



Artículo de revisión

## Puesta al día en sepsis y choque séptico

Alfredo Cabrera Rayo,\* Jovanhy Castillo Amador,\*\* Armando Santiago Roque,\*\* Iván Endonio Juárez,\*\* Pamela Gutiérrez Canales,\*\* Isabel Romero Rosas,\*\* Guadalupe Laguna Hernández\*\*\*

### RESUMEN

Las complicaciones de la sepsis son un grave problema de salud pública en el mundo. La hipoperfusión tisular, como consecuencia de vasodilatación periférica, síndrome de fuga capilar, depresión miocárdica, activación de la cascada de la coagulación y liberación de citocinas proinflamatorias son la base para el desarrollo de disfunción orgánica múltiple y muerte. En este trabajo, los autores exponen una revisión actualizada de la fisiopatología, biomarcadores y tratamiento enfocado en la atención en los Servicios de Urgencias.

**Palabras clave:** Sepsis, choque séptico, fisiopatología, biomarcadores, tratamiento.

### ABSTRACT

*Sepsis its complications are a major public health problem in the world. Tissue hypoperfusion as a result of peripheral vasodilatation, capillary leak syndrome, myocardial depression, activation of the coagulation cascade and release of proinflammatory cytokines are the basis for the development of multiple organ dysfunction and death. In this paper, the authors present an updated review of the pathophysiology, biomarkers and treatment focused attention on the Emergency Services.*

**Key words:** Sepsis, septic shock, pathophysiology, biomarkers, treatment.

### INTRODUCCIÓN

La sepsis es la respuesta del huésped a un agente microbiano o a sus toxinas. Tras el esfuerzo de distintas sociedades científicas estadounidenses y luego de más de una década de discusión, en 1991 se logró una definición de consenso, la cual fue actualizada en el

2001. En ésta, se incorporó el término síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y se definió sepsis, sepsis grave (SG) y choque séptico (SS), terminología de uso habitual en la actualidad (*Cuadro I*).<sup>1,2</sup>

Estos conceptos, sin embargo, presentan importantes limitaciones: poco sustento fisiopatológico, escasa especificidad, no permiten una estratificación precisa

\* Internista-Intensivista. Jefe de Urgencias Adultos.

\*\* Médico residente. Urgencias Médicas.

\*\*\* Internista. Adscrita al Servicio de Medicina Interna.

Hospital Regional «1º de Octubre» ISSSTE.

#### Correspondencia:

Dr. Alfredo Cabrera Rayo

Servicio de Urgencias Adultos, Avenida Instituto Politécnico Nacional 1669, Col. Magdalena de las Salinas. Gustavo A Madero, México, Distrito Federal.

E-mail: cabrerarayoalfredo@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 19 de junio de 2010

Aceptado: 10 de julio de 2010

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/archivosdemedicinadeurgencia>

**Cuadro I.***Definiciones relacionadas con la sepsis.***Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica**

Es la respuesta sistémica a una gran cantidad de estímulos, manifestada por dos o más de los siguientes criterios:

1. Frecuencia cardiaca > 90/min.
2. Frecuencia respiratoria > 20/min ó PaCO<sub>2</sub> menor de 32 mmHg.
3. Leucocitos > 12,000 mm<sup>3</sup>, < 4,000 mm<sup>3</sup> ó >10% de bandas.
4. Temperatura > 38 °C ó < 36 °C.

**Sepsis**

Es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección. El diagnóstico requiere por lo menos dos criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más un proceso infeccioso evidente.

**Sepsis severa**

Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión que responde a líquidos. La hipoperfusión o anomalías en la perfusión pueden incluir (pero no se limitan a) acidosis láctica, oliguria o alteraciones agudas en el estado mental.

**Choque séptico**

Hipotensión inducida por sepsis (tensión arterial sistólica < 90 mmHg o una reducción de 40 mmHg en relación con la basal) a pesar de la adecuada reanimación hídrica, con anomalías en la perfusión que pueden incluir (pero no están limitadas a) acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental.

**Disfunción orgánica múltiple**

Función orgánica alterada en un paciente críticamente enfermo en el que la homeostasia no puede mantenerse sin intervención.

y carecen de significado pronóstico, por nombrar algunas. A su favor, habrá que señalar que, debido a su uso masivo, la clasificación de consenso es muy útil para el diagnóstico precoz y para precisar los criterios de inclusión de numerosos ensayos clínicos, lo que ha permitido conocer mejor la historia natural de la enfermedad.

En el año 2000 se propuso un sistema de categorización de riesgo, denominado sistema «IRO», al cual posteriormente se agregó una «P» inicial, acuñando el término conocido en la actualidad como «PIRO», derivado de su acrónimo en inglés «Predisposition», «Insult/Infection», «Response» y «Organ dysfunction», que valora en forma separada los distintos aspectos dependientes del huésped como del microorganismo agresor.

Potencialmente, esta clasificación puede evaluar diversos ámbitos, como son las condiciones Predisponentes (genéticas, biológicas y culturales), la «Injuria/Infección» (agresión) en el caso de sepsis, la infección (microbiología y sitio de la infección), la Respuesta (fisiológica, bioquímica y biológica) y el desarrollo de disfunción de Órgano.

Se reporta que la incidencia de sepsis se ha incrementado al paso de las décadas, a tal grado que en la actualidad alcanza 750,000 casos anuales en Estados Unidos.<sup>3</sup>

La sepsis y sus complicaciones son la decimotercera causa de muerte en Estados Unidos y la causa principal de muerte en Unidades de Terapia Intensiva no Cardiológica en todo el mundo. Esta elevada mortalidad es influida por el diagnóstico y tratamiento tardíos y por la gravedad del proceso *per se*.

En el Servicio de Urgencias donde se desarrollan los autores, cada año se evalúan alrededor de 60,000 pacientes; aproximadamente 12,000 ingresan a sala de observación, fallece el 3% de ellos y la causa principal de muerte es sepsis y choque séptico, seguido de cardiopatía isquémica y neoplasias.

**FISIOPATOLOGÍA**

La sepsis puede progresar por factores relacionados al huésped, al microorganismo y a mediadores químicos.

**FACTORES DEL HUÉSPED**

Los mecanismos de defensa relacionados al huésped incluyen: predisposición genética, barrera epitelial, pH de líquidos corporales, volumen urinario, flujo mucociliar, inmunoglobulinas, estado nutricional y estado inmunológico, entre los principales:

**FACTORES BACTERIANOS Y MEDIADORES QUÍMICOS**

Las bacterias poseen factores virulentos que contribuyen al inicio, progresión y severidad de la infección. La adherencia y resistencia bacteriana a la fagocitosis puede resultar de la producción de mucoproteínas por el microorganismo. Un buen ejemplo de esto es el biofilm de polisacáridos sintetizado por *Staphylococcus epidermidis* que suele recubrir los catéteres intravenosos y que contribuye a la resistencia a los antibióticos.

Otras proteínas sintetizadas por bacterias en ese mismo fin incluyen: colagenasa, fosfolipasa, hialuronidasa, coagulasa, etc.

El factor de virulencia más relevante en la infección por bacterias gramnegativas es un lipopolisacá-

rido que forma parte de la membrana celular externa bacteriana. Esta endotoxina se libera hacia la circulación general cuando hay lisis bacteriana. La respuesta inicial del huésped a esta invasión es la producción hepática de una proteína fijadora de lipopolisacárido (PFL) que forma un complejo con el lipopolisacárido bacteriano y cataliza la unión de éste al receptor CD<sub>14</sub> en el macrófago. El resultado es la producción de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, interleucina 1, 6, 8 e interferón alfa, óxido nítrico). Otros efectos de la PFL son la neutralización del lipopolisacárido, al favorecer su unión con lipoproteínas de alta densidad y favorecer la osonización para la fagocitosis.<sup>4</sup>

### LA LESIÓN ENDOTELIAL CAUSADA POR LAS CITOCINAS

#### COAGULACIÓN Y SEPSIS

Normalmente, la combinación trombina-trombomodulina activa la proteína C a nivel endotelial; esta última disminuye la apoptosis, la adhesión leucocitaria y la producción de citocinas proinflamatorias; sin embargo, durante la sepsis los lipopolisacáridos estimulan las células endoteliales y activan la cascada de coagulación con alteración del balance procoagulante-anticoagulante, caracterizado por un incremento en los factores procoagulantes y disminución en los factores anticoagulantes (proteína C, proteína S, antitrombina III e inhibidor de la vía de factor tisular). El resultado se manifiesta como trombosis microcirculatoria, hipoperfusión orgánica y disfunción orgánica.<sup>4</sup>

#### DIAGNÓSTICO

A partir del Consenso del Colegio Americano y la Sociedad Europea de Medicina Crítica, el diagnóstico clínico de sepsis ha sido más estandarizado. Sin embargo, tiene la desventaja de las variables individuales, siendo claro que aunque las definiciones de SIRS y sepsis son conceptualmente válidas, al momento siguen siendo insuficientes, y varios estudios demuestran su baja especificidad.

Considerando la posibilidad de reconocer los microorganismos involucrados, su sensibilidad a los antibióticos y la conveniencia de hacer una estrategia de desescalación, se recomienda la toma de cultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico, si esto no retrasa significativamente la administración antimicrobiana. Los estudios de imagen se justifican por la búsqueda del foco de origen de la sepsis.

### BIOMARCADORES

La determinación de TREM1 (receptor de activación de células mieloides), un biomarcador miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas, se relaciona directamente con la concentración sérica de productos bacterianos. Un pequeño estudio demostró niveles elevados de TREM1 en pacientes con sepsis de origen bacteriano con alta sensibilidad (96%) y especificidad (89%) para su diagnóstico.

La procalcitonina es precursor de calcitonina. Después de la transcripción del gen CALC-1, el RNA mensajero codifica una proteína llamada preprocalcitonina, la cual comprende una secuencia de señalización que al ser separada de la molécula en el retículo endoplásmico da origen a la procalcitonina. Ésta, a su vez, da origen a tres moléculas distintas: calcitonina, katalcina y aminoprocalcitonina. Estas moléculas son resultado de un proceso proteolítico intracelular de la enzima prohormona convertasa sobre la procalcitonina.

Durante la infección, las endotoxinas provocan procesos de fosforilación que inactivan la capacidad de proteólisis de la prohormona convertasa. El resultado es el aumento en la concentración sérica de procalcitonina en forma de molécula íntegra.<sup>5</sup> Los niveles de procalcitonina se incrementan a las 3 horas, alcanzan un pico cerca de las 6 horas y una meseta después de 24 horas. Este tipo de respuesta a un estímulo bacteriano la convierte en un potencial marcador temprano de sepsis.<sup>6</sup>

Sin embargo, pese a lo anterior, la procalcitonina no es tan sensible ni específica como lo parece. Un metaanálisis que incluyó 18 estudios mostró que la sensibilidad y especificidad es de 71% para identificar SIRS secundaria *vs* SIRS de origen no séptico.

Recientemente, De Kruif y colaboradores demostraron en un análisis multivariable que los niveles séricos de proteína C reactiva y al dato clínico de escalofríos fueron significativamente asociados a infección confirmada en 211 pacientes ingresados a Sala de Urgencias. El área bajo la curva con este modelo fue de 0.79 (95% de índice de confianza). Cuando se agregó procalcitonina a estos marcadores, la confiabilidad para el diagnóstico de infección mejoró ( $p = 0.003$ ). El área bajo la curva fue de 0.82 (95% de índice de confianza). Los niveles de PCR se relacionaron con días de estancia en hospital y duración de antibioterapia, mientras los niveles de procalcitonina se relacionaron con gravedad, necesidad de UCI y días de antibióticos.<sup>7</sup>

En conclusión, la procalcitonina es un biomarcador complementario al estado clínico y a otros marcado-

res de sepsis y no debe ser considerado aisladamente como indicador de infección.

## LACTATO

Las concentraciones séricas de lactato se elevan en diversas patologías, entre las que se incluyen: cirrosis hepática, convulsiones, pancreatitis aguda, diabetes mellitus descompensada, falla renal crónica, cáncer, o la administración de fármacos como nitroprusiato, etanol, biguanidas, isoniazida, lactulosa, etc. Estas condiciones pueden alterar el valor pronóstico de la hiperlactatemia en pacientes con hipoperfusión por sepsis y choque séptico. Sin embargo, la depuración de lactato (lactato al ingreso – lactato a las 12 horas/lactato al ingreso x 100) puede ser de mejor valor pronóstico de mortalidad en sepsis.<sup>8</sup> Se demostró en un análisis univariable que la disminución en la depuración de lactato sérico a menos del 10% posterior a 12 horas de tratamiento se relaciona con alta tasa de mortalidad.<sup>9</sup>

## TRATAMIENTO EN URGENCIAS

El protocolo de reanimación se inicia en cuanto se identifica el estado de hipoperfusión tisular inducida por sepsis (hipotensión que persiste a pesar de infusión de líquidos y/o concentración sérica de lactato  $\geq 4$  mmol/L).

Durante las primeras 6 horas de reanimación se recomienda cumplir las siguientes metas:<sup>10</sup>

- Presión venosa central 8-12 mmHg
- Presión arterial media  $\geq 65$  mmHg
- Gasto urinario  $\geq 0.5$  mL/kg/hora
- Saturación venosa central de oxígeno (SvcO<sub>2</sub>)  $> 70\%$  o saturación de oxígeno venoso mezclado  $> 65\%$

## SOLUCIONES PARENTERALES

Se administra solución intravenosa hasta alcanzar PVC entre 8-12 mmHg. La recomendación es administrar  $\geq 1,000$  mL de salina o 300-500 mL de coloides en la primera hora, si el estado cardiopulmonar previo del paciente lo permite. Es importante señalar que la reanimación puede ser con coloides o cristaloideos. De hecho, no existe un soporte basado en evidencia que aprecie más un protocolo que otro.<sup>11</sup>

## VASOPRESORES

Una vez alcanzado el objetivo del volumen intravascular, evaluamos la tensión arterial media. Si la presión arterial media es menor a 65 mmHg, se inician vasopresores para mantener una presión de perfusión tisular (PPT) adecuada. Para ello es recomendable refor-

zar la evaluación de la PPT mediante determinación de lactato sérico, déficit de base y gasto urinario.

Dopamina o noradrenalina son los fármacos de elección en caso de vasopresores. La dopamina incrementa la PAM, el gasto cardiaco y el volumen sistólico. Por ello, es particularmente útil en pacientes con disfunción sistólica. Sin embargo, tiene potente efecto inotrópico positivo y arritmogénico. Con dosis de 0.5 a 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  actúa sobre receptores dopaminérgicos (vasodilatación mesentérica); dosis de 3 a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ejerce efecto inotrópico positivo en el miocardio debido a su acción sobre receptores  $\beta_1$ . Con dosis de 10 a 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  estimula los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos con aumento de la resistencia periférica y vasoconstricción renal. Su vida media plasmática son dos minutos y se elimina por vía renal.

La noradrenalina tiene un efecto  $\alpha$ -1 potente,  $\beta$ -1 moderado y  $\beta$ -2 nulo. Causa incremento de la PAM en forma más efectiva que la dopamina, no tiene gran efecto sobre la frecuencia cardiaca y tampoco aumenta mucho el volumen sistólico. La dosis varía entre 0.05 a 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

La adrenalina tiene actividad beta adrenérgica a dosis de 0.005-0.02 mg/kg/min. Aumenta la frecuencia cardiaca, incrementa su contractilidad y causa vasodilatación periférica. A dosis mayores eleva la resistencia vascular sistémica. Sin embargo, tiene mayores efectos adversos el flujo esplácnico y el renal, por lo que se recomienda sólo en caso de fracaso de las otras dos aminas o combinarla con 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de dobutamina con fin de mejorar selectivamente la perfusión gástrica, sin modificar las variables hemodinámicas sistémicas.<sup>12,13</sup>

## INOTRÓPICOS

La dobutamina a dosis 2.5 a 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  está indicada en presencia o sospecha de disfunción miocárdica manifestada por presión de llenado elevada, gasto cardiaco bajo o saturación venosa central de oxígeno disminuida. El objetivo es alcanzar una saturación venosa central de oxígeno mayor a 70%.<sup>14</sup>

Tiene efectos favorables en el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica e intestinal medido por Doppler, mejora el transporte de oxígeno (DO<sub>2</sub>) esplácnico sin afectar el consumo local de oxígeno ( $\dot{V}O_2$ ) en paralelo con un aumento en el gasto cardiaco.

## ESTEROIDES

Actualmente se sugiere que se administre hidrocortisona 300 mg al día dividida en tres dosis sólo en pacientes que posterior a la reanimación hídrica e inicio de vasopresores continúen con hipotensión arterial

sintomática. Una vez mejorada la presión arterial, el esteroide debe ser retirado.

La administración de 50 µg de fludrocortisona no es necesaria en caso de dar hidrocortisona.<sup>15,16</sup>

### PROTEÍNA C ACTIVADA RECOMBINANTE HUMANA

Bernard y colaboradores publicaron los resultados del estudio PROWESS. Este estudio involucró a 1,690 pacientes sépticos y registró 6.1% de reducción en la mortalidad total absoluta y 19.4% de reducción en la mortalidad relativa (95% de intervalo de confianza). Esta reducción fue más evidente en aquellos pacientes con riesgo alto de muerte. Se recomienda su uso en pacientes sépticos con APACHE II  $\geq$  25 puntos y más de una disfunción orgánica. La dosis es de 24 microgramos/kg/hora durante 96 horas.<sup>17</sup>

La proteína C activada (drotrecogin alfa) incrementa el riesgo de sangrado. El cuadro II señala las contraindicaciones para su uso.

### ANTIBIÓTICOS

Se recomienda que el uso de antimicrobianos sea preferentemente en la primera hora de reconocido el estado de choque. Es recomendable, previo a su administración, la toma de cultivos, sin embargo debemos recalcar que aproximadamente el 50% de los cultivos serán negativos, por lo que no está justificado el retraso del antibiótico en espera de sus resultados.

Ningún antibiótico será suficiente si el foco infeccioso con necesidad quirúrgica no se controla (drenaje de absceso, desbridamiento tisular).<sup>18</sup>

### CONCLUSIÓN

La sepsis y sus complicaciones son un grave problema de salud pública. La identificación y reanimación tem-

prana han demostrado reducir su mortalidad. A pesar de que algunas recomendaciones son controversiales, consideramos que, dados sus resultados, son una guía excelente para el inicio de manejo y a partir de ello, abren la posibilidad de estudios complementarios de intervención terapéutica.

### BIBLIOGRAFÍA

1. 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* 1992; 20: 864.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-1554.
4. Cabrera RA, Laguna HG, López HG, Villagómez OA, Méndez RR, Guzmán GR. Mecanismos patogénicos en sepsis y choque séptico. *Med Int Mex* 2008; 24 (1): 38-42.
5. Bell K, Wattie M, Byth K et al. Procalcitonin: a marker of bacteremia in SIRS. *Anaesth Int Care* 2003; 6: 629-36.
6. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Int Care Med* 1998; 24: 888-9.
7. De Kruif MD, Limper M, Gerritsen H, Spek CA et al. Crit Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the Emergency Department. *Care Med* 2010; 38: 457-463.
8. Nguyen HB, Emanuel MS. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32 (8): 1637-42.
9. Porras-García W, Ige-Afuso M, Ormea-Villavicencio A. Depuración de lactato como indicador pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico. *Rev Soc Peru Med Interna* 2007; 20 (4): 132-138.
10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, the Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
11. Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-2256.
12. De Backer D, Creteur J, Silva E et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003; 31: 1659-1667.
13. Levy B, Bollaert PE, Luchelli JP, Sadoune LO. Dobutamine improves the adequacy of gastric mucosal perfusion in epinephrine-treated septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25: 1649-1654.
14. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995; 333: 1025-1032.
15. Annane D, Sebille V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-871.
16. Sprung CL, Annane D, Briegel J et al. Corticosteroid therapy of septic shock (CORTICUS). *Abstr Am Rev Respir Crit Care Med* 2007; 175: A507.
17. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
18. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-1596.

#### Cuadro II.

*Contraindicaciones para el uso de proteína C activada recombinante humana (PCArh).*

- Sangrado interno activo.
- Evento cerebrovascular hemorrágico reciente (menos de 3 meses).
- Cirugía intracraneal o intraespinal reciente (menos de 2 meses) o trauma craneal severo.
- Trauma con un riesgo elevado de sangrado potencialmente letal.
- Presencia de catéter epidural.
- Neoplasia intracraneal o masa o evidencia de herniación cerebral.
- Conocimiento de hipersensibilidad al producto.