsis
- Enfermedad hepática crónica severa

- Recuento plaquetario $<30.000/\text{mm}^3$, aun cuando pueda ser aumentado por transfusión
- Otras causas de aumento de riesgo de sangrado

En pacientes en riesgo de requerir una cirugía programada o un procedimiento invasivo, la rhAPC no debe ser administrada hasta 12 horas después de la cirugía o del procedimiento. Gracias a su corta vida media, al interrumpir la infusión se restauran los niveles previos de hemostasia en dos horas. Por lo tanto, el tratamiento debe ser suspendido dos horas antes de cualquier procedimiento quirúrgico. En procedimientos menos invasivos, la infusión debe ser suspendida dos horas antes y puede ser reinstalada dos horas después del mismo.

Un problema de la droga es su elevado costo, que hace necesario que su indicación sea formulada en situaciones puntuales y en unidades donde se pueda brindar todo el cuidado de soporte básico descrito previamente. Al respecto, se admite que la droga sólo sería útil para modificar la mortalidad en aquellos pacientes con un valor de APACHE II al ingreso de 25 o más. Las regulaciones europeas indican su empleo en pacientes con shock séptico o con falla multiparenquimatosa con al menos dos órganos en falla.

Warren y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico con el fin de evaluar la utilidad de la ATIII en pacientes con sepsis severa o shock séptico, concluyendo que su empleo no tiene efecto sobre la mortalidad a los 28 días, e incluso en los pacientes tratados en forma concomitante con heparina, se aumentaba el riesgo de sangrado. En este momento no es recomendable el reemplazo con ATIII en esta patología.

Control de la fiebre

A pesar de haberse realizado gran número de investigaciones, aún no está claro si es beneficioso controlar la fiebre en los pacientes sépticos. Los efectos beneficiosos de la fiebre incluyen el interferir con el crecimiento bacteriano, reducir la replicación viral, y aumentar la respuesta de defensa incrementando la actividad de los leucocitos, la actividad de las células natural killer y la producción de citoquinas. La fiebre también disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, lo que facilita la liberación de oxígeno a nivel tisular. Al mismo tiempo, la fiebre aumenta el consumo periférico de oxígeno, lo que puede ser mal tolerado en pacientes con función cardiopulmonar comprometida, también produce disconfort, y puede agravar el daño neurológico. Su y col., recientemente, evaluaron el control de la fiebre en un modelo animal, utilizando acetaminofeno y enfriamiento externo, comprobando que en esta situación se producía una disminución de la concentración de la proteína de shock de calor HSP70, con deterioro de la función respiratoria, aumento de los niveles de lactato y acortamiento del tiempo de sobrevida. Al momento actual, no existe ningún estudio definitivo que permita establecer si el control de la fiebre en los pacientes sépticos es favorable o desfavorable.

Profilaxis de la trombosis venosa profunda

Los pacientes sépticos, especialmente aquellos admitidos a una UTI, frecuentemente tienen uno o más factores de riesgo para fenómenos tromboembólicos. Estos han sido descritos en

pacientes graves médicos y quirúrgicos. Estos factores son: edad por encima de 40 años, historia de enfermedad tromboembólica, enfermedad maligna, reposo en cama, cirugía mayor, insuficiencia cardíaca congestiva, fracturas, tratamiento estrogénico, accidente cerebro vascular, infarto de miocardio, politraumatismo y estados hipercoagulables. La concurrencia de dos o más de estos factores aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos. Otros factores de riesgo frecuentemente presentes en los pacientes sépticos incluyen el empleo de catéteres venosos centrales, el uso de bloqueo neuromuscular o de sedación profunda, y la presencia de un estado hipercoagulable.

Teniendo en cuenta las consideraciones precedentes, se admite que todos los pacientes con sepsis severa deben ser tratados con profilaxis para trombosis venosa profunda (TVP). Aunque no existe un estudio randomizado que investigue los efectos de la profilaxis contra TVP específicamente en pacientes sépticos, el significativo número de pacientes sépticos incluido en las poblaciones de pacientes enrolados en otros estudios prospectivos randomizados que demuestran beneficio, soporta el concepto que el uso de profilaxis anti TVP reduce la incidencia de esta complicación en la sepsis.

Los pacientes con sepsis severa deben recibir profilaxis para TVP con dosis bajas de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. En adición, en los pacientes sépticos que tienen contraindicaciones para el uso de heparina se debe utilizar profilaxis con dispositivos mecánicos (medias de compresión graduada o dispositivos de compresión intermitente). En pacientes con riesgo muy aumentado, tales como aquellos con sepsis severa e historia de TVP o politraumatismo, es recomendable utilizar una combinación de terapéutica farmacológica y mecánica.

Aunque las heparinas de bajo peso molecular han demostrado ser más efectivas que la heparina no fraccionada en poblaciones ortopédicas de alto riesgo para la profilaxis de TVP, y pequeños estudios han sugerido que las heparinas de bajo peso molecular son tan efectivas como la heparina no fraccionada con menos complicaciones hemorrágicas en el tratamiento de poblaciones generales, los estudios de profilaxis de TVP no han demostrado una diferencia estadísticamente significativa entre ambos productos. En pacientes con patologías médicas, los estudios comparativos han demostrado la misma eficacia para la prevención de la TVP.

Profilaxis de las úlceras por estrés

Cook y col., en un estudio prospectivo, hallaron un aumento del riesgo de sangrado por úlceras de estrés en pacientes con ventilación mecánica prolongada o coagulopatía. El riesgo de sangrado también está aumentado en pacientes con hipotensión. Los pacientes con sepsis severa se asume que se encuentran en alto riesgo de sangrado por úlceras de estrés, en base a la presencia de los factores de riesgo anteriormente citados. No existe ningún ensayo randomizado que evalúe en forma específica el efecto de la profilaxis sobre la evolución clínica en una población de riesgo sin los factores de riesgo adicionales precitados. Sin embargo, existe evidencia que la profilaxis disminuye la incidencia de sangrado gastrointestinal evidente y sangrado clínicamente significativo en subgrupos de pacientes críticos, que incluyen pacientes con sepsis severas.

Todos los pacientes con sepsis severa deben recibir profilaxis para la úlcera por estrés. La terapéutica recomendada incluye antagonistas H₂ (cimetidina o ranitidina), y sucralfato. Los

bloqueantes H₂ son preferibles. Los antiácidos también son efectivos, pero en general se proponen como segunda alternativa debido a la necesidad de monitorizar el pH gástrico y la posible asociación con neumonía asociada a ventilador. En casos en los cuales no se puede administrar sucralfato o antagonistas H₂, se recomienda el empleo de inhibidores de la bomba de protones.

Soporte nutricional

En los pacientes sépticos se han descrito una serie de modificaciones en el metabolismo intermedio, como el aumento de los requerimientos nutricionales a fin de mantener una efectiva función cardíaca, el incremento en la síntesis de proteínas de fase aguda y la competición metabólica por los aminoácidos liberados en la proteólisis muscular. Todo ello hace evidente la necesidad de un nivel adecuado de soporte metabólico tan pronto como se hace el diagnóstico de sepsis. En la Tabla 14 se indican las recomendaciones actuales sobre nutrición en los pacientes sépticos críticos (Ortiz Leyba y col.). Se debe intentar la nutrición enteral tan pronto como sea posible.

Tabla 14.- Soporte nutricional en los pacientes sépticos.

Calorías	Harris-Benedict x 1,3-1,4
Glucosa	Hasta 5 g/kg/día; 60 a 70% del total de calorías
Lípidos	Hasta 1,5 g/kg/día; 15 a 40% del total de calorías
Aminoácidos	1,3-2,0 g/kg/día, preferiblemente de cadena ramificada
Elementos en trazas	Suplemento de zinc (15-20 mg/día); selenio (120 mg/día), cobre (2-3 mg/día), manganeso (0,8 mg/día), cromo (0,1 mg/día)
Vitaminas	Aporte recomendado mas vitamina E, C, niacina
Electrolitos	Mantener niveles séricos de K, Na, Ca, P, Mg

Asociado con este aspecto cabe destacar la importancia asignada por van den Berghe y colaboradores al control estricto de la glucemia en los pacientes críticos. En un estudio que incluyó 1.548 pacientes críticos, observaron que una terapéutica intensiva con insulina, destinada a mantener una glucemia entre 80 y 110 mg/dl, se asoció con una reducción de la mortalidad durante el cuidado en terapia intensiva del 8,0% en el grupo control contra un 4,6% en el grupo asignado al control estricto de la glucemia. La mayor reducción en la mortalidad se asoció con la muerte asociada a falla pluriparenquimatosa en pacientes con foco séptico probado. El control metabólico, reflejado por la normogluccemia, mas que la dosis de insulina infundida *per se*, está relacionado con los efectos benéficos de la terapéutica insulínica intensiva. Cuando se utiliza la estrategia precedente, el riesgo de hipogluccemia se minimiza por la provisión de un aporte continuo de glucosa. Inicialmente, excepto que el paciente presente hipergluccemia, esto se logra con una infusión de dextrosa al 5% o 10% y luego por la iniciación de nutrición, preferiblemente por vía enteral si la misma es tolerada. En la admisión, el paciente debe recibir una infusión continua de glucosa intravenosa (200-300 g en las 24 horas). Luego de las 24 horas, se debe instituir nutrición parenteral, combinada parenteral y enteral, o enteral total.



En la Tabla 15 se indican las acciones apropiadas dependiente de los niveles de glucosa en sangre.

Tabla 15.- Acciones apropiadas dependiendo de los niveles de glucosa en sangre.

Test	Resultado de glucosa (mg/dl)	Accion
A. Medición de los niveles de glucosa en sangre al ingreso a UTI	>220	Iniciar insulina a una dosis de 2-4 UI/h. Continuar con B
	220-110	Iniciar insulina a una dosis de 1-2 UI/h. Continuar con B
	<110	No administrar insulina. Controlar cada 4 horas. Continuar con B
B. Medición de los niveles de glucosa cada 1-2 horas hasta normalización	>140	Aumentar la dosis de insulina 1-2 UI/h
	110-140	Aumentar la dosis de insulina 0,5-1 UI/h
	Aproximación a lo normal	Ajustar la dosis de insulina en 0,1-0,5 UI/h. Continuar con C.
C. Medición de la glucosa cada 4 horas	Aproximación a lo normal	Ajustar la dosis de insulina en 0,1-0,5 UI/h.
	Normal	No cambiar la dosis de insulina
	60-80	Reducir la dosis de insulina y evaluar la glucosa dentro de la hora
	40-60	Suspender la infusión de insulina, asegurar el aporte de glucosa basal y evaluar la glucosa dentro de la hora
	<40	Suspender la infusión de insulina, asegurar un adecuado aporte de glucosa, administrar 10 g IV de glucosa en bolo y chequear el nivel de glucosa

BIBLIOGRAFIA

- Aberdein J., Singer M.: A systematic review of corticosteroid use in infections. Crit Care 10:203 (doi:10.1186/cc3904)2006
- Aird W.: The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. Blood 101:3765-2003
- Alberti C., Brun-Buisson C., Goodman S., for the European Sepáis Group: Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. Am J Respir Crit Care Med 168:77-2002
- Ali H., Haribabu B., Richardson R.: Mechanisms of inflammation and leukocyte activation. Med Clin North Amer 81:1-1997
- Alia I., Esteban A., Gordo F.: A randomized and controlled trial of the effect of treatment aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock. Chest 115:453-1999
- Amaral A., Opal S., Vincent J.: Coagulation in sepsis. Intensive Care Med 30:1032-2004
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20:864-1992



- Angus D., Linde-Zwirble W., Lidicker J.: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med* 29:1303-2001
- Annane D., Sebille V., Troche G.: A three-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 283:1038-2000
- Annane D., Sebille V., Charpentier C.: Effects of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862-2002
- Annane D., Aegerter P., Jars-Guincestre M.: Current epidemiology of septic shock : the CUB-Rea Network. *Amer J Resp Crit Care Med* 168:165-2003
- Annane D., Cavaillon J.: Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside? *Shock* 20:197-2003
- Annane D., Bellissant E., Bollaert P.: Corticosteroids for severe sepsis and septic shock : a systematic review and meta-analysis. *Brit Med J* 329:480-2004
- Annane D., Sebille V., Bellissant E; for the Ger-Inf-05 Study Group: Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 34:22-2006
- Angus D., Laterre P., Helterbrand J.: The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Crit Care Med* 32:2199-2004
- Aoki H., Kodama M., Tani T.: Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B-immobilized fiber. *Amer J Surg* 167:412-1994
- Asfar P., De Backer D., Hellmann A.: Influence of vasoactive and other therapies on intestinal and hepatic circulations in patients with septic shock. *Critical Care* 8:170-2004
- Assicot M., Gendrel D., Carsin H.: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341:515-1993
- Astiz M.: Fluid therapy. 28th Educational and Scientific Symposium. SCCM. San Francisco, EE.UU, 1999
- Awad S.: State-of-the-art therapy for severe sepsis and multisystem organ dysfunction. *Amer J Surg* 186/5A:23S-2003
- Bakker J., Coffernils M., Leon M.: Blood lactate levels are superior to oxygen derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 99:956-1991
- Bateman R., Walley K.: Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis. *Critical Care* 9 (Suppl 4):S27-2005
- Baumgartner J., Calandra T.: Treatment of sepsis: past and future avenues. *Drugs* 57:127-1999
- Bazzoni F., Beutler B.: The Tumor Necrosis Factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 334:1717-1996
- Beale R., Hollenberg S., Vincent J.: Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32: (Suppl) S455-2004
- Beishuizen A., Thijs L., Vermes I.: Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med* 27:584-2001
- Bell K., Wattie M., Byth K.: Procalcitonin: a marker of bacteraemia in SIRS. *Anaesth Intensive Care* 31:629-2003
- Bellomo R., Tipping P., Boyce N.: Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med* 21:522-1993
- Bernard G., Vincent J., Laterre P. (PROWEST Study): Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344:699-2001
- Bernard G.: Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 31: Suppl S85-2003
- Bernardin G., Pradier C., Tiger F.: Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short term survival in human septic shock. *Intensive Care Med* 22:17-1996
- Beutler B.: Toll-like receptors: how they work and what they do. *Curr Opin Hematol* 9:2-2002
- Bochud P., Bonten M., Marchetti O.: Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32: (Suppl)S495-2004

- Bollaert P., Charpentier C., Levy B.: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 26:645-1998
- Bone H., Westphal M., Van Aken H.: Vasopressin: not only good news. *Crit Care Med* 30:2604-2002
- Bone R.: Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the SIRS and the MODS. *Ann Intern Med* 125:680-1996
- Bone R.: Why sepsis trials fail? *JAMA* 276:565-1996
- Brinnell B., Joyce D.: Recombinant human activated proteinase C: a system modulator of vascular function for treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 29: (Suppl 7): S53-2001
- Buwalda M., Ince C.: Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 28:1208-2002
- Bryant Nguyen H., Rivers E., Knoblich B.: Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:1637-2004
- Carcillo J., Cunnion R.: Septic shock. *Crit Care Clin* 13:553-1997
- Cariou A., Vinsonneau C., Dhainaut J.: Adjunctive therapies in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32 (Suppl) S562-2004
- Carlet J.: Rapid diagnostic methods in the detection of sepsis. *Infect Dis Clin North Amer* 13:483-1999
- Chadda K., Annane D.: The use of corticosteroids in severe sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Ann Med* 34:582-2002
- Chaudry I.: Sepsis: lessons learned in the last century and future directions. *Arch Surg* 134:922-1999
- Coob J., Danner R.: Nitric oxide and septic shock. *JAMA* 275:1192-1996
- Cohen J.: The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 420: 885-2002
- Cohen J., Cristofaro P., Carlet J.: New method of classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 32:1510-2004
- Cole L., Bellomo R., Hart G.: A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 30:100-2002
- Cook J.: Eicosanoids. *Crit Care Med* 33:(Suppl)S488-2005
- Cordonnier C., Buzyn A., Leverger G.: Epidemiology and risk factors for Gram positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 36:149-2003
- Crouser E., Julian M., Blaho D.: Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity. *Crit Care Med* 30:276-2002
- Dasta J.: Vasopressors. 28th Educational and Scientific Symposium. SCCM. San Francisco, EEUU, 1999
- Dhainaut J., Laterre P., Janes J.: Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple organ dysfunction: data from the PROWESS trial. *Intensive Care Med* 29:894-2003
- De Backer D., Vincent J.: VO₂-DO₂ relationships are altered in some critically ill patients. *Semin Respir and Crit Care Med* 16:394-1995
- Dellinger R.: Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 31:946-2003
- Dellinger R., Carlet J., Masur H, for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858-2004
- De Backer D., Creteur J., Silva E.: Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 31:1659-2003
- Diehl J., Borgel D.: Sepsis and coagulation. *Curr Opin Crit Care* 11:454-2005
- Di Giantomasso D., Bellomo R., May C.: The haemodynamic and metabolic effects of epinephrine in experimental hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med* 31:454-2005
- Dinarello C.: Interleukin-1 β - *Crit Care Med* 33:(Suppl)S460-2005
- Dunser M., Mayr A., Ulmer H.: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock. *Circulation*

107:2313-2003

- Efron P., Moldawer L.: Sepsis and the dendritic cell. *Shock* 20:386-2003
- Eichacker P., Parent C., Kalil A.: Risk and the efficacy of antiinflammatory agents: retrospective and confirmatory studies of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1197-2002
- Eisele B., Lamy M., Thijs L.: Antithrombin III in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 24:663-1998
- Ellis C., Jagger J., Sharpe M.: The microcirculation as a functional system. *Critical Care* 9 (Suppl 4):S3-2005
- Ely E., Augus D., Williams M.: Drotrecogin alfa (activated) treatment of older patients with severe sepsis. *Clin Infect Dis* 37:187-2003
- Esmon C.: The protein C pathway. *Chest* 124:(Suppl)26S-2003
- Faust S., Levin M., Harrison O.: Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 345:408-2001
- Fenton K., Parker M.: Severe sepsis: recent advances in management and the need to do more. *Advances in Sepsis* 3:75-2004
- Finfer S., Bellomo R., Boyce N.: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247-2004
- Finfer S., Bellomo R., Lipman J.: Adult-population of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 30:589-2004
- Fink M.: Cytopathic hypoxia. *Crit Care Med* 17:219-2001
- Fourrier F.: Recombinant human activated protein C in the treatment of severe sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32 (Suppl):S534-2004
- Fraser J., Lill M., Figlin R.: The biology of the cytokine sequence cascade. *Semin in Oncology* 23:Suppl4:S2-1996
- French ICU Group for Severe Sepsis: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. *JAMA* 274:968-1995
- French ICU Group for Severe Sepsis: Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *Am J Respir Crit Care Med* 154:617-1996
- Friedman G., De Backer D., Shahla M.: Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med* 24:118-1998
- Garnacho Montero J., Garcia Garmendia J., Barrero A.: Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 31:2742-2003
- Giannoudis P.: Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. *Injury, Int J Care Injured* 34:397-2003
- Gldfarb R., Parrillo J.: Complement. *Crit Care Med* 33:(Suppl)S482-2005
- Gotloib L., Barzilay E., Shustak A.: Hemofiltration in septic ARDS. The artificial kidney as an artificial endocrine lung. *Resuscitation* 13:123-1986
- Granucci F., Feau S., Zanoni I.: The immune response is initiated by dendritic cells via interaction with microorganisms and interleukin-2 production. *J Infect Dis* 187 (Suppl 2):S346-2003
- Grootendorst A., van Bommel E., van der Hoven B.: High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med* 18:235-1992
- Gunn S., Fink M., Wallace B.: The success of early goal directed therapy for septic shock prompts evaluation of current approaches for monitoring the adequacy of resuscitation. *Critical Care* 9: (DOI 10.1186/cc3725)-2005
- Guo R., Riedemann N., Ward P.: Role of C5a-C5aR interaction in sepsis. *Shock* 21:1-2004
- Hack C., Zeerleder S.: The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 29: (Suppl 7)S21-2001
- Hamrahian A., Oseni T., Arafah B.: Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 350:1629-2004

- Handy J.: Mitochondrial dysfunction in sepsis. En Vincent J. (Edit.): 2005 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin 2005
- Harbarth S., Garbino J., Pugin J.: Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 115:529-2003
- Haupt M., Kaufman B., Carlson R.: Fluid resuscitation in patients with increased vascular permeability. *Crit Care Clin* 8:341-1992
- Hayes M., Timmins A., Yau E.: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 330:1717-1994
- Heard S.: Inotropic therapy. 28th Educational and Scientific Symposium. SCCM. San Francisco, EEUU 1999
- Heller A., Heller S., Borkenstein A.: Modulation of host defense by hydrocortisone in stress doses during endotoxemia. *Intensive Care Med* 29:1456-2003
- Hellman J., Warren S.: Antiendotoxin strategies. *Infect Dis Clin North Amer* 13:371-1999
- Heumann D., Glauser M., Calandra T.: Monocyte deactivation in septic shock. *Curr Opin Infect Dis* 11:279-1998
- Heyland D., Cook D., King D.: Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med* 24:517-1996
- Ho J., Al-Musalhi H., Chapman J.: Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 91:105-2006
- Hoffmann J., Vollmar B., Laschke M.: Microcirculatory alterations in ischemia-reperfusion injury and sepsis. *Critical Care* 9 (Suppl 4):S33-2005
- Hollenberg S., Ahrens T., Annane D.: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 32:1928-2004
- Holmes C., Walley K., Chittock D.: The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 27:1416-2001
- Holmes C., Patel B., Russell J.: Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 120:989-2001
- Hotchkiss R., Karl I.: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348:138-2002
- Ihle B.: Adrenocortical response and cortisone replacement in systemic inflammatory response syndrome. *Anaesth Intensive Care* 29:155-2001
- Ince C.: The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical Care* 9 (Suppl 4):S13-2005
- Jones A., Craddock P., Tayal V.: Diagnostic accuracy of left ventricular function for identifying sepsis among emergency department patients with nontraumatic symptomatic undifferentiated hypotension. *Shock* 24:513-2005
- Karzai W., Reinhart K.: Immune modulation and sepsis. *Int J Clin Pract* 51:232-1997
- Keh D., Boehnke T., Weber S.: Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 167:512-2003
- Keh D., Gerlach H.: Low-dose corticosteroids in septic shock. En Vincent J.: Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2004
- Keh D., Sprung C.: Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32 (Suppl):S527-2004
- Kellum J., Johnson J., Kramer D.: Diffusive vs. convective therapy. *Crit Care Med* 26:1995-1998
- Kellum J., Mehta R., Angus D.: The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 62:1855-2002
- Kellum J., Venkataraman R.: Blood purification in sepsis: an idea whose time has come? *Crit Care Med* 30:1387-2002
- Kelly J., O'Sullivan C., O'Riordain M.: Is circulating endotoxin the trigger for the SIRS seen after injury?. *Ann Surg* 225:531-1997
- Kinasevitz G., Zein J., Lee G.: Prognostic value of a simple evolving disseminated intravascular coagulation score in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 33:2214-2005

- Klinzing S., Simon M., Reinhart K.: High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 31:2646-2003
- Knaus W., Sun X., Nystrom P.: Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* 101:1656-1992
- Knuefermann P., Nemoto S., Baumgarten G.: Cardiac inflammation and innate immunity in sepsis shock. *Chest* 121:1329-2002
- Kollef M., Sherman G., Ward S.: Inadequate antimicrobial treatment of infections. A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 115:462-1999
- Kollef M.: Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections. *Drugs* 63:20-2157
- Koo D., Jackman D., Chaudry I.: Adrenal insufficiency during the late stage of polymicrobial sepsis. *Crit Care Med* 29:618-2001
- Krafft P., Steltzer H., Hiesmayr M.: Mixed venous oxygen saturation in critically ill septic shock patients. *Chest* 103:900-1993
- Kreimeier U., Peter K.: Strategies of volume therapy in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Kidney Intern* 53:Suppl 64:S75-1998
- Kvetan V., Mustafa I., Dobb G.: Consensus Conference: Resuscitation of patients in septic shock. *Intensive Care World* 15:72-1998
- Lamy M., Thijs L.: Round Table Conference on Mediators of Sepsis: Brussels, Belgium, March 1992. *Intensive Care Med* 20:238-1994
- Landry D., Levin H., Gallant E.: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 95:1122-1997
- Landry D., Oliver J.: Mechanisms of disease: the pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 345:588-2001
- Lark R., Chenoweth C., Saint S.: Four year prospective evaluation of nosocomial bacteremia: epidemiology, microbiology and patient outcome. *Diagn Microbiol and Infect Dis* 38:131-2000
- LeDoux D., Astiz M., Carpati C.: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28:2729-2000
- Leibovici L., Drucker M., Konigsberger H.: Septic shock in bacteremic patients: risk factors, features and prognosis. *Scand J Infect Dis* 29:71-1997
- Leng L., Bucala R.: Macrophage migration inhibitory factor. *Crit Care Med* 33:(Suppl)S475-2005
- Leone M., Bourgoin A., Cambon S.: Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 31:462-2003
- Lepper P., Held T., Schneider E.: Clinical implications of antibiotic induced endotoxin release in septic shock. *Intensive Care Med* 28:824-2002
- Levy B., Bollaert P., Charpentier C.: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock. *Intensive Care Med* 23:282-1997
- Levy B.: Is there a place for epinephrine in septic shock? *Critical Care* 9:561-565 (DOI 10.1186/cc3901)-2005
- Levy M., Fink M., Marshall J., for the International Sepsis Definitions Conference: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31:1250-2003
- Levy M., van der Poll T.: The central role of the endothelium in the crosstalk between coagulation and inflammation in sepsis. *Advances in Sepsis* 3:91-2004
- Levy M., Prince J., Billiar T.: Nitric oxide: a clinical primer. *Crit Care Med* 33:(Suppl)S492-2005
- Liu M., Slutsky A.: Anti-inflammatory therapies: application of molecular biology techniques in intensive care medicine. *Intensive Care Med* 23:718-1997
- Loisa P., Uusaro A., Ruokonen E.: A single adrenocorticotrophic hormone stimulation test does not reveal adrenal insufficiency in septic shock. *Anesth Analg* 101:1792-2005
- Luckner G., Dunser M., Jochberger S.: Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med* 33:2659-2005

- MacArthur R., Miller M., Albertson T.: Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis* 38:284-2004
- Macias W., Yan S., Williams M.: New insights into the protein C pathway: potential implications for the biological activities of drotrecogin alfa (activated). *Critical Care* 9 (Suppl 4):S38-2005
- Marecaus G., Pinsky M., Dupont E.: Blood lactate levels are better prognostic indicators than TNF and IL-6 levels in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 22:404-1996
- Marik P., Mohedin M.: The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 272:1354-1994
- Marik P., Zaloga G.: Adrenal insufficiency in the critically ill. *Chest* 122:1784-2002
- Marik P., Zaloga G.: Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 31:141-2003
- Martin G., Mannino D., Eaton S.: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546-2003
- Martin M.: Epidemiology and clinical impact of Gram negative sepsis. *Infec Dis Clin North Amer* 5:739-1991
- Marshall J.: SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? *Shock* 14:586-2000
- Marshall J., Maier R., Jimenez M.: Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32 (Suppl) S513-2004
- Marshall J., Vincent J., Guyatt G.: Outcome measures for clinical research in sepsis: a report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum. *Crit Care Med* 33:1708-2005
- Matuschak G.: Supranormal oxygen delivery in critical illness. *New Horiz* 5:233-1997
- Maynard N., Bihari D., Beale R.: Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA* 270:1203-1993
- Michaels R., Berenholtz S.: Improving care of the patient with severe sepsis and septic shock. *Contemporary Crit Care* 3 (5): October 2005
- Minnecci P., Deans K., Banks S.: Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 141:47-2004
- Minoja G., Chiaranda M., Fachinetti A.: The clinical use of 99mTc labeled WBC scintigraphy in critically ill surgical and trauma patients with occult sepsis. *Intensive Care Med* 22:867-1996
- Morelli A., Rocco M., Conti G.: Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med* 30:597-2004
- Morelli A., de Castro S., Teboul J.: Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care* 31:638-2005
- Morrison D., Silverstein R., Luchi M.: Structure-function relationships of bacterial endotoxins. *Infec Dis Clin North Amer* 13: 313-1999
- Mullner M., Urbanek B., Havel C.: Vasopressors for shock (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005
- Noto A., Giacomini M., Palandi A.: Levosimendan in septic cardiac failure. *Intensive Care Med* 31:164-2005
- Oberhoffer M., Vogelsang H., Rubwurm S.: Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 37:363-1999
- O'Brien A., Clapp L., Singer M.: Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 359:1209-2002
- Opal S., Cross A.: Clinical trials for severe sepsis: past failures, and future hopes. *Infec Dis Clin North Amer* 13:285-1999
- Opal S., Garber G., LaRosa S.: Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of Drotrecogin alfa activated. *Clin Infect Dis* 37:50-2003
- Opal S., Esmon C.: Functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. *Critical Care* 7:23-2003
- Opal S.: Clinical trial design and outcomes in patients with severe sepsis. *Shock* 20:295-2003

- Opal S.: Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 6:(Suppl.3)S55-2005
- Ortiz Leyba C., Ortiz Moyano C., Jimenez F.: Nutritional support in severe sepsis. *Clin Pulm Med* 10:26-2003
- Oud L., Haupt M.: Persistent gastric intramucosal ischemia in patients with sepsis following resuscitation from shock. *Chest* 115:1390-1999
- Parillo J.: Pathogenic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 328:1471-1993
- Parker M., Peruzzi W.: Pulmonary artery catheters in sepsis/septic shock. *New Horiz* 5:228-1997
- Pascual C., Karzai W., Meier A.: A controlled study of leukocyte activation in septic patients. *Intensive Care Med* 23:743-1997
- Paul M., Silbiger I., Weiser Soares K.: Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Brit Med J* doi 10.1136/bmj.38028.520995.63-2004
- Perl T., Dvorak L., Hwang T.: Long term survival and function after suspected Gram negative sepsis. *JAMA* 274:338-1995
- Pittet D., Rangel Frausto S., Li N.: Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 21:302-1995
- Pittet D., Harbarth S., Suter P.: Impact of immunomodulating therapy on morbidity in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 160:852-1999
- Poeze M., Soldberg B., Greve J.: Monitoring global volume-related hemodynamic or regional variables after initial resuscitation: what is a better predictor of outcome in critically ill septic patients? *Crit Care Med* 33:2494-2005
- Povoa P.: C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 28:235-2002
- Presteri E., Staudinger T., Pettermann M.: Cytokine profile and correlation to the APACHE III and MPM II scores in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 156:825-1997
- Rangel Frausto M., Pittet D., Costigan M.: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 273:117-1995
- Rangel Frausto M.: The epidemiology of bacterial sepsis. *Infect Dis Clin North Amer* 13:299-1999
- Riewald M., Ruf W.: Role of coagulation protease cascades in sepsis. *Critical Care* 6 (DOI 10.1186/cc 1825): 2002
- Rivers E., Nguyen B., Havstad S.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-2001
- Rogiers P.: Hemofiltration treatment for sepsis: Is it time for controlled trials?. *Kidney Int* 56 Suppl.72: S99-1999
- Ronco C., Brendolan A., Winchester J.: First clinical experience with an adjunctive hemoperfusion device designed specifically to remove beta 2-microglobulin in hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1334:166-2001
- Ruokonen E., Parviainen I., Uusaro A.: Treatment of impaired perfusion in septic shock. *Ann Med* 34:590-2002
- Sands K.: Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 278:234-1997
- Schiff H., Lang S., Fischer R.: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346:305-2002
- Schrier R., Wang W.: Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 351:159-2004
- Schroder J., Staubach K., Zabel P.: Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Arch Surg* 384:33-1999
- Schultz M., van der Poll T.: Animal and human models for sepsis. *Ann Med* 34:573-2002
- Scumpia P., Moldawer L.: Biology of interleukin-10 and its regulatory roles in sepsis syndromes. *Crit Care Med* 33:(Suppl)S468-2005
- Shands J.: Empiric antibiotic therapy of abdominal sepsis and serious perioperative infections.

Surg Clin North Amer 73:291-1993

Sharma S., Kumar A.: Septic shock, multiple organ failure, and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 9:199-2003

Sibbald W., Doig G., Inman K.: Sepsis, SIRS and infection. *Intensive Care Med* 21:299-1995

Sierra S., Rello J., Bailen M.: C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 30:2038-2004

Silance P., Simon C., Vincent J.: The relation between cardiac index and oxygen extraction in acutely ill patients. *Chest* 105:1190-1994

Singer M.: Metabolic failure. *Crit Care Med* 33:(Suppl)S539-2005

Siroux V., de Backer D., Yalavatti G.: Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock: comparison of low-dose and conventional corticotropin test. *Crit Care Med* 33:2479-2005

Society of Critical Care Medicine: Daybreak Panel Discussion: Management of septic shock. San Francisco, CA, February 3, 1995

Solomkin J.: Sepsis as a descriptor, not a disease. *Theor Surg* 9:12-1994

Spronk P., Zandstra D., Ince C.: Sepsis is a disease of the microcirculation. *Critical Care* 8:462-2004

Stein B., Pfenninger E., Grunert A.: Influence of continuous haemofiltration on haemodynamics and central blood volume in experimental endotoxic shock. *Intensive Care Med* 16:494-1990

Strutz E., Heller G., Krasemann K.: Relationship of antibodies to endotoxin core to mortality in medical patients with sepsis syndrome. *Intensive Care Med* 25:435-1999

Su F., Nguyen N., Wang Z.: Fever control in septic shock: beneficial or harmful? *Shock* 23:516-2005

Tanamoto K.: Novel strategies to attenuate the effect of lipopolysaccharide on the immune response. *Curr Opinion in Infect Dis* 10:177-1997

Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Crit Care Med* 27:639-1999

The EPISEPSIS Study Group: EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French Intensive Care Units. *Intensive Care Med* 30:580-2004

Traylor R., Pearl R.: Crystalloid versus colloid versus colloid: all colloids are not created equal. *Anesth Analg* 83:209-1996

Trzeciak S., Dellinger P.: Other supportive therapies in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32 (Suppl) S571-2004

Trzeciak S., Rivers E.: Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Critical Care* 9 (Suppl 4):S20-2005

van den Berghe G., Wouters P., Weekers F.: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Eng J Med* 345:1359-2001

van den Berghe G., Wouters P., Bouillon R.: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 31:359-2003

van der Poll T., van Deventer S.: Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Amer* 13:413-1999

Venkataraman R., Subramanian S., Kellum J.: Extracorporeal blood purification in severe sepsis. *Critical Care* 7:139-2003

Verdant C., de Backer D.: How monitoring of the microcirculation may help us at the bedside. *Curr Opin Crit Care* 11:240-2005

Verhoef J., Hustinx W., Frasa H.: Issues in the adjunct therapy of severe sepsis. *J Antimicrob Chemother* 38:167-1996

Villar J., Maca-Meyer N., Perez-Mendez L.: Understanding genetic predisposition to sepsis. *Critical Care* 8:180-2004

Vincent J., Bihari D., Suter P., and EPIC International Advisory Committee: The prevalence of

- nosocomial infection in Intensive Care Units in Europe. JAMA 274:639-1995
- Vincent J.: New therapies in sepsis. Chest 112:330S-1997
- Vincent J.: Microvascular endothelial dysfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology. Critical Care 5:S1-2001
- Vincent J., Abraham E., Annane D.: Reducing mortality in sepsis: new directions. Critical Care 6 (Suppl3):S1-2002
- Vincent J., Sun Q., Dubois M.: Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. Clin Infect Dis 34:1084-2002
- Vincent J., Angus D., Artigas A.: Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. Crit Care Med 31:834-2003
- Vincent J., De Backer D.: Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. Critical Care 9 (Suppl 4):S9-2005
- Warren B., Eid A., Singer P.: High dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA 286:1869-2001
- Waterer G., Wundrink R.: Genetic variability in the systemic inflammatory response. Critical Care: 4 April 2003
- Weinstein M., Towns M., Quartey S.: The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infec Dis 24:584-1997
- Westphal M., Ertmer C., Bone H.: Role of vasopressin and terlipressin in the setting of systemic inflammation. En Vincent J. (Edit): Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin 2004
- Wheeler A., Bernard G.: Treating patients with severe sepsis. N Engl J Med 340:207-1999
- Wiedermann C., Kaneider N.: Comparison of mechanisms after *post-hoc* analyses of the drotrecogin alfa (activated) and antithrombin III trials in severe sepsis. Ann Med 36:1-2004
- Yan S., Helterbrand J., Hartman D.: Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. Chest 119:915-2001
- Zanetti G., Glauser M.: Prevention and treatment of sepsis and septic shock. Curr Opinion in Infect Dis 10:139-1997
- Zeni F., Natanson C.: Antiinflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. Crit Care Med 25:1095-1997
- Zimmerman J.: Use of blood products in sepsis: An evidence-based review. Crit Care Med 32 (Suppl):S542-2004
- Zingarelli B.: Nuclear factor- κ B. Crit Care Med 33:(Suppl)S414-2005