



## Sepsis.

### INTRODUCCIÓN

La sepsis es una entidad cada vez más común debido al aumento de técnicas invasivas, catéteres endovenosos, prótesis e injertos intravasculares, lo que ha llevado a un aumento progresivo de la incidencia de bacteriemias, principalmente intrahospitalarias. La sepsis continua siendo una causa dominante de morbimortalidad, sobre todo en los pacientes hospitalizados, con una mortalidad aproximada al 50% en caso de shock séptico.

### DEFINICIÓN

La sepsis es la respuesta sistémica a una infección. La inflamación es la respuesta esencial del huésped, siendo el desbalance de esta respuesta la que explicaría el inicio y el progreso de la sepsis, resultando en una liberación desproporcionada de mediadores pro-inflamatorios responsables de la vasodilatación, inflamación sistémica y daño tisular generalizado.

En el año 1992, la sociedad médica de cuidados críticos definió los siguientes conceptos:

- **Infección:** Es un fenómeno microbiológico caracterizado por la respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o a la invasión de tejidos normalmente estériles del huésped por los mismos.

**Bacteriemia:** Presencia de bacterias viables en sangre, confirmada por medio de cultivos. Puede ser transitoria.

**Septicemia:** presencia de microorganismos o sus toxinas en sangre.

**Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):** Es una respuesta inflamatoria diseminada ante una variedad de insultos clínicos severos, los que pueden ser infecciosos o no. Ejemplos: pancreatitis, trauma severo, insuficiencia cardíaca severa.

El SIRS se reconoce por la presencia de dos o más de los siguientes:

Temperatura > a 38°C o < a 36°C.

Frecuencia respiratoria > a 20 por minuto o PCO<sub>2</sub> < a 32 mmHg

Frecuencia cardíaca > a 90 latidos por minuto.

Recuento de glóbulos blancos > a 12000 por mm<sup>3</sup> o < a 4000 por mm<sup>3</sup> (o más de 10% de formas inmaduras).

**Sepsis:** En dicha entidad existe evidencia clínica de infección (foco infeccioso), debiendo además estar presentes los signos de SIRS.

**Sepsis severa:** Se considera severa cuando se asocia a disfunción orgánica, hipoperfusión, (incluyendo acidosis láctica, oliguria, alteraciones agudas del status mental o hipoxemia) y/o hipotensión.

**Disfunción orgánica:** 1 o más de los siguientes

Cardiovascular: TAS menor o igual a 90, TAM menor o igual a 70 que mejora con fluidoterapia

Renal: diuresis < 0.5 ml/kg/h durante 1 h, a pesar de fluidoterapia adecuada.

Respiratorio: PAFI menor o igual a 250, o menor o igual a 200 si el pulmón es el único órgano afectado con disfunción.

Sangre: plaquetopenia < 80.000 o descenso mayor a 50 % de la cifra más alta en los últimos 3 días

Acidosis metabólica no explicada por otra causa: pH menor o igual a 7.30 o exceso de base menor o igual a -5 meq/l. Y lactato plasmático mayor a 1.5 veces del valor límite superior normal.

**Shock séptico:** Sepsis asociada a hipotensión (TAS < 90 o 40 mmHg menor que la TA basal del paciente) durante 1 hora luego de una resucitación adecuada con fluidos, con necesidad de vasopresores para mantener una TA adecuada, que se manifiesta por la presencia de alteraciones de la perfusión de órganos, que pueden incluir pero no limitarse a acidosis láctica, oliguria, alteraciones agudas del estado mental.

**Shock refractario:** Es aquel que persiste por más de 1 hora y

no responde al suministro de flúidos ni de inotrópicos u otra medida terapéutica.

**Fallo orgánico múltiple:** Alteración aguda de la función orgánica en un enfermo de modo tal que la homeostasis no puede mantenerse sin intervención médica

En conclusión todos estos procesos forman un continuo de un síndrome que se inicia con la entrada de microorganismos a un huésped.

## FISIOPATOGENIA

Una respuesta inflamatoria normal tiende a ser local y a contener el proceso infeccioso. En el sitio de la injuria el endotelio expresa moléculas de adhesión a PMNs produciéndose la adherencia, quimiotaxis, fagocitosis, y muerte bacteriana. Este proceso es regulado a través del balance entre la producción de citoquinas pro-inflamatorias liberadas por macrófagos activados. La pérdida de este control local o una respuesta exagerada, se traduce en una respuesta sistémica anormal, que se identifica clínicamente como SIRS.

La sepsis puede definirse como “una inflamación intravascular maligna”, no controlada, desbalanceada, y autosostenida. Las consecuencias de la reacción proinflamatoria sistémica incluyen: daño endotelial, disfunción microvascular, alteración de la oferta de oxígeno a los tejidos e injuria multiorgánica, anergia e inmunosupresión.

Ningún órgano está libre de las consecuencias inflamatorias de la sepsis.

A nivel circulatorio los mediadores inflamatorios producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular (hipotensión y disminución de las resistencias vasculares sistémicas), siendo los responsables de este proceso el óxido nítrico producido por el endotelio, prostaciclina y una menor secreción de ADH. Como consecuencia se altera la redistribución de sangre desde el lecho esplácnico a órganos vitales como corazón y cerebro. La hipotensión es la expresión más severa de la disfunción circulatoria en la sepsis.

La alteración de la microcirculación es clave en el desarrollo de falla multiorgánica. En la sepsis se produce una alteración funcional en los capilares imposibilitando la máxima extracción de oxígeno (menor extracción tisular de O<sub>2</sub>), alterando la cadena de fosforilación oxidativa, desviando el metabolismo a la anaerobiosis con producción de lactato.

Como consecuencia de la disfunción endotelial se produce edema tisular por aumento de la permeabilidad vascular, el endotelio pierde su propiedad anticoagulante, hay up-regulation de moléculas de adhesión, microtrombosis con microinfartos, CID, perpetuando así el mecanismo de lesión tisular.

A nivel cardiovascular inicialmente se produce un aumento del gasto cardíaco (no aumentando en ancianos o pacientes con enfermedad cardíaca previa) para mantener una TA adecuada en presencia de vasodilatación sistémica por disminución de RVS

Se ha puesto en evidencia que la depresión miocárdica, inducida por sustancias cardiodepresoras como TNF- $\alpha$ , IL1 y NO, juega un rol fundamental en el shock séptico, siendo esta caracterizada por dilatación biventricular reversible, disminución de la función contráctil y de la respuesta a la reanimación con fluidos EV.

Además ciertos mediadores (endotelina, TxA<sub>2</sub>, acidosis, microembolias, hipoxia) producen hipertensión pulmonar.

A nivel pulmonar como consecuencia de la disfunción endotelial, se produce aumento de la permeabilidad vascular resultando en edema intersticial y alveolar, con el potencial desarrollo de SDRA.

El deterioro de la función renal se produce por NTA.

La hiperglucemia se produce por el aumento de las hormonas de stress con disminución de la liberación de insulina, y la gluconeogénesis inducida por el TNF. Este aumento de la glucemia contribuye a perpetuar el proceso inflamatorio de la sepsis. El metabolismo se torna hipercatabólico.

## ETIOLOGÍA

La sepsis se puede observar tanto en pacientes con infecciones extrahospitalarias como intrahospitalarias, siendo más frecuente en el ámbito intrahospitalario debido tanto al estado inmunológico de los pacientes como a los múltiples procedimientos invasivos a los que se ven sometidos.

En la sepsis de la comunidad debe tenerse en cuenta como factores de riesgo:

Drogadicción endovenosa: S.aureus, Candida

HIV: TBC, MAI, Salmonella, Cryptococo, Histoplasma, Strongiloides stercoralis asociado a bacteriemias por E.coli.

Antecedente de patología urinaria o biliar: entrobacterias

Área endémica.

Con respecto a las infecciones nosocomiales, las más frecuentes son respiratorias, seguidas por las infecciones urinarias, las de heridas quirúrgicas y otros focos. Los gérmenes varían de acuerdo a si el paciente está internado o no. En líneas generales, en los últimos años ha aumentado la incidencia

de sepsis por gram positivos (40%), manteniéndose estable la de gram negativos (35%) y polimicrobiano (11%) , con marcado incremento en la última década de sepsis por hongos (Candida: neutropenia, uso ATB amplio espectro, corticoides, nutrición parenteral) y parásitos.

Paralelo al aumento de las fungemias se produjo un claro descenso de sepsis por anaerobios (2%) debido al empleo de ATB adecuado en forma precoz y la profilaxis quirúrgica.

Los factores de riesgo para el desarrollo de SIRS en pacientes internados en sala general (no UTI) son: mayores de 70 años, daño crónico de órganos (hígado, riñón), cateterismo vesical prolongado, alteraciones del estado de conciencia, neutropenia, hemocultivos positivos, lesiones cutáneas extensa.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la sepsis pueden ser muy polimórficas y están supeditadas a la gravedad del cuadro, suelen superponerse a los signos y síntomas de la enfermedad subyacente y de la infección primaria del paciente.

En cuanto a las infecciones bacterianas existen ciertos signos y síntomas que sugieren una infección sistémica.

### 1. Primarios

**FIEBRE.** La ausencia de fiebre es frecuente en ancianos, uremicos, alcohólicos.

**HIPOTERMIA.** Asociado a mayor mortalidad.

**ESCALOFRIOS.** Suele anunciar la presencia de bacteriemia

**HIPERVENTILACIÓN.** Signo precoz

**LESIONES EN PIEL**

Purpuras o petequias en caso de meningococo, o por coagulopatía.

Ectima gangrenoso: en neutropénicos, por pseudomona

Eritrodermia generalizada: SST por stafilo o strepto

Lividesces por hipoperfusión

Purpura fulminante: shock séptico + CID. Necrosis hemorrágica de partes acras

**CAMBIOS EN EL STATUS MENTAL.** Generalmente en ancianos o pacientes con alteraciones neurológicas previas. La encefalopatía séptica se puede manifestar desde confusión hasta coma, es un diagnóstico de exclusión, asociándose más frecuente a sepsis por stafilococo o candida

### 2. Complicaciones

**HIPOTENSIÓN**

**SANGRADOS.**

**LEUCOPENIA.**

**TROMBOCITOPENIA.**

**POLINEUROPATIA DEL PACIENTE CRITICO.** Trastorno axonal sensitivo-motor

**FALLAS ORGÁNICAS:**

**PULMON:** hipoxemia, acidosis, cianosis

**RIÑÓN:** Oliguria, anuria , acidosis.

**HIGADO:** Ictericia.

**CORAZÓN:** Falla congestiva.

Las fallas orgánicas más importantes están representadas por el SDRA, la coagulopatía (CID) y la insuficiencia renal aguda (IRA).

## DIAGNOSTICO

Se basa en 3 pilares:

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y/O SIGNOS DE SIRS

#### EXAMENES COMPLEMENTARIOS

Hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas. Leucocitosis con desviación a la izquierda y plaquetopenia, aunque puede existir leucopenia, lo cual esta asociado con un pronóstico más desfavorable. Una hemólisis activa se puede ver en caso de bacteriemia por clostridios, paludismo, reacción medicamentosa, o CID (en frotis se ven las alteraciones microangiopáticas en este último caso).

Función renal. Calcio, fósforo, magnesio. IRA o IRC reagudizada

Hepatograma. Aumento de la bilirrubina y de las transaminasas en estadio más avanzado

Glucemia. Hiperglucemia o hipoglucemia más raramente.

Coagulograma con fibrinógeno, si es posible dímero D, PDF y recuento de factores para evidenciar CID.

Gases arteriales con lactato e ionograma. Etapa precoz: alcalosis respiratoria, posteriormente se agrega acidosis metabólica con GAP aumentado por acidosis láctica. Hipoxemia y deterioro del PAFI. El aumento del lactato se asocia a mayor mortalidad.

RX Torax frente y perfil

Sedimento urinario

Rx abdomen o ecografía abdomino-renal si hay sospecha de foco abdominal

Si existe deterioro del status mental se deberá evaluar la necesidad de realizar TAC de cerebro y posterior PL.

EKG.

Eventualmente amilasa, lipasa y enzimas cardiacas

Otros reactantes de fase aguda Eritrosedimentacion, PCR, procalcitonina, proteinograma electroforético. La PCR y la procalcitonina aumentan en correlacion con la gravedad del proceso séptico. La procalcitonina aumenta en la sepsis bacteriana generalizada, por lo tanto es un marcador diagnostico y un indicador de gravedad y pronostico.

### EXAMENES MICROBIOLÓGICOS.

Se realizaran hemocultivos, urocultivos, y cultivos de todos los sitios y líquidos biológicos sospechosos, enviando muestras para cultivos de gérmenes comunes, micobacterias, hongos y parásitos, sin olvidar realizar serologias específicas para virus. Debemos recordar que la toma de cultivos se realiza previa al comienzo de administración de los antibióticos, y que los cultivos pueden resultar negativos debido a tratamiento antibiótico precoz.

**DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:** Situaciones no-infecciosas que pueden simular sepsis

IAM  
TEP  
Pancreatitits aguda  
Embolia grasa  
Embolia de liquido amniótico  
Insuficiencia suprarrenal  
Hemorragia digestiva

Reacciones transfusionales  
Reacciones adversas a drogas  
Grandes quemados  
Politraumatismo  
Sde de lisis tumoral  
Vasculitis-SAF  
Otras causas de shock distributivo: shock neurogenico, anafiláctico  
Otras causas de estado hiperdinamico: beri-beri, hipertiroidismo, Paget, fistulas A-V, sde carcinoide, cirrosis.  
Mastocitosis sistémica

## TRATAMIENTO

El shock séptico es una emergencia medica, requiere un tratamiento inmediato para impedir o limitar la progresión a falla multiorgánica.

### 1. REANIMACION CARDIOVASCULAR.

**2. TRATAMIENTO ATB Y REMOCIÓN DEL FOCO.** Ver capitulos correspondientes

### 3. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES.

Las alteraciones hemodinámicas en el shock séptico las podemos dividir en dos:

Shock hiperdinamico (caliente): HipoTA, bajas RVS, alto GC, extremidades calientes

Shock hipodinamico (frio): HipoTA, bajas RVS, bajo GC, extremidades frias

PATRONES HEMODINAMICOS EN EL SHOCK				
Variable fisiológica	Precargas	Funcion de bomba	Poscarga	Perfusión tisular
Swan-Ganz	Presion Wedge	Gasto cardiaco	RVS	Sat V O2
Hipovolemico	Disminuido	Disminuido	Aumentado	Disminuido
Cardiogénico	Aumentado	Disminuido	Aumentado	Disminuido
Distributivo (Septico)	Dismunida o normal	Aumentado	Disminuido	Disminuido

## MANEJO HEMODINAMICO INICIAL DEL SHOCK SÉPTICO EN SALA.

El objetivo es mantener la perfusion tisular, contrarrestando la hipotension arterial producida por el pasaje de plasma al intersticio por aumento de la permeabilidad vascular, vasoplejia capilar, y la depresión miocárdica.

**1) FLUIDOTERAPIA ENDOVENOSA:** debido a la hipovolemia relativa en el sockh séptica la indicación inicial es la reposición rapida y energica de liquidos endovenosos, al menos que coexistan signos clinicos o radiológicos de insuficiencia cardiaca.

Inicialmente aportar 1 o 2 litros de solucion fisiológica. Ningun estudio randomizado y controlado desmota mejores

resultados sobre la administración de solucion fisiológica vs. albumina o coloides.

Tener presente que los pacientes sépticos son mas susceptibles a desarrollar edema pulmonar, por lo que no se debe sobrepasar una PVC mayor a 12 (o presion wedge mayor a 16).

Luego de la expansión inicial, cuanto liquido debe ser administrado? Evaluar si alcanzamos las siguientes metas: PVC de 8, evaluar presencia de edema pulmonar, perfusion periferica( sensorio, diuresis mayor a 0.7 ml/kg/hora, perfusion cutánea), correccion de la hipoxia tisular, tensión arterial media (TAM) mayor a 65 o tensión arterial sistólica (TAS) mayor a 90.

En caso de haber alcanzado las metas tras la expansión inicial (sepsis grave según la definición) suspender las expansiones e indicar PHP amplio. Reevaluar constantemente situación hemodinámica del paciente, por eventual descompensación y requerimiento de nuevas expansiones e inotrópicos.

Ahora bien si luego de la expansión inicial persiste la hipoten-

sión arterial TAS menor a 90 o TAM menor a 65, o desarrolla edema pulmonar, se indicaran inotrópicos.

## 2) INOTROPICOS:

Mejorar el GC y elevar las RVS	Mantener buena perfusión periférica
--------------------------------	-------------------------------------

DROGA	RECEPTOR				DOSIS	EFECTO
	Alfa 1	Beta 1	Beta 2	Dopaminérgico		
Dopamina	0	+	0	++	2-5 g/kg/m	↑ GC RVS
	+	++	0	++	5-10 g/kg/m	↑ GC
	++	++	0	++	10-20 g/kg/m	↑ RVS
Noradrenalina	+++	+	0	0	0.05-1 g/kg/m	↑ RVS
Dobutamina	0/+	+++	++	0	2.5-20 g/kg/m	↑ GC RVS

**La dopamina** tiene una variedad de efectos dependientes de la dosis. Siendo inotrópica positiva en dosis intermedias, y vasopresora por estimulación alfa en dosis altas. Las dosis bajas de dopamina 1-2 g/kg/min son vasodilatadoras mesentéricas, renal, cerebral y coronario por estimulación dopaminérgica. Hasta el momento no hay evidencia clínica o experimental que la dopamina a "dosis diuréticas" tengan efecto protector de la función renal, incluso a estas dosis bajas se corre el riesgo de desarrollar hipotensión, por estímulo dopaminérgico D1 antes mencionado.

**Noradrenalina:** vasopresor, leve efecto positivo sobre GC. Tiene la ventaja de no ser taquicardizante como la dopamina. Útil en patrón hiperdinámico.

**Dobutamina:** inotrópico y cronotrópico positivo. Por efecto B2 es vasodilatador, disminuye las RVS, por lo que es un agente HIPOTENSOR, por lo que debe asociarse siempre con noradrenalina en caso de shock séptico. Útil en caso de hipoperfusión tisular, asociada a noradrenalina.

**QUE INOTROPICO USAR?** Generalmente en sala utilizamos dopamina. En caso de shock hipodinámico o bajo gasto cardíaco también podemos asociar dobutamina-noradrenalina.

**Tener en cuenta los posibles efectos adversos de los inotrópicos:**

**Hipoperfusión** de órganos por vasoconstricción excesiva, exacerbando el daño tisular desencadenado por sepsis (riesgo de isquemia intestinal y eventual traslocación bacteriana.)

**Isquemia miocárdica y Arritmias:** taquicardia la arritmia más común, especialmente por dopamina, considerar en

caso de taquicardia excesiva noradrenalina (asoc a dobutamina). La taquicardia empeora la perfusión miocárdica. Los inotrópicos aumentan el consumo de O<sub>2</sub> miocárdico. Realizar ECG diario.

**Extravasación:** necrosis de la piel en caso de infiltración. TTO: diluir 1 amp. Fentolamina (5-10 mg) en 5-10 ml de SF e inyectar subcutánea. Esta complicación se EVITA administrando los inotrópicos por vía central.

**Hiper glucemia:** se ve más con el uso de noradrenalina.

## 3 ) TRATAMIENTO DE LA HIPOXIA TISULAR:

Transporte de O<sub>2</sub> = Volumen minuto X contenido arterial O<sub>2</sub> (Hb X Sat O<sub>2</sub>)

**Elevar el contenido arterial de oxígeno:** aumentando la FIO<sub>2</sub>, optimizando los valores de hemoglobina (Hb 10) con transfusión de GR, PEEP en paciente en ARM.

**Aumentar el gasto cardíaco:** fluidoterapia en caso de precargas bajas, inotrópicos en caso de buenas precargas. El volumen minuto (normal 4-8 L/min) se puede estimar por ley de Fick

$VM \text{ en ml/min} = \text{Consumo de O}_2 \text{ (VO}_2\text{)} / \text{diferencia arterio-venosa.}$

El consumo de O<sub>2</sub> en la práctica se estima un valor de 220-290 mL/min. La D a-v es la diferencia entre el contenido arterial y venoso mixto de oxígeno:  $(SaO_2 - SvO_2) \times Hb \times 1,34$

Si la saturación es 98% se utiliza 0,98.

Lograr una saturación venosa mixta de oxígeno mayor a 70

y un ácido láctico menor 2. Al inicio la SAT VO<sub>2</sub> mixta está disminuida por mayor extracción tisular, en el shock séptico avanzado está normal o aumentada por bloqueo de la fosforilación oxidativa.

**4) CORTICOIDES:** se administran en shock séptico considerando la posibilidad de insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa, que se puede evidenciar por la prueba de estimulación con cosintropina (no disponible en el hospital). Se administra hidrocortisona 50 mg cada 6 horas por 7 días.

**TTO DE LAS COMPLICACIONES:** evaluar requerimiento de ARM, diálisis, transfusiones

**TTO GENERAL:** Comenzar alimentación en forma precoz una vez estabilizado el paciente, prefiriéndose la vía enteral.

Indicar profilaxis para hemorragia digestiva y TVP.

Indicar HGT, corregir enérgicamente las glucemias a valores de 120 mg/dl.

## OTROS TRATAMIENTOS:

**Proteína C reactiva (drotrecogin alfa):** indicada en pacientes graves en UTI con score de Apache mayor o igual a 25. Inhibe a las citocinas, tiene efectos profibrinolíticos y anticoagulantes, aumenta la incidencia de sangrados, siendo el stroke hemorrágico el más grave. Mejora los patrones hemodinámicos y las fallas multiorgánicas, reduce la duración del shock, reduce la mortalidad. Alto costo.

OBJETIVOS EN EL SHOCK SÉPTICO
PVC entre 8-12
TAM mayor a 65. No sobrepasar 90
SAT venosa mixta mayor a 70
HTO mayor o igual a 30, o Hb mayor o igual a 10
ACIDO LACTICO en sangre menor a 2
DIURESIS mayor a 0.7 ml/kg/h
MONITOREO DE FUNCIONES ORGANICAS

MORTALIDAD EN SEPSIS
SIRS 7%
SEPSIS 16%
SEPSIS SEVERA 20%
SHOCK SÉPTICO 46%