



Capítulo 54

SEPSIS. TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LAS INFECCIONES

I. Martín Pérez

INTRODUCCIÓN

El síndrome séptico viene definido por un proceso infeccioso con evidencia de alteraciones en la perfusión tisular. Está desencadenado por la entrada de microorganismos o sus toxinas en el torrente circulatorio, lo que provoca una respuesta inflamatoria por parte del huésped, con pérdida de autorregulación e hiperproducción de sustancias proinflamatorias o mediadores; todo ello origina un daño multiorgánico, desarrollándose un cuadro clínico con inestabilidad hemodinámica y disfunción orgánica que se traduce en una elevada mortalidad.

DEFINICIÓN DE CONCEPTOS

- ▲ Las definiciones actualmente utilizadas, según *American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine* para definir las distintas situaciones clínicas son las siguientes:
- ▲ **Infección:** presencia de microorganismos en un lugar normalmente estéril, que puede, pero no necesariamente, estar acompañado de manifestaciones clínicas.
- ▲ **Bacteriemia:** presencia en la sangre de microorganismos, confirmado por cultivos. Puede observarse tres situaciones: transitoria (minutos a horas, en casos de manipulación de tejidos infectados, instrumentalización de mucosas infectadas o comienzo de una infección); intermitente (absceso no drenado); y continua (infecciones endovasculares severas o endocarditis).
- ▲ **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS):** respuesta a una amplia variedad de insultos clínicos (infección, quemaduras extensas, pancreatitis, politraumatismo, sangrado digestivo, etc.) que se caracteriza por dos o más de las siguientes condiciones: temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$; FC > 90 ; FR > 20 o $\text{pCO}_2 < 32$ mm Hg; leucocitos $> 12.000 / \text{mm}^3$ o $< 4.000 / \text{mm}^3$ o $>$ del 10 % de caídos.
- ▲ **Sepsis:** situación clínica de infección (documentada con cultivos positivos) con evidencia de SRIS. Dentro de este concepto podemos establecer varios grados de gravedad:
 - ▲ **Sepsis severa:** aquella situación asociada a disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión; puede cursar con: acidosis metabólica (lactato > 2 mEq / l), hipoxemia ($\text{pA O}_2 < 75$ o $\text{pA O}_2 / \text{FI O}_2 < 250$), oliguria (< 10 ml / h o < 700 ml / 24h), alteración del estado mental (Glasgow < 14), coagulopatía (TP prolongado, plaquetas < 100.000 o descenso del 50 %).
 - ▲ **Shock séptico:** síndrome séptico con hipotensión a pesar de reposición de volumen de al menos 500 ml de solución salina.
 - ▲ **Shock séptico refractario:** shock séptico de al menos una hora de duración y que no responde a la administración de fluidos o de drogas vasoactivas.
- ▲ **Síndrome de fallo multiorgánico:** ocurre a la segunda o tercera semana del inicio de la enfermedad, con evidencia de fallo secuencial o simultáneo de las funciones de los distintos órganos.

ETIOLOGÍA

- La incidencia anual de sepsis sigue siendo muy elevada; se estima que un 40 – 60 % de procesos infecciosos desarrollarán un cuadro séptico y de ellos aproximadamente la mitad evolucionarán a shock; lógicamente influirán no sólo la gravedad de la propia infección sino la situación previa del paciente y de las patologías crónicas concurrentes.
- Con relación al lugar de adquisición, se está observando un incremento en el número de casos de origen extrahospitalario frente a los de origen nosocomial, y con respecto a la distribución de microorganismos se aprecia un aumento de los gram-positivos hasta igualar o superar ligeramente a los gram-negativos.
- El origen más frecuente es el genitourinario, tanto extrahospitalario como nosocomial. La segunda causa son las infecciones respiratorias que representan la principal causa de muerte dentro de las infecciones nosocomiales. Los procesos abdominales, catéteres y heridas quirúrgicas les siguen en frecuencia.
- Como *Sepsis primaria* se define aquella situación en la que el foco de infección no ha podido ser localizado (20 – 30 % de casos). En las de origen extrahospitalario debemos sospechar etiología por gram-negativos (*E. coli*, Enterobacterias), *S. aureus*, Estreptococos A y D, y *S. pneumoniae*. En la sepsis intrahospitalaria los agentes más frecuentes son Estafilococos (> 50 %) siendo más frecuentes los coagulasa - negativos, BGN, Enterococo y Candida (nutrición parenteral).
 - ▲ *Infecciones por gram-positivos*: generalmente proceden de foco cutáneo (o partes blandas subyacentes), pulmonar y genitourinario. El incremento de estas infecciones, sobre todo en las nosocomiales, es debido al uso de catéteres endovasculares, aparición de resistencias (incluidas las adquiridas en la comunidad) y profilaxis frente a gram-negativos en pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia antineoplásica.
 - ▲ *Infecciones por gram-negativos*: a menudo proceden de focos internos (tracto gastrointestinal, biliar o urinario). Las sepsis por estos agentes (*E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y *Pseudomonas*), son las que causan los cuadros más severos.
 - ▲ Las infecciones virales o fúngicas sistémicas e incluso la tuberculosis pueden manifestarse como síndromes sépticos graves.

ACTITUD DIAGNÓSTICA ANTE LA SOSPECHA DE SEPSIS

- ▲ **El objetivo fundamental** en Urgencias es intentar hacer en primer lugar una valoración de la gravedad del paciente y posteriormente realizar el diagnóstico clínico de Sepsis, descartando otros procesos que cursan con un SRIS (cuadro 54.1) ya que el manejo clínico es diferente. En un paciente con sospecha de Sepsis, como en todas las situaciones de gravedad con inestabilidad hemodinámica, es de máxima importancia no demorar la terapia antimicrobiana.
- ▲ El proceso diagnóstico debe ir unido al tratamiento con antibióticos desde el principio, previa extracción de hemocultivos y otras muestras para estudio microbiológico.
- ▲ La Historia Clínica y la exploración física siguen siendo la clave para establecer el diagnóstico de Sepsis y la localización del foco de origen.



Cuadro 54.1: Cuadros clínicos que pueden simular Sepsis

Hipertermia

- . Drogas y tóxicos (cocaína, salicilatos)
- . Tormenta tiroidea
- . Síndrome neuroléptico maligno
- . Insuficiencia hipofisaria
- . Golpe de calor

Hipotensión y acidosis

- . Deshidratación severa
- . Cardiopatía isquémica aguda
- . Taponamiento pericárdico
- . Cetoacidosis diabética
- . Embolismo pulmonar masivo
- . Insuficiencia adrenal
- . Envenenamientos
- . Hemorragia aguda
- . Anafilaxia

▲ Ante un paciente con sospecha de sepsis debemos realizar la siguiente sistemática:

A). Historia Clínica: debe ser detallada, con especial hincapié en condiciones predisponentes, infecciones recientes, uso de antibióticos o fármacos en últimas semanas, exploraciones instrumentales y alergias previas. En el cuadro 54.2 se describen los focos infecciosos, factores predisponentes y microorganismos causales.

B). Exploración física exhaustiva: en el cuadro 54.3 figuran algunos de los signos y síntomas más comunes de infección grave.

▲ La distinción entre manifestaciones primarias y complicaciones, es arbitraria, pues estas últimas pueden estar presentes desde el inicio del cuadro; así por ejemplo una descompensación de cirrosis u otra patología crónica puede ser la primera y a veces única manifestación de una infección grave.

▲ La *hiperventilación* está a menudo presente y debe suponer un dato de sospecha de Sepsis incipiente. *Cambios hemodinámicos* (taquicardia, hipotensión, inicialmente piel caliente y en estadios avanzados vasoconstricción periférica). *Lesiones cutáneas* asociadas a la Sepsis (como manifestación sistémica o focos metastásicos secundarios) son: *exantemas morbilliformes y urticariales*, y *eritrodermia* (infecciones por gram-positivos); *exantemas purpúricos* (meningococo, estreptococo y *Haemophilus*), y lesiones *necrotizantes o bullosas* (bacilos gram-negativos) o *ectima gangrenoso* (*Pseudomonas*). En toxicómanos deben buscarse *signos de venopunción* reciente, *estigmas de endocarditis* y zonas sugerentes de *celulitis o abscesos*. Podemos encontrarnos ausencia de fiebre (ancianos, tratamiento con AINEs o corticoides, uremia) o hipotermia, siendo este dato a veces de mal pronóstico. En los ancianos con cuadros confusionales, deterioro inexplicado del estado general o descompensación de patologías crónicas debe sospecharse la presencia de una infección en curso. En pacientes inmunodeprimidos y neutropénicos la respuesta inflamatoria y los signos de localización pueden estar atenuados o ausentes; se pueden observar casos de meningitis con cefalea y confusión pero sin rigidez de nuca.

C). Exploraciones complementarias:

▲ **Análítica general:** *Sistemático de Sangre y Estudio de Coagulación con PDF y Dímero D*; *Bioquímica:* iones, glucosa, urea, creatinina, calcio iónico, lactato y (si están indicadas) transaminasas y bilirrubina; *Gasometría arterial* (valoración de la hipoxemia y equilibrio ácido-base); *Elemental de orina* (S.O).

- ▲ **Microbiología: Hemocultivos** en todo paciente con sospecha de Sepsis, **aún cuando no presente fiebre**; generalmente es suficiente con dos muestras para medio aerobio y otras dos para anaerobio. **Urocultivo** si hay sospecha de origen urinario; y muestras de cualquier foco potencial accesible para Gram y cultivo.
- ▲ **Pruebas de imagen: Rx tórax y abdomen. Ecografía o TAC** según la sospecha clínica (servirá para diagnóstico y posiblemente con fines terapéuticos como el drenaje de colecciones o abscesos).
- ▲ **Otras:** será útil un ECG como valoración de la situación general; y dependiendo de los síndromes sospechados se practicarán las técnicas diagnósticas pertinentes (punción lumbar, ecocardiograma, etc.).

Cuadro 54.2: Focos de sepsis y factores predisponentes

FOCO PRIMARIO	FACTORES PREDISONENTES	MICROORGANISMOS
URINARIO	Ancianos, diabetes, litiasis renoureteral, sondaje vesical.	<i>E.coli</i> (95 %), otros gram-negativos (<i>K. pneumoniae</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i>), <i>Enterococo</i> y <i>S.aureus</i> .
ABDOMINAL	Cirrosis, patología biliar, antecedente de cirugía abdominal o enfermedad diverticular.	Polimicrobiana, aerobios y anaerobios (<i>E.coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>B.fragilis</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterococo</i> , y <i>S. aureus</i>).
RESPIRATORIO	EPOC, intubación, alteraciones de deglución, etilismo, bajo nivel de conciencia.	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>Streptococos</i> , <i>E.coli</i> , <i>B.fragilis</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterococo</i> , y <i>S. aureus</i> .
DISPOSITIVOS INTRAVASCULARES	Hickman; Port – a – cath.	<i>S. aureus</i> , <i>S.epidermidis</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Serratia</i> .
PARTES BLANDAS	Úlceras de decúbito, quemaduras, CDVP.	Gram-positivos y Enterobacterias, anaerobios, polimicrobiana.

Cuadro 54.3: Síntomas y signos de Sepsis

PRIMARIOS

Fiebre.
Escalofríos.
Hiperventilación.
Hipotermia.
Lesiones cutáneas.
Cambios en estado mental.

COMPLICACIONES

Hipotensión.
Hemorragias.
Leucopenia.
Trombocitopenia.
Disfunción orgánica:
- Pulmón: cianosis, acidosis.
- Riñón: oligoanuria, acidosis.
- Hígado: ictericia.
- Insuficiencia cardíaca.



ACTITUD TERAPÉUTICA EN URGENCIAS

Los objetivos del tratamiento son:

- ▲ Combatir los microorganismos con una antibioterapia bien seleccionada y la corrección de aquellos factores que contribuyen al mantenimiento de la infección (caéteres, cuerpos extraños, abscesos).
- ▲ Control de las complicaciones hemodinámicas.

1. MEDIDAS GENERALES DE MANTENIMIENTO:

- ▲ **Control de constantes** (monitorización de TA, FC, FR y T^a). Asegurar una vía central para medida de PVC; colocar sonda urinaria para control de diuresis; iniciar la administración de O₂ mediante mascarilla con Fi O₂ > 0.35.
- ▲ **Mantenimiento adecuado de la perfusión tisular:**
 - **Administración de fluidos** en forma de coloides (dextrano 40 % y 70 %, albúmina, poligenina, hidroxietilalmidón) o crystaloides (S. Salino al 0.9 %, o Ringer lactato). Una práctica habitual es el empleo simultáneo de cristaloides y coloides en una proporción de 3/1. Si la PVC es < 5 mmHg administrar solución salina o Ringer lactato o coloides. Si se mantiene hipotensión a pesar de la administración de 2 - 3 litros (entre 1 - 3 horas del inicio del tratamiento) usar:
 - **Aminas simpaticomiméticas** (ver Cap. 10). Los agentes más utilizados son dopamina, dobutamina y epinefrina.
- ▲ **Medida de soporte de los órganos insuficientes:**
 - **Intubación y ventilación mecánica** si a pesar del aporte de oxígeno, la pO₂ se mantiene por debajo de 60 mm Hg o hay presencia de encefalopatía o trabajo respiratorio.
 - **Manejo de los trastornos del equilibrio ácido-base** siendo necesario corregir cuando el pH es < 7.10- 7.20, administrando bicarbonato sódico.
 - **Alteraciones de la coagulación:** vitamina K, plasma fresco o plaquetas según las necesidades; en situaciones de CID la utilización de heparina es controvertida y no pueden hacerse recomendaciones precisas.
 - **Transfusión de hematíes** en caso de anemia (Hto < 30 %) o sangrado activo.
 - **Medidas sobre el tubo digestivo:** sonda nasogástrica en caso de alteración del nivel de conciencia o desarrollo de íleo. Prevención de las úlceras de stress con *anti-H₂ o sulcralfato*.

2. ACTUACIÓN SOBRE EL FOCO DE LA INFECCIÓN:

- ▲ En todo paciente séptico, y en especial en enfermos graves está indicada la búsqueda de todos aquellos focos de infección que sean subsidiarios de drenaje y/o desbridamiento quirúrgico, en particular de abscesos, que deben ser evacuados (generalmente con ayuda de técnicas de imagen). También debe excluirse, y liberarse en su caso, la obstrucción de la vía urinaria o biliar. De igual forma, es de vital importancia la exploración quirúrgica ante la sospecha de fascitis necrotizante, independientemente de la situación hemodinámica.
- ▲ En caso de sospecha de infección originada en dispositivos intravasculares debe procederse a la retirada inmediata de éste, siempre que se pueda asegurar otros accesos endovasculares.

3. ANTIBIOTERAPIA:

- ▲ Generalmente la terapia antimicrobiana aplicada en Urgencias es de tipo empírico basada en los datos obtenidos con la Historia Clínica y exploración así como en el conocimiento de los patógenos más frecuentemente implicados en cada sín-

drome; se deberán tener también en cuenta algunos datos del paciente (estado inmunitario previo, alergias y disfunción hepática o renal) y del medio (patrones de resistencia microbiana en la comunidad y el propio hospital). **Se deben obtener hemocultivos y muestras de los posibles focos infecciosos para procesamiento microbiológico antes del inicio de antibioterapia.**

▲ **Recomendaciones generales:**

- 1.- En pacientes no inmunodeprimidos con foco evidente se utilizará la pauta antibiótica recomendada en pacientes sin sepsis pero a dosis más altas (ver capítulos correspondientes).
- 2.- En el shock séptico se utilizarán antibióticos que cubran gram-positivos, gram-negativos y anaerobios. En el cuadro 54.4 figuran las recomendaciones de tratamiento.

Cuadro 54.4: Regímenes de antibioterapia empírica

1. Sepsis severa o shock séptico:

1.1.- Foco desconocido extrahospitalario:

- ▲ (Ceftriaxona 2 grs. / 12 - 24 horas iv ó Cefotaxima 2 grs / 4 - 6 horas iv ó Cefepime 2 grs. / 12 horas iv) + (Gentamicina 1 -1.5 mgs / kg de peso / 8 horas iv ó Amikacina 15 mgs / kg / día iv) + (Clindamicina 600-900 mgs / 8 horas iv ó Metronidazol 500 mgs / 8 horas iv) **Ø**
- ▲ Piperacilina / Tazobactam 4.5 grs / 6 - 8 horas iv + (Gentamicina 1-1.5 mgs / kg de peso / 8 horas iv ó Amikacina 15 mgs / kg / día iv) **Ø**
- ▲ Imipenem 500 mgs / 6 horas iv ó Meropenem 1 gr / 8 horas iv.

1.2.- Foco desconocido intrahospitalario (no neutropénico):

- ▲ (Ceftazidima 2 grs / 8 horas iv ó Cefepime 2 grs / 12 horas iv) + (Amikacina 15 mgs / kg / día ó Ciprofloxacino 400 mgs 12 horas iv) + /- (Clindamicina ó Metronidazol) **Ø**
- ▲ Piperacilina / Tazobactam 4.5 grs / 6 horas iv + (Amikacina 15 mgs / kg / día iv ó Ciprofloxacino) +/- (Clindamicina o Metronidazol) **Ø**
- ▲ Imipenem o Meropenem 1 gr / 6 horas iv + (Aminoglucósido o Ciprofloxacino si hay sospecha de Pseudomonas).

2. Sepsis de origen urinario:

- ▲ Cefalosporinas de 3ª generación (Ceftriaxona 2 grs / 12 h i.v. o Ceftazidima 2 grs / 8 h i.v.) o Quinolonas (Ofloxacino o Ciprofloxacino 400 mgs / 12 h i.v.). Si se sospecha P.aeruginosa o en caso de shock añadir aminoglucósidos (Gentamicina 5 mgs / kg / día o Amikacina 15 mgs / kg / día).

3. Sepsis por catéter:

- ▲ (Vancomicina 1 gr / 12 horas iv ó Teicoplanina 400 mgs / 24 horas iv) +/- (Gentamicina 1-1.5 mgs / kg / 8 horas ó Amikacina 15 mgs / kg / día iv).

4. Quemados con al menos 20 % de afectación de superficie corporal:

- ▲ (Ceftriaxona 2 grs / 12 - 24 horas iv ó Ceftazidima 2 grs / 8 horas iv ó Cefepime 2 grs / 12 horas iv ó Piperacilina / Tazobactam 4.5 grs / 6 horas iv) + (Gentamicina 1-1.5 mgs / kg peso / 8 horas iv ó Amikacina 15 mgs / kg peso / día iv) +/- Vancomicina 1 gr / 12 horas iv.

5. Esplenectomizado:

- ▲ Cefotaxima 2 grs / 4 - 6 horas iv ó Ceftriaxona 2 grs / 12 - 24 horas iv.



- 3.- Las pautas de antibioterapia empírica en inmunodeprimidos, CDVP o neutropénicos se comentan en capítulos aparte.
- ▲ La actitud habitual consiste en la utilización de una antibioterapia de amplio espectro en monoterapia a altas dosis o la combinación de agentes antimicrobianos en infecciones serias, particularmente en aquellos pacientes con factores pronósticos adversos.
 - ▲ En la elección de la antibioterapia empírica hay que tener en cuenta:
 - El uso de Aminoglucósidos está justificado ante la sospecha de infecciones por gram-negativos resistentes por su efecto sinérgico con los Beta-lactámicos.
 - Puede considerarse la posibilidad de utilizar Aztreonam o Quinolonas en sustitución del aminoglucósido en pacientes ancianos o con función renal deteriorada, salvo sospecha de endocarditis.
 - La cobertura frente a Pseudomonas debe plantearse en las neumonías adquiridas en el hospital, pacientes neutropénicos y quemaduras extensas. Fármacos eficaces son Cefazidima, Cefepime, Imipenem, Meropenem, Aztreonam, Aminoglucósidos y Quinolonas (la fluorquinolona con más actividad antipseudomónica es Ciprofloxacino).
 - Si se sospecha foco gastrointestinal o enfermedad pélvica se preferirá Metronidazol sobre Clindamicina (por las tasas elevadas de resistencias de Bacteroides fragilis frente a ella).
 - Si consideramos la posibilidad de Legionella como agente causal de una neumonía extrahospitalaria debe asociarse Macrólidos o Quinolonas.

BIBLIOGRAFÍA

- ▲ Lowel S. Young. Sepsis Syndrome. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infections Diseases. 5ª ed. Churchill Livingstone. New York. 2000. p. 806-819.
- ▲ Opal SM, Cross AS. Bacterial Sepsis and septic shock. Infect Dis Clin North Am 1999; 13 (2). 285-311.
- ▲ Opal SM, Cohen J. Clinical Gram-positive sepsis: Does it fundamentally differ from Gram-negative bacterial sepsis?. Crit Care Med 1999; 27: 1608-16.
- ▲ Bergogne-Bézenn E. Current guidelines for the treatment and prevention of nosocomial infections. Drugs 1999; 58: 51-67.
- ▲ Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. N Engl J Med. 1999; 340: 207-14.
- ▲ Grüneberg RN, Moellering RC Jr., editors. Gram-Positive Infections on the Threshold of the 21st Century. Drugs 1997; 54 Spp 6: 1-54
- ▲ Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 10ª ed. Barcelona: Masson; 2000.