

Estrategias para mejorar la sobrevivencia de los pacientes con sepsis severa

Strategies for improving survival in patients with severe sepsis

Manuel Mayorga Espichán¹

RESUMEN

La sepsis es un síndrome que complica una infección grave desencadenada por una respuesta sistémica variable del huésped que produce daño tisular generalizado. La sepsis no tiene un cuadro clínico característico y su diagnóstico está basado en una elevada sospecha clínica y la verificación de algunos parámetros generales, inflamatorios, hemodinámicos, de disfunción orgánica y perfusión tisular. La resucitación enérgica precoz de los pacientes en shock séptico en las primeras 6 horas de su admisión, el inicio de antibióticos dentro de la primera hora, el uso de esteroides a dosis bajas en los pacientes con shock refractario en las primeras 24 horas, el mantenimiento de la normoglicemia después de la estabilización en la UCI en los pacientes post-quirúrgicos, la ventilación mecánica usando una estrategia protectora pulmonar en los pacientes con ARDS y la administración de rh-APC en pacientes seleccionados puede reducir de manera significativa la mortalidad.

Palabras clave: Sepsis, choque séptico, mortalidad.

ABSTRACT

Sepsis is a syndrome complicating any severe infection, and it is triggered by a variable systemic host response, leading to generalized tissue damage. Sepsis does not have a characteristic clinical picture, and its diagnosis is based in a high suspect index and the verification of some general, inflammation, hemodynamic, organic dysfunction, and tissue perfusion parameters. Mortality rates in affected patients may be greatly reduced using aggressive measures during the first 6 hours after admission, starting antibiotics in the first hour after admission, using low-dose steroids in patients with refractory shock during the first 24 hours, maintaining normal blood sugar levels after ICU stabilization in post-surgical patients, using mechanical ventilation with a pulmonary protection strategy in patients with ARDS and the administration of rh-APC (recombinant human activated protein C) in selected patients.

Keys words: Sepsis, shock, septic, mortality.

Las infecciones siguen siendo causas importantes de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, especialmente en los países en vías de desarrollo, donde las llamadas infecciones emergentes y re-emergentes tienen un impacto importante en la salud pública y economía de nuestros países.

Las infecciones graves, independientemente del agente patógeno y/o el foco primario de infección, evolucionan hacia una vía final común con alteración en la función de uno o más órganos a distancia, lo que conocemos con el nombre de *Sepsis severa*.

Los criterios diagnósticos de este síndrome, fueron establecidos hace dos décadas (Tabla 1.)¹ en un contexto internacional en el que se realizaban ensayos clínicos de terapias innovativas utilizando estrategias dirigidas a modular la respuesta orgánica en sepsis. Estos criterios diagnósticos fueron concebidos para uniformizar las definiciones operacionales con la finalidad de poder comparar los resultados entre diferentes grupos de investigación. Posteriormente han sido actualizados sobre una base orientada al diagnóstico a la cabecera del paciente en 25 parámetros generales, inflamatorios, hemodinámicos, de disfunción orgánica y perfusión tisular (Tabla 2.)².

Existe aun la idea general de que la *Sepsis* (llamada anteriormente “Septicemia” o “Síndrome séptico”) es

sinónimo de “infección generalizada”, esto es, el resultado de la “siembra” o diseminación del patógeno desde el sitio primario de infección, hasta los diferentes órganos comprometidos. Sin embargo, la disfunción orgánica en sepsis, es en realidad consecuencia de la *Respuesta Orgánica* del huésped infectado, cuyos mecanismos de defensa generan una “*respuesta exagerada*” en su intento por controlar la infección, que además de eliminar al germen responsable, “lesiona” a estos órganos distantes inicialmente sanos y libres del patógeno^{3,4}. Estos mediadores de la respuesta orgánica en sepsis (inflamatorios, inmunológicos y bioquímicos) han sido identificados y podrían ser usados también como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico (Tabla 3.).

En EE.UU. se calcula que se presentan 750 000 nuevos casos anuales, la mitad de los cuales serán admitidos a la UCI, lo que incrementa en promedio 20 días la estancia hospitalaria y eleva de manera significativa los costos de atención: \$USD 22 100 por caso y \$USD 16 500 millones de gasto anual en ese país⁵. De otro lado, a pesar de los grandes avances de las últimas décadas en la atención de los pacientes críticos, la elevada mortalidad en sepsis severa (alrededor del 30%) sigue invariable y su incidencia en aumento, lo que ha motivado la preocupación de los expertos mundiales por el desarrollo de “*Campañas de sobrevivencia*”. El año 2004 se publicaron por primera vez las guías de manejo de sepsis severa y shock séptico fruto de un esfuerzo internacional en el que participaron 55 expertos reunidos en una conferencia de consenso con la intención de buscar las mejores estrategias dirigidas a mejorar la sobrevivencia: *Surviving Sepsis Campaign (SSC)*⁶. Recientemente estas guías han sido actualizadas

1. Médico Especialista en Medicina Intensiva. Maestría en Enfermedades Infecciosas. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva y Cuidados Intermedios del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú (HCFAP). Past-Presidente de la Sociedad Peruana de Medicina Intensiva (SOPEMI). Director Ejecutivo de *Red Intensiva@Perú*.

incorporando los estudios aparecidos en la literatura médica en los últimos 4 años⁷, para lo cual se ha utilizado un nuevo sistema de valoración tanto de la calidad de evidencia como de la fuerza de las recomendaciones: el Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La calidad de la evidencia se ha estratificado según el tipo de estudio en: *A* (ensayo controlado randomizado, ECR), *B* (ECR de menor grado

o estudio observacional de mayor grado), *C* (estudios observacionales bien realizados) y *D* (series de casos u opinión de expertos). La fuerza de las recomendaciones se ha categorizado en 1 (FUERTE: “recomendamos”) y 2 (DÉBIL: “sugerimos”). Las recomendaciones más importantes de la Campaña de Supervivencia 2008 son mostradas en el Tabla 4.

Tabla 1. Definiciones y criterios diagnósticos de sepsis adaptados de la Conferencia de Consenso de 1991

Infección	Respuesta inflamatoria secundaria a la presencia de microorganismos o a la invasión por estos de tejidos del huésped que habitualmente son estériles.
Bacteriemia	Presencia de bacterias viables en la sangre.
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)	Respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por gran variedad de enfermedades (pancreatitis, vasculitis, tromboembolismo, quemaduras o cirugía mayor) como consecuencia de una “disregulación” de la respuesta inflamatoria del huésped. Se reconoce clínicamente por dos o más de las siguientes condiciones: 1. Temperatura > 38,5 °C o < 35 °C 2. Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto 3. Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/minuto, PaCO ₂ < 32 mm Hg 4. Leucocitos > 12.000/mm ³ o < 4.000/mm ³ ó > 10% de abastones
Sepsis	Respuesta inflamatoria sistémica causada por una infección.
Sepsis grave	Sepsis y al menos un signo de los siguientes de disfunción multiorgánica o hipoperfusión: áreas de piel moteada; tiempo de llenado capilar ≥ 3 seg; diuresis < 0,5 ml/kg/h o necesidad de terapia sustitutiva renal; lactato > 2 mmol/l, alteración aguda del estado mental o electroencefalograma anormal; plaquetas < 100.000/ml o CID; SDRA; disfunción cardíaca(ecocardiograma)
Shock séptico	Sepsis grave que a pesar de un adecuado aporte de fluidos (20-30 ml/kg/ de expansor de volumen o 40-60 ml/kg de solución cristaloides), persiste la hipotensión (PAM < 60mm Hg -en pacientes con hipertensión PAM < 80 mm Hg-; PAS < 90 mm Hg o una reducción > 40 mm Hg con respecto a la basal) y los signos de hipoperfusión periférica, requiriendo tratamiento con agentes inotrópicos o vasopresores (Dopamina > 5 µg/kg/min o Noradrenalina > 0,10 µg/kg/min)
Shock séptico refractario	Necesidad de Dopamina >15 µg/kg/min o Noradrenalina > 0,25 µg/kg/min para mantener una PAM > 60 mm Hg (80 mm Hg si hay hipertensión previa).
Disfunción orgánica múltiple (Dom)	Presencia de alteraciones de la función de algún órgano de forma que su homeostasis no puede ser mantenida sin intervención.

Modificado de 1991 ACCP/SCCM Consensus Conference¹ y Sepsis y Shock séptico⁵³.

CID: Coagulación Intravascular Diseminada SDRA: Síndrome de Distress Respiratorio Agudo

PAM: Presión Arterial Media PAS: Presión Arterial Sistólica

En realidad, si evaluamos la evidencia disponible, son pocas las estrategias terapéuticas que a través de estudios clínicos de alto nivel metodológico, han mostrado tener algún impacto significativo sobre la mortalidad en estos pacientes.

La resucitación precoz orientada por metas (EGDT, *Early Goal Directed Therapy*) en las primeras 6 horas de atención de los pacientes en shock séptico, con monitoreo mínimo (catéter venoso central, línea arterial y sonda vesical),

dirigida a obtener parámetros hemodinámicos mínimos de Presión Venosa Central (PVC: 8-12 mmHg), Presión Arterial Media (PAM > 65 mmHg) y Saturación Venosa Central (SvcO₂ >70%), ha mostrado en un ensayo clínico reducir hasta en un 42% la mortalidad hospitalaria⁸. Una versión modificada y actualizada del protocolo de Rivers y col. es mostrada en la Figura 1. Esta estrategia ha sido validada posteriormente en estudios prospectivos en la Emergencia con iguales resultados⁹. De otro lado,

si bien es cierto la resucitación energética con fluidos es fundamental en las fases iniciales del tratamiento, luego de la reanimación inicial los retos de fluidos no aumentan la perfusión y pueden ser incluso deletéreos¹⁰. Recientemente un interesante ensayo clínico que utiliza el monitoreo del lactato en sangre en lugar de la SvcO₂ como meta de la resucitación inicial (Clearance > 10%) ha mostrado ser un marcador igualmente confiable para predecir el pronóstico de supervivencia¹¹.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de sepsis severa 2001

Parámetros Generales	Fiebre (T° > 38.3°C) Hipotermia (T° < 36°C) Taquicardia >90/min Taquipnea >30/min Alteración del estado mental Edema significativo o Balance hídrico positivo >20 ml/k/24 horas Hiperglicemia > 110 mg % en ausencia de diabetes
Parámetros inflamatorios	Leucocitosis > 12,000 Leucopenia < 4000 Leucocitos normales con > 10% de bastones PCR > 2 DS encima de valores normales Procalcitonina > 2 DS encima de valores normales
Parámetros hemodinámicos	Hipotensión arterial (PAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg ó Descenso > 40 mmHg en PAS) SvcO ₂ > 70% IC > 3.5 lt/min/m ²
Parámetros de disfunción orgánica	Hipoxemia (PaO ₂ /FiO ₂ < 300) Oliguria aguda < 0.5 ml/k/hora por al menos 2 horas Incremento de Creatinina sérica > 0.5 mg% Coagulopatía (INR > 1.5 ó TTPA > 60 seg) Trombocitopenia < 100,000 Hiperbilirrubinemia > 4 mg% Ileo (Ausencia de RHA)
Parámetros de perfusión tisular	Lactato arterial > 3 mmol/lt Llenado capilar lento o moteado cutáneo

Modificado de 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference²

DS: Desviación Standard PAS: Presión Arterial Sistólica PAM: Presión Arterial Media

SvO₂: Saturación Venosa Central de Oxígeno

IC: Índice Cardíaco (Gasto cardíaco/m² superficie corporal)

PaO₂: Presión parcial de Oxígeno en sangre arterial FiO₂:

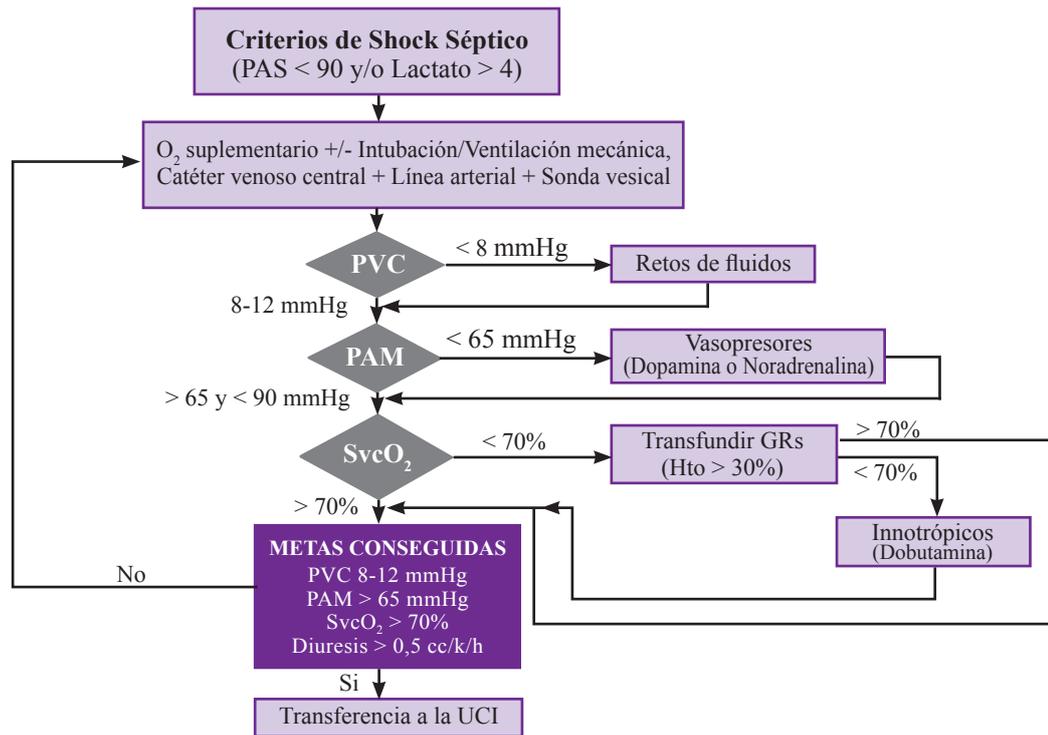
Fracción (%) de Oxígeno en el aire inspirado

Los estudios clínicos en pacientes con diferentes tipos de infecciones graves¹²⁻¹⁶, incluyendo aquellos con sepsis¹⁷, han demostrado que el tratamiento antibiótico inapropiado puede incrementar el riesgo de mortalidad más de cuatro veces. De otro lado, un precoz estudio del profesor argentino Carlos Luna en pacientes con neumonía

Tabla 3. Mediadores/biomarcadores en sepsis

Células circulantes	
Recuento celular	Recuento total de leucocitos Recuento de neutrófilos Recuento de linfocitos Recuento de plaquetas
Marcadores de la superficie de leucocitos	Antígeno de diferenciación celular CD11b Molécula de adhesión intercelular(ICAM-1) CD63 CD64 CD66b
Otras propiedades	Migración de leucocitos PMN Perfil de expresión de genes de leucocitos Volumen medio plaquetario
Péptidos	
Monocito/macrófago	Factor de Necrosis Tumoral α (TNF-α) Interleukina 1α Interleukina 1β Interleukina 6 Interleukina 8 Interleukina 10 Interleukina 18 Factor Inhibidor de la Migración de Macrófagos (MIF) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM-1) High mobility group box protein 1 (HMGB-1)
Productos de leucocitos	Selectina soluble L (=CD62L) Selectina soluble P (=CD62P)
Productos de las células endoteliales	Soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1=CD106) Selectina soluble E (=CD62E)
Otros productos celulares	Soluble intercellular adhesion molecule (sICAM-1) Soluble haemoglobin scavenger receptor (sCD163) Growth arrest specific protein 6 (Gas6) Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor Soluble tumour necrosis factor receptor 1 (sTNFR-p55) Soluble tumour necrosis factor receptor 2 (sTNFR-p75)
Reactantes de fase aguda	Proteína C Reactiva (PCR) Ferritina Lactoferrina Neopterina Procalcitonina Amiloide sérico A
Otros	Forma de onda del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (aPTT) Fibronectina
Productos microbianos	Endotoxinas

Tomado y modificado de *Sepsis: definition, epidemiology and diagnosis*³



Fuente: Modificado de Rivers, et al Early goal – directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock(8) y León-Gil C, et al. Recommendations for the initial and multidisciplinary diagnostic management of severe sepsis in the hospital Emergency Departments(54). PAS: Presión Arterial Sistólica PVC: Presión Venosa Central PAM: Presión Arterial Media SvCO₂: Saturación de Oxígeno en Sangre Venosa Central (sangre obtenida del catéter venoso central) GRs: Glóbulos RojosFuente: Modificado de Rivers, et al Early goal – directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock(8) y León-Gil C, et al. Recommendations for the initial and multidisciplinary diagnostic management of severe sepsis in the hospital Emergency Departments(54). PAS: Presión Arterial Sistólica PVC: Presión Venosa Central PAM: Presión Arterial Media SvCO₂: Saturación de Oxígeno en Sangre Venosa Central (sangre obtenida del catéter venoso central) GRs: Glóbulos Rojos.

Figura 1. Reanimación inicial en emergencia del paciente con shock séptico

Asociada a Ventilador (NAV) demostró que la corrección ulterior del esquema antimicrobiano según los resultados de la microbiología o la evolución clínica, en el grupo de pacientes con tratamiento empírico inicial inapropiado, no modificó significativamente la mortalidad^{18,19}; lo que pone de relieve la importancia de elegir un esquema antibiótico adecuado desde un inicio y ha servido para justificar el nuevo paradigma de “Desescalamiento antibiótico”^{20, 21}, en el tratamiento de las infecciones severas. Así, un estudio de cohorte retrospectiva que involucró a 2731 pacientes con shock séptico encontró que cuando el tratamiento antibiótico apropiado se iniciaba antes de 1 hora de la hipotensión recurrente o persistente, la sobrevivencia era del 80%, descendiendo posteriormente a un ritmo promedio de 8% por hora de retraso, hasta llegar a sólo el 33% a las 6 horas^{22, 23}. Contrariamente a lo que pensábamos, estudios recientes sugieren que el tratamiento antibiótico combinado con dos ó más agentes no disminuye la mortalidad en los pacientes sépticos inmunocompetentes, incrementado por el contrario la toxicidad y los costos; excepto en aquellos con infecciones por patógenos multiresistentes como *Pseudomonas aeruginosa* o críticamente enfermos²⁴⁻²⁷. Finalmente, parece ser que no es necesario prolongar de manera innecesaria el tratamiento antibiótico ya que esto no reduce la mortalidad ni disminuye la tasa de recurrencia, favoreciendo por el contrario la emergencia

de patógenos multiresistentes e incrementando los costos de manera dramática²⁸⁻³⁰. Una muy completa revisión sobre el uso de antibióticos en pacientes con sepsis y shock séptico en diferentes escenarios clínicos ha sido publicada recientemente³¹.

Un ensayo clínico multicéntrico francés dirigido por Annane y cols.³² y realizado en 300 pacientes en shock séptico encontró que el 70% no respondía adecuadamente a un test acortado de estimulación con corticotropina (ACTH) siendo incapaces de incrementar su nivel de cortisol sérico por encima del punto de corte de 9 ug/dl (a pesar de tener niveles hormonales de base en el rango normal), siendo catalogados como “no respondedores” o con insuficiencia suprarrenal “relativa”. El posterior ensayo de esteroides a dosis bajas (Hidrocortisona 50 mg IV cada 6 horas) durante 7 días en este subgrupo de pacientes demostró ser capaz de reducir en 15% el riesgo relativo de mortalidad a los 28 días; así como el requerimiento de drogas vasoactivas en aquellos con hipotensión sostenida-refractaria. Sin embargo, un posterior estudio multicéntrico multinacional (estudio CORTICUS) no encontró diferencias significativas en la sobrevivencia a los 28 días, a pesar que los pacientes que recibieron esteroides mostraron una más rápida reversión del shock³³. Estos resultados sugieren que la inestabilidad hemodinámica (shock refractario a vasopresores a dosis altas) podría

**Tabla 4. Campaña de sobrevivencia en sepsis
Actualización de las Guías de Manejo 2008**

A) RESUCITACIÓN INICIAL Y MANEJO DE LA INFECCIÓN

Resucitación inicial (Primeras 6 horas)	Iniciar la resucitación inmediatamente en pacientes con hipotensión o lactato sérico > 4 mmol/lit, sin esperar que el paciente sea admitido a la UCI (1C). Las metas de la resucitación inicial son: PVC de 8 a 12 mmHg (12 a 15 es recomendable en presencia de ventilación mecánica o compliance ventricular disminuido), PAM > 65 mmHg, gasto urinario > 0.5 ml/k/h y Svc > 70% (1C).
Diagnóstico	Obtener cultivos apropiados antes de iniciar antibióticos sin retrasar de manera significativa el inicio de los mismos (1C). Realizar lo antes posible estudios de imágenes con la intención de confirmar y tomar muestras de cualquier fuente de infección (1C).
Terapia antibiótica	Iniciar antibióticos IV tan pronto como sea posible y siempre dentro de la PRIMERA HORA de reconocida la sepsis severa (1D) y el shock séptico (1B). La terapia antibiótica debe ser de amplio espectro, usando uno o más agentes activos contra los patógenos bacterianos/micóticos más probables y con una buena penetración en el foco sospechado (1B). Revalorar diariamente el esquema antibiótico a fin de optimizar la eficacia, prevenir la resistencia, evitar toxicidad y minimizar los costos (1C). Considerar terapia combinada en infecciones por <i>Pseudomonas</i> (2D) y empírica combinada en neutropénicos (2D) por menos de 3 a 5 días y desescalar luego de recibir los cultivos (2D). La duración del tratamiento debe ser de 7 a 10 días (1D). Se debe identificar y controlar lo más rápidamente posible cualquier foco infeccioso dentro de las primeras horas de presentación (1D) Vg.: drenaje de absceso o desbridamiento de tejido necrótico.

B) SOPORTE HEMODINÁMICO Y TERAPIA ADYUVANTE

Fluidoterapia y vasopresores	La resucitación con fluidos puede realizarse con cristaloides o coloides (1B) con el objetivo de llevar la PVC > 8 mmHg usando retos de 1000 ml (cristaloides) ó 300-500 ml (coloides) en 30 minutos (1D). La PAM debe ser llevada > 65 mmHg (1C). La Noradrenalina y Dopamina administradas a través de una vía central son los vasopresores de elección iniciales (1C). La Vasopresina (0.03 U/min) puede ser posteriormente agregada en pacientes refractarios a otros vasopresores. La Dobutamina puede iniciarse en pacientes con disfunción miocárdica cuando el gasto cardiaco permanece bajo a pesar de la resucitación con fluidos y el uso combinado de inotrópicos/vasopresores. No se recomienda el uso de dopamina a dosis bajas para protección renal (1A).
Esteroides y control de glicemia	Considerar Hidrocortisona IV (< 300 mg/d) cuando la hipotensión responde pobremente a una adecuada resucitación con fluidos y vasopresores (2C), la que deberá ser descontinuada una vez que los vasopresores son suspendidos (2D). Usar insulina IV para controlar la hiperglicemia en pacientes con sepsis severa después de la estabilización en la UCI (1B). El objetivo es tener niveles de glicemia < 150 mg/dl (2C).
SopORTE hematológico y proteína C activada	Administrar glóbulos rojos cuando la Hb < 7 g/dl para llevarla hasta 7 a 9 g/dl (1B). Un nivel de Hb mayor puede ser requerido en circunstancias especiales: infarto miocárdico, hipoxemia severa, hemorragia aguda, cardiopatía cianótica o acidosis láctica. No usar plasma fresco congelado para corregir anomalías en las pruebas de coagulación, a menos que haya sangrado activo o esté planificando realizar un procedimiento invasivo (2D). La Proteína C Activada recombinante humana (rhAPC) puede ser considerada en pacientes adultos con sepsis severa en alto riesgo de muerte (APACHE II > 25) o disfunción orgánica múltiple, si no hay contraindicaciones (2B).
Otros	Usar una estrategia protectora pulmonar durante la ventilación mecánica en pacientes con IPA/ARDS: volumen tidal de 6 ml/kg (1B) y presión plateau < 30 cmH2O (1C); permitiendo hipercapnia (1C) y usando PEEP alto (1C). Los pacientes en ventilación mecánica deben permanecer en una posición semi-recumbente entre 30° y 45° para prevenir neumonía (1B), a menos que exista una contraindicación. No usar rutinariamente catéter de Swan-Ganz en los pacientes con IPA/ARDS (1A). Se deben usar protocolos y escalas de sedación en los pacientes en ventilación mecánica (1B), permitiendo la interrupción y despertar intermitentes para volver a titular la dosis si fuera necesario (1B). La hemodiálisis intermitente y continua son consideradas equivalentes (2B), aunque la hemodiálisis continua permite un manejo más fácil en los pacientes hemodinámicamente inestables. No usar bicarbonato para mejorar la hemodinámica o reducir los requerimientos de vasopresores cuando se maneja una acidosis láctica por hipoperfusión con pH > 7,15 (1B). La profilaxia de la úlcera de stress puede realizarse usando bloqueadores H2 (1A) o inhibidores de la bomba de protones (1B).

PVC: Presión Venosa Central PAM: Presión Arterial Media
APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
IPA: Injuria Pulmonar Aguda
ARDS: Síndrome de Distress Respiratorio Agudo
PEEP: Presión Positiva al Final de la Espiración

Puntos Críticos

Se considera a la sepsis como un síndrome que complica una infección grave desencadenada por una respuesta sistémica del huésped (inflamatoria, procoagulante, anti-fibrinolítica) que produce daño tisular generalizado. Esta respuesta orgánica es muy variable dependiendo de la inmunidad innata del paciente (polimorfismo genético), el foco primario de infección, tipo de microorganismo causal y la presencia o ausencia de alteraciones inmunes.

La sepsis no tiene un cuadro clínico característico y su diagnóstico está basado en una alta sospecha clínica y la verificación de algunos parámetros generales, inflamatorios, hemodinámicos, de disfunción orgánica y perfusión tisular.

La resucitación precoz de los pacientes en shock séptico, dentro de las primeras 6 horas, con monitoreo mínimo (catéter venoso central, línea arterial y sonda vesical), dirigida a obtener parámetros hemodinámicos mínimos (PVC 8-12 mmHg, PAM > 65 mmHg y SvcO₂ >70%) ha demostrado mejorar significativamente la sobrevivencia.

Se debe iniciar antibióticos tan pronto como sea posible, preferiblemente dentro de la primera hora de reconocida la sepsis severa y el shock séptico.

Considerar esteroides a dosis bajas en pacientes con shock séptico refractario, los que deberán ser descontinuados una vez que los vasopresores son suspendidos.

Mantener un control intensivo de la glicemia (<150 mg%), luego de la estabilización en UCI, especialmente en los pacientes críticos post-quirúrgicos.

Los pacientes con ARDS deben ser ventilados usando una estrategia protectora pulmonar con volúmenes tidales bajos, presiones plateau < 30 mmHg, hipercapnia permisiva y PEEP altos.

Considerar PCA-rh en pacientes con sepsis severa, disfunción de 2 ó más órganos dentro de las 48 horas de iniciada la DOM, APACHE II > 25 y bajo riesgo de sangrado

PVC: Presión Venosa Central
 PAM: Presión Arterial Media
 SvcO₂: Saturación Venosa Central de Oxígeno (Saturación de O₂ en la sangre obtenida del catéter venoso central)
 ARDS: Síndrome de Distress Respiratorio Agudo
 DOM: Disfunción Orgánica Múltiple
 PEEP: Presión Positiva al Final de la Espiración
 APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
 PCA-rh: Proteína C activada recombinante humana

ser un marcador clínico práctico para identificar al subgrupo de pacientes que pudieran beneficiarse de un ensayo de corticoides a dosis bajas. Recientemente se ha sugerido también que los esteroides podrían ser iniciados precozmente dentro de las primeras 24 horas del shock en aquellos pacientes que no responden adecuadamente luego de las 6 horas de reanimación inicial³⁴.

El grupo belga de la doctora Van den Berghe, demostró en un ensayo clínico inicial en 1548 pacientes críticos (60% post-operados de cirugía cardíaca), que el control intensivo de la glicemia a niveles entre 80 y 110 mg/dl puede disminuir en 42% el riesgo relativo de mortalidad

en el subgrupo de pacientes hospitalizados más de 5 días en la UCI³⁵. Sin embargo, un gran ensayo clínico multicéntrico multinacional de control intensivo de glicemia en la UCI que enroló más de 6,000 pacientes en 42 centros (estudio NICE-SUGAR) encontró un incremento estadísticamente no significativo de 2.6 puntos porcentuales en la tasa de mortalidad absoluta y un incremento en la tasa de hipoglicemia (6,8% vs 0,5%)³⁶. Estos mismos resultados fueron encontrados en un reciente ensayo clínico en pacientes con shock séptico³⁷ y en dos recientes meta-análisis que incluyen ensayos clínicos con más de 13,000 pacientes que muestran cómo el control intensivo de la glicemia no mejora la sobrevivencia, pero sí puede incrementar hasta seis veces la morbilidad por hipoglicemia^{38, 39}. En resumen, la mejor evidencia actualmente disponible sugiere que el control intensivo de la glicemia no mejora la sobrevivencia, puede incrementar la mortalidad y está relacionada a una mayor ocurrencia de hipoglicemia⁴⁰.

La ventilación mecánica de los pacientes con Injuria Pulmonar Aguda (IPA) del tipo Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (ARDS) usando volúmenes y presiones altas puede producir trauma alveolar y mayor injuria de la membrana alveolo-capilar, empeorando el intercambio gaseoso y el pronóstico de estos pacientes. El ARDS Network es un ensayo clínico multicéntrico realizado en 10 hospitales universitarios en los EEUU que reclutó a 861 pacientes con IPA/ARDS con PaO₂/FiO₂ < 300 y comparó la mortalidad hospitalaria entre un grupo de pacientes ventilados con Volúmenes tidal (Vts) “estándar” (12 ml/kg Peso corporal) y Presión plateau < 50 cmH₂O; y el grupo de estudio ventilado usando una “estrategia protectora pulmonar” con VTs “bajos” (6 ml/kg Peso corporal) y Presión plateau < 30 cm H₂O. En este ensayo clínico, la estrategia protectora pulmonar usando VTs bajos demostró una reducción del riesgo relativo de mortalidad del 22%⁴¹. Un posterior metanálisis encuentra resultados en la misma dirección⁴².

El conocimiento de la fisiopatología de la sepsis, permitió que a finales de los 80s los investigadores ensayaran una serie de terapias innovativas con moléculas dirigidas contra los mediadores bioquímicos e inmunológicos de la respuesta inflamatoria sistémica, en un intento por modular o atenuar esta respuesta orgánica “exagerada”, lo que en buena cuenta aplacaría el “incendio” que se produce en estos pacientes y por lo tanto mejoraría sus posibilidades de recuperación. Sin embargo, los resultados de estos ensayos clínicos iniciales, lamentablemente fueron negativos. A finales de los 90s la investigación clínica en este campo volvió la mirada hacia otras formas de la respuesta orgánica en sepsis en un afán por intervenirlas y de esta manera, conseguir por otras vías el mismo “efecto de bombero” que se deseaba para aplacar el “incendio” de la respuesta séptica. La atención de los investigadores se centró entonces en la posibilidad de modular la respuesta procoagulante en sepsis⁴³, especialmente en tres nuevas moléculas que mostraban en el gabinete y en los estudios iniciales en animales de experimentación resultados alentadores: Antitrombina III, Proteína C activada y el

Inhibidor de la Vía del Factor Tisular. Lamentablemente los estudios de Fase 3 con Antitrombina III (*KyberSept trial*)⁴⁴ y Tifacogin (*OPTIMIST trial*)⁴⁵, no mostraron mejorar la sobrevivencia de los pacientes con sepsis severa, y su administración estuvo asociada con un inaceptable riesgo de complicaciones hemorrágicas. Por el contrario, la investigación del efecto de Proteína C activada (APC) o Drotrecogin alfa - una molécula que actúa principalmente sobre la respuesta procoagulante del huésped, pero además de inhibir la trombosis, es capaz de inhibir la inflamación y promover la fibrinólisis⁴⁶ - sobre la evolución de la sepsis severa demostró una reducción del 20% en el riesgo relativo de mortalidad a los 28 días en el grupo de pacientes que recibieron APC en infusión IV a la dosis de 24 ug/k/h por 96 horas⁴⁷. De otro lado, un análisis de subgrupos del PROWESS encontró que el impacto positivo de APC sobre la mortalidad era mucho mayor en los pacientes más graves (APACHE II > 25 y con mayor número de órganos comprometidos), no encontrándose los mismos resultados entre aquellos en fase precoz de sepsis (APACHE II bajo y disfunción de un solo órgano)⁴⁸. Así mismo, el estudio ENHANCE demostró que la significativa costo-efectividad de APC en sepsis severa se mantenía sólo si se administraba dentro de las primeras 48 horas de iniciada la disfunción orgánica⁴⁹. Posteriormente, el ensayo clínico ADDRESS⁵⁰ de APC en pacientes con sepsis severa y bajo riesgo de mortalidad (APACHE II < 25 y un solo órgano comprometido) fue precozmente detenido ante la ausencia de efectos benéficos y una incidencia aumentada de complicaciones hemorrágicas serias; lo que confirma que APC sólo debe ser usada en los pacientes más graves, con mayor número de órganos disfuncionantes y alto riesgo de mortalidad. A pesar de la controversia reciente respecto al costo-beneficio de APC en sepsis severa, varios grupos siguen reportando mejoría en la sobrevivencia en los centros que tienen experiencia con su uso⁵¹.

Finalmente, la investigación básica actual de nuevas opciones terapéuticas en sepsis severa está orientada a escudriñar las bases genéticas y moleculares de la misma, y resulta fascinante imaginar un escenario, en un futuro cada vez más cercano, en el cual podamos manejar a nuestros pacientes sépticos, con nuevas moléculas capaces de modular los mecanismos intracelulares responsables de la expresión genética de los mediadores de la respuesta orgánica en sepsis⁵².

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. ACCP/SCCM Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and Guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29:530-538.
3. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ* 2007; 335: 879-883.
4. Nduka O, Parrillo J. The Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin* 2009; 25: 677-702.

5. Martin GS, Mannino DM, Eaton S and Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-54.
- Dellinger P, Carlet J, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30:536-555.
7. Dellinger P, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327.
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal - directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;344:699-709
9. Jones A, Focht A, Horton J, Kline J. Prospective External Validation of the Clinical Effectiveness of an Emergency Department-Based Early Goal-Directed Therapy Protocol for Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest* 2007; 132:425-432.
10. Durairaf L, Schmidt G. Fluid Therapy in Resuscitated Sepsis: Less Is More. *CHEST* 2008; 133:252-263.
11. Jones A, Shapiro N, Trzeciak S. Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2010; 303(8):739-746.
12. Kollef M, Sherman G, Ward S, Fraser V. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *CHEST* 1999;115:462-474.
13. Kollef M, Ward S. The influence of Mini-BAL cultures on patient outcomes: Implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *CHEST* 1998;113:412-420.
14. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996;22:387-394.
15. Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196-200.
16. Ibrahim E, Sherman G, Ward S, Fraser V, Kollef M. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *CHEST* 2000;118:146-155.
17. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia J, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez F, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2742-51.
18. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of Ventilator-Associated Pneumonia. *CHEST* 1997 ;111:676-85
19. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser V, Kollef M. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *CHEST* 2002;122:262-268.
20. Hoffken G and Niederman MS. Nosocomial pneumonia: The importance of a De-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *CHEST* 2002; 122:2183-96.
21. Masterton R, Antibiotic De-Escalation. *Crit Care Clin* 2011; 27: 149-162.
22. Kumar A, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589-96.

23. Funk D, Kumar A. Antimicrobial Therapy for Life-threatening Infections: Speed is Life. *Crit Care Clin* 2011; 27: 53–76.
24. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. B lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2004;328:668-82
24. Safdar N, Handelsman J, Maki D. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *The Lancet Infect Dis* 2004;4:519-27
25. Baddour L, Yu B, Klugman K, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:440-444.
26. Abad C, Kumar A, Safdar N. Antimicrobial Therapy of Sepsis and Septic Shock—When Are Two Drugs Better Than One? *Crit Care Clin* 2011;27: e1–e27.
27. Singh N, Rogers P, Atwood C, Wagener M, Yu V. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:505-511.
28. Chastre J, Wolf M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in adults: A Randomized Trial. *JAMA* 2003;290:2588-98.
29. Micek S, Ward S, Fraser V, Kollef M. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *CHEST* 2004; 125:1791-99.
30. Kumar A. Optimizing Antimicrobial Therapy of Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Clin* 2011; January, Volume 27, Issue 1.
31. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-871.
32. Sprung C, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111-24.
33. Annane D. Adjunct Therapy for Sepsis: How Early? *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12:361–367.
34. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67.
35. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283-97.
36. Annane D, Cariou A, Maxime V, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:341-8. [Erratum, *JAMA* 2010; 303:1698.]
37. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180:821-827.
38. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010; 137:544-51.
39. Kavanagh V, McCowen K. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med* 2010; 363:2540-2546.
40. ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308.
41. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1510-14.
42. Vincent JL. New therapeutic implications of anticoagulation mediator replacement in sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28:S83-S85.
- Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay S, Carl P, Novak I, et al. High-dose Antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869-78.
43. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of Tifacogin (Recombinant Tissue Factor Pathway Inhibitor) in severe sepsis. A Randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:238-47.
44. Esmon CT. The Protein C pathway. *CHEST* 2003; 124:26S-32S.
45. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. The PROWESS Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated Protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709
46. Ely EW, Laterre PF, Angus DC, Helterbrant JD, Levy H, Dhainaut JF, et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:12-19.
47. Bernard G, Margolis B, Shanies H, Ely W, Wheeler A, Levy H, et al. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States trial (ENHANCE US). *CHEST* 2004; 125:2206-2216.
48. Abraham E, Laterre P, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma B, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353:1332-41.
49. Sadaka F, O'Brien J, Migneron M, Stortz J, Vanston A, Taylor R. Activated protein C in septic shock: a propensity-matched analysis. *Critical Care* 2011; 15:R89.
50. Hotchkiss R, Opal S. Immunotherapy for Sepsis — A New Approach against an Ancient Foe. *N Engl J Med* 2010; 363 (1): 87-89.
51. Fariñas MC, Ballesteros MA, Miñambres E, Saravia G. Sepsis y shock séptico. *Medicine*. 2010; 10(49):3282-92.
52. León-Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya-Mir M, Artigas-Raventós A, Borges-Sa M, Candel-González FJ, et al. Consensus document (SEMES-SEMICYUC). Recommendations for the initial and multidisciplinary diagnostic management of severe sepsis in the hospital Emergency Departments. *Med Intensiva*. 2007; 31:375-387.

CORRESPONDENCIA

Dr. Manuel Mayorga Espichán

mmayorgae@yahoo.com