

TRABAJO FIN DE MASTER



INFECCIONES URINARIAS

Y SEPSIS UROLÓGICA:

“Pronóstico, evolución y tratamiento”

María Bedate Núñez

1. AUTORES Y COLABORADORES

- Autora
- Tutores y colaboradores

2. SEPSIS

I) Definición

II) Epidemiología

- Interés actual
- Incidencia
- Mortalidad

III) Etiología

- A) Comunitaria
- B) Nosocomial

IV) Fisiopatogenia

4.A. Respuesta inmune normal

4.B. Respuesta inmune excesiva

- Estadío I
- Estadío II
- Estadío III o SIRS

4.C. El metabolismo en las infecciones y sepsis.

- Fase Inicial
- Fase de estabilización
 - a) Metabolismo energético
 - b) Metabolismo de la glucosa
 - c) Metabolismo de los lípidos
 - d) Metabolismo de las proteínas

4.D. Mediadores del sistema inmune

a) Mediadores exógenos:

- a.1 Endotoxina o lipopolisacáridos
- a.2 Exotoxina

b) Mediadores endógenos:

- b.1 Cascada del complemento
- b.2 Cascada de coagulación
- b.3 Sistema Kalicreína- cinina
- b.4 Eicosanoides

- b.5 Radicales de nitrógenos
- b.6 Radicales libres de oxígeno.
- b. 7 Citoquinas e inmunoglobulinas:
 - b.7.A Citocinas pro-inflamatorias
 - b.7.B Citocinas antiinflamatorias

4. E. Tipos de respuesta inmune

- A) Inespecífica
- B) Específica
 - b.1 Específica celular
 - b.2 Específica humoral

V) Manifestaciones clínicas

- A) Primarias
- B) Secundarias

VI) Diagnóstico

- 5.1. Manifestaciones clínicas
- 5.2. Exámenes complementarios
- 5.3. Exámenes microbiológicos

VII) Tratamiento

7.1. Tratamiento etiológico

7.2 Tratamiento de soporte

7.2.a. Tratamiento causal

- Erradicación del foco
- Tratamiento antibiótico

7.2.b. Soporte hemodinámico

- Fluidoterapia
- inotrópicos
- Bicarbonato
- Corticoides
- Otros

7.2.c. Tratamiento de la hipoxia tisular

7.2.d. Aporte nutricional

7.3 Profilaxis y tratamiento de complicaciones

7.4 Otros tratamientos

VIII) Pronóstico

3. INFECCIONES DE ORINA Y SEPSIS UROLÓGICA

- I) Introducción y conceptos
- II) Epidemiología
 - Interés actual
 - Incidencia
 - Mortalidad
- III) Etiología
- IV) Fisiopatogenia
 - 4. 1) Poder patogénico
 - 4. 2) Estado basal:
 - Alteración sistémica
 - Alteración de las defensas locales
- V) Clínica
- VI) Diagnóstico
 - 6.a. Cistitis aguda
 - 6.b. Pielonefritis aguda
 - 6.c. prostatitis aguda
 - 6.d. Sepsis urológica
- VII) Tratamiento de la sepsis urológica
 - 7.a. Medidas preventivas
 - 7.b. Profilaxis perioperatoria
 - 7.c. Tratamiento específico
 - 7.d. Tratamiento complementario
- VIII) Pronóstico

4. PROYECTO DE TESIS DOCTORAL

Plan de trabajo

5. AGRADECIMIENTOS

6. BIBLIOGRAFIA

1) AUTORES Y COLABORADORES

AUTORA

María Bedate Núñez.

(Residente de 3º año de Urología en el HCU de Valladolid)

tatebedate@hotmail.com

TUTORES Y COLABORADORES

- 1.- **José María Eiros Bouza** (Catedrático de Medicina).
- 2.- **Beatriz de Andrés Asenjo** (Doctora en Medicina).
- 3.- **Francisca Moreno Racionero** (Licenciada en Medicina).
- 4.- Patricia Legido Morán (Doctora en Medicina).
- 5.- José María Rabadán Jiménez (Doctor en Medicina).
- 6.- Juan Ramón Torrecilla Ripoll (Doctor en Urología).

2) SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

I) DEFINICIÓN

Los conceptos sepsis, sepsis grave y/o shock séptico son términos utilizados para describir respuestas sistémicas del organismo ante infecciones no controladas que se generalizan en el organismo. No existe una definición precisa de estos procesos, ni tampoco un conocimiento exacto de sus causas. Los expertos los han definido aplicando datos clínicos y de laboratorio.

En Agosto de 1992 las Sociedades Americanas **The American College of Chest Physicians (ACCP)** y **The Society of Critical Care Medicine (SCCM)** se reunieron con la intención de unificar criterios en torno a diferentes conceptos, todos ellos relacionados entre sí, como definiciones previas de la sepsis y de las fases que la preceden. Estos son: *Síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)*, *septicemia*, *sepsis*, *sepsis grave* y *shock séptico*. Estos términos indican una *evolución progresiva de la gravedad* de la sepsis, *desde la infección* (primer eslabón) hasta el shock séptico (último y definitivo eslabón).

En 1994 el **Consenso Europeo** intentó concretar aún más estas definiciones, estableciendo criterios más rigurosos (**Tabla1**) para la selección de pacientes incluidos en ensayos clínicos, cuyo principal objetivo era el de evaluar nuevos tratamientos para la sepsis.

<u>CONSENSO EUROPEO</u>	An expert report of the European Society of Intensive Care Medicine: The problem of sepsis. <i>Intensive Care Med</i> 1994; 20: 300-304).
IMPORTANCIA	Es fundamental <u>confirmar la existencia</u> de infección severa. El <u>foco infeccioso</u> es un factor pronóstico importante. La presencia de <u>bacteriemia</u> tiene limitadas implicaciones.
ESTADO BASAL	La existencia de ciertas <i>enfermedades debilitantes</i> (cáncer, cirrosis hepática, infección por VIH) puede condicionar de forma importante la evolución de los pacientes.
SEVERIDAD	La <u>severidad aguda</u> de la sepsis es el factor pronóstico más importante. Puede ser <u>evaluada</u> por la presencia de shock séptico y/o disfunción orgánica.
ACTITUD TERAPEÚTICA	La <u>actuación médico - quirúrgica</u> adecuada sobre el proceso infeccioso es fundamental.

(Tabla 1) Conceptos recogidos por en Consejo Europeo de 1994.

- **Infección:** respuesta inflamatoria ante la presencia de microorganismos o ante la invasión de tejidos normalmente estériles por los mismos. (Hay que diferenciarla de **colonización**, que es presencia de organismos en superficies epiteliales).

* **La inflamación** es la respuesta esencial del huésped ante cualquier daño; siendo el desequilibrio de esta respuesta la que explicaría el inicio y progreso de la sepsis, como resultado de una liberación *desproporcionada de mediadores pro-inflamatorios* responsables de una vasodilatación generalizada, una inflamación sistémica y un daño tisular generalizado.

- **Bacteriemia:** presencia de bacterias en sangre que es confirmada mediante cultivos. Puede ser transitoria y no tener consecuencias.

- **Septicemia:** conjunto de situaciones clínicas en las que existe la presencia de microorganismos o de sus toxinas en sangre.

Muchos lo consideran un término confuso y proponen su eliminación.

- **Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS):** conjunto de respuestas inflamatorias, sistémicas y alejadas del foco inicial de lesión que tienen lugar en el organismo ante gran variedad de causas, infecciosas o no. En la **Tabla 2** vienen recogidos los criterios necesarios del SIRS

La definición de SIRS exige la presencia de **dos o más** de los siguientes **criterios:**

- 1.- Temperatura $> 38^{\circ} \text{C}$ ó $< 36^{\circ} \text{C}$
- 2.- Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto (rpm) ó $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$.
- 3.- Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto (lpm).
- 4.- Recuento leucocitario $> 12.000/\text{mm}^3$, $< 4.000/\text{mm}^3$ ó $> 10\%$ de formas inmaduras.

(**Tabla 2**) Criterios de la Respuesta inflamatoria sistémica.

- **Sepsis:** Es aquel síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) con evidencia clínica de que la causa es una infección (foco infeccioso).

- **Sepsis severa (Grave):** Aquella sepsis que asocia uno o más de los siguientes signos:

- Disfunción orgánica (evaluable con escala SOFA o según Marshall y cols).
- Hipoperfusión.
- Hipotensión reversible con fluidoterapia.

Disfunción orgánica: 1 ó más de los siguientes signos:

* Cardiovascular: TA sistólica ≤ 90 mmHg, TA media ≤ 70 mmHg que mejora con fluidoterapia.

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

* Respiratorio: PAFI ≤ 250 , ó ≤ 200 si el pulmón es el único órgano afectado.

* Sangre: plaquetas < 80.000 ó descenso > 50 % de la cifra más alta en los últimos 3 días.

* Acidosis metabólica (No explicada por ninguna otra causa): pH ≤ 7.30 ó exceso de base ≤ -5 meq/l ó lactato plasmático > 1.5 veces del valor límite superior normal.

La hipoperfusión o alteración de la perfusión puede cursar con:

* *Acidosis láctica* (Ácido Láctico > 2 mmol/l).

* *Oliguria* (Diuresis $< 0,5$ ml/kg/h durante 1h ó < 30 ml/2h) .

* *Alteraciones del estado mental* (Escala de Glasgow ≤ 11).

♣ **La hipotensión:** TA sistólica (TAS) < 90 mmHg ó disminución > 40 mmHg de la TA basal en hipertensos con certeza de no deberse a otras causas de hipotensión y de que ceda con fluidoterapia.

- **Shock séptico:** aquella sepsis asociada a hipotensión (TA sistólica < 90 ó 40 mmHg $<$ del valor de la TA basal del paciente) que a pesar de un adecuado tratamiento con líquidos intravenosos, requiere de la necesidad de fármacos vasopresores para mantener una TA adecuada, y que se manifiesta mediante una serie de alteraciones en la perfusión de los órganos (acidosis láctica, oliguria, alteraciones agudas del estado mental, lesión pulmonar aguda...).

- **Shock séptico refractario:** es aquel shock séptico que persiste más de 1 hora y no responde al tratamiento correcto con fluidoterapia, inotrópicos o cualquier otra medida.

- **Fallo orgánico múltiple:** es la alteración aguda de la función de cualquier órgano de modo que la homeostasis no puede mantenerse sin intervención médica.

II) EPIDEMIOLOGÍA

El **INTERÉS ACTUAL** sobre la sepsis ha aumentado considerablemente, al igual que los conocimientos sobre la misma, debido sobre todo al descubrimiento de anomalías inflamatorias como causa de la morbimortalidad asociada a la sepsis; a la alteración en la síntesis de mediadores inflamatorios en afecciones tan dispares como: artritis reumatoide, asma, distréss respiratorio y al aumento de la relevancia económica en la sanidad actual: *“Dilema entre lo económicamente posible y lo éticamente obligado”*.

La estimación de la **INCIDENCIA** es comprometida ya que no existen unos conceptos concretos y se basa principalmente en los casos diagnosticados en los hospitales.

La incidencia anual de sepsis grave en los años 90 en los Estados Unidos fue de 300 casos por cada 100.000 habitantes. En la actualidad, ésta es cuatro veces mayor, debido sobre todo, al avance de técnicas invasivas, al aumento de la esperanza de vida y la aparición de gran variedad de estados de inmunosupresión. La incidencia de la sepsis es mayor en hombres de raza no blanca, con una comorbilidad asociada (diabetes, recién nacido de bajo peso al nacer) y/o diferentes estados de inmudepresión (VIH, cirrosis, pacientes intervenidos, alcohólicos, pacientes con tratamiento de quimio y/o radioterapia, corticoides o inmunosupresores) que se encuentran hospitalizados. En estudios de diversas UCIs se demostró que entre el 70-80% de las sepsis graves se presentaban en pacientes ingresados por otros motivos. En cuanto a la edad, los pacientes más predispuestos son ancianos y lactantes (siendo su incidencia y letalidad mayor, cuanto menor es la edad y el peso al nacer). La incidencia y mortalidad de sepsis disminuyen a partir del primer año de vida y a continuación, aumenta de manera progresiva y constante con la edad; siendo la edad media del paciente séptico de unos 60 años aproximadamente.

La **MORTALIDAD** estimada es del 50%, y ésta varía según la etapa en la que se encuentre, variando ésta desde un 35% en las sepsis hasta un 80% en los casos de shock séptico. A pesar de lo grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología y tratamiento de la sepsis, no ha sido posible disminuirla; sin embargo, la mortalidad intrahospitalaria sí ha descendido en los últimos años (del 28% a 18%) gracias a las mejoras diagnósticas y terapéuticas.

III) ETIOLOGÍA

La mayoría de las veces son infecciones polimicrobianas. En el 30%-50% de las sepsis no se ha filiado un agente específico. Tan sólo el 20% de las sepsis son producidas por un único microorganismo. Antiguamente, la sepsis era provocada por microorganismos clásicos (*Streptococcus pyogenes* y *Neisseria meningitidis*), siendo desplazados en la actualidad por microorganismos comensales, capaces de infectar al huésped tras romper las barreras epiteliales o ante una inmunosupresión.

En líneas generales, en los últimos años ha aumentado la incidencia de sepsis por Gram positivos (*S. pyogenes* y el *Staphylococcus aureus*) a expensas de los Gram negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa*).

También es llamativo, el incremento de especies antes casi inexistentes como hongos, virus, parásitos, micobacterias y Rickettsias, como consecuencia del aumento de la globalización y de la inmunosupresión. Paralelamente se ha producido un descenso de las sepsis por anaerobios (2%), debido al empleo de antibióticos de amplio espectro y al desarrollo de las profilaxis quirúrgicas. En los últimos años, debido a un uso incontrolado e inapropiado de los antibióticos de manera generalizada, han aparecido cepas de microorganismos multirresistentes a antibióticos como: *Stafilococcus* meticilin resistente, *Enterococcus vancomicina* resistentes...

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de SIRS hospitalarios son: ancianos mayores de 70 años, estancias hospitalarias prolongadas, cateterismo vesical duradero, cuerpos extraños (mallas, prótesis, catéteres, vías...), neutropenia o cualquier estado de inmunodepresión, hemocultivos positivos, disrupción de barreras fisiológicas y/o lesiones cutáneas, intervencionismo diagnóstico y/o terapéutico (CPREs, pielografías percutáneas, cateterismos cardíacos...) y comorbilidad asociada (diabetes, cirrosis, insuficiencia renal...).

La sepsis puede clasificarse en dos tipos según su origen:

A) Sepsis comunitaria (EXTRA-hospitalarias):

Es aquella que se origina fuera del hospital. Debe tenerse en cuenta factores de riesgo como: drogadicción parenteral, alcoholismo, inmunodepresión, hacinamiento, relaciones sexuales de riesgo, turismo... Los gérmenes varían según las características basales del enfermo: pacientes drogadictos por vía parenteral generalmente son infectados por *S. aureus*, y *Candida*; enfermos VIH positivo son infectados por:

Mycobacterium tuberculosis, Micobasterias atípica,s Salmonella, Cryptococo, Histoplasma, Strongiloides...

B) Infecciones nosocomiales (INTRA-hospitalarias):

Se denominan así a las infecciones contraídas por pacientes ingresados dentro de un centro de atención sanitaria (no sólo hospitales).

Según la **OMS**, se incluirían aquellas infecciones que no se habían manifestado, ni estaban en el periodo de incubación en el momento del ingreso, es decir, toda infección contraída en el hospital, reconocible clínica o microbiológicamente, que afecta al enfermo por el hecho de estar ingresado, como resultado de los cuidados recibidos durante su tratamiento, independientemente de que los síntomas aparezcan o no durante la hospitalización. También se reconoce con éste término, las afecciones del personal sanitario como consecuencia de su trabajo. En cuanto a los neonatos, se define como infección nosocomial (IN), cuando nace un niño de una madre no infectada en el momento del ingreso y que aparece infectado 48-72 horas más tarde.

Se estima que las IN afectan entre el 5-10% de los pacientes ingresados y que aproximadamente un 32% serían evitables.

Son causa de una prolongación en la estancia hospitalaria, de costes extras, de morbimortalidad asociada y de multirresistencias antibióticas.

Las infecciones hospitalarias (**IN**) más frecuentes son las respiratorias y están aumentando cada vez más (21-23% del IN), seguidas en orden descendente por las urinarias (20-22% del IN), las infecciones de heridas quirúrgicas (17-23% del N), bacteriemias- sepsis (15% del IN) y otros focos. Los gérmenes causantes, varían según las características basales del paciente y situaciones personales (intubación, sondajes, estancias en UVI, catéteres, cirugías...) y destacan el *E. coli* (16,5%), *P.aeruginosa* (10%), *S. epidermidis* (6,6%), *E. faecalis* (6,2%) *C. albicans* (4,9%), *S. aureus* (4,9%), *K. pneumoniae* (4,1%) y *otros* (21,5%).

Como factores de riesgo se encuentran pacientes añosos, con mal estado nutricional, con comorbilidad o inmunosupresión asociada, técnicas invasivas, intervenciones quirúrgicas...

IV) FISIOPATOGENIA

4.A) RESPUESTA INMUNITARIA NORMAL

El cuerpo humano tiene muchas maneras de protegerse. Algunas son inespecíficas como las barreras físicas (piel, vello...); otras son sustancias bioquímicas que proporcionan una protección inespecífica contra una amplia gama de microorganismos (lágrimas, moco, saliva...); una barrera química más elaborada es el sistema de complemento que puede conducir a una lisis o a un aumento de la fagocitosis del agente invasor, o las proteínas de fase aguda. Pero las estrategias de defensa más complejas, dinámicas y eficaces, son las realizadas por aquellas células que se desplazan para buscar y destruir los microorganismos y sustancias extrañas; y que en los seres humanos las constituyen tres grupos principales de células: los neutrófilos, el sistema macrófagos-monocitos y los leucocitos.

Podemos definir la **INFLAMACIÓN** como aquella respuesta inicial y no específica del organismo ante una lesión tisular producida por un estímulo lesivo. Una respuesta inflamatoria normal tiende a ser local y a contener el proceso infeccioso en el lugar de la agresión. En el sitio de la lesión, el endotelio expresa una serie de moléculas de adhesión a polimorfonucleares, produciéndose así, la adherencia, quimiotaxis, fagocitosis, y muerte bacteriana. La inflamación es una respuesta rápida, humoral y celular, muy amplificada pero controlada, en la cual las cascadas proteicas de citocinas, complemento, las quininas, la coagulación y fibrinólisis son activadas en conjunto por el estímulo de macrófagos y de las células endoteliales por los elementos bacterianos. Esta respuesta local es considerada benigna y adecuada cuando el proceso inflamatorio es correctamente regulado a través de un equilibrio entre citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

Existen distintos procesos a destacar en la sepsis que favorecen la defensa del organismo:

1) Vasodilatación

En la infección se produce un aumento del diámetro vascular y del flujo sanguíneo, debido a la exudación de un fluido rico en proteínas y a la migración de leucocitos hacia el sitio de la lesión.

El incremento local de la sangre sirve para facilitar el transporte de leucocitos y mediadores hacia el lugar de la agresión; y se debe a la vasodilatación generada por el óxido nítrico (*NO*) y por las prostaglandinas (*PGs*) vasodilatadoras.

Una vasodilatación excesiva puede generar una hipotensión severa.

2) Incremento de la permeabilidad microvascular

Este incremento es debido al efecto directo de productos tóxicos liberados por los leucocitos, a la retracción de las células endoteliales, y a la aparición en las mismas, de poros transcitoplasmáticos. Preferentemente se produce en las vénulas, provocando la exudación de un fluido proteico desde la sangre al intersticio, con el propósito de trasladar los mediadores solubles (anticuerpos y proteínas de fase aguda) hacia el lugar de la agresión inicial.

Este proceso es mediado por varios factores como: la histamina, bradiquinina, el factor activador plaquetario, sustancia P y los leucotrienos.

El aumento inadecuado de la permeabilidad vascular puede ocasionar un traslado significativo de fluidos hacia al interior de los tejidos provocando una disfunción orgánica (el ejemplo más llamativo es el síndrome de distrés respiratorio agudo).

3) Migración leucocitaria y adhesión celular entre leucocitos y células endoteliales

La exudación del fluido rico en proteínas trae como consecuencia una hemoconcentración y éstasis en el lugar de la agresión y con ello se facilita la *MIGRACIÓN*, el movimiento de leucocitos hacia la superficie endotelial de los capilares y vénulas. Para la migración es necesario la activación de las células endoteliales mediante citoquinas proinflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (*TNF α*) lo que provoca la expresión de unas proteínas llamadas Selectinas (*SE* y *SP*) en la superficie celular, que permiten la unión débil entre los leucocitos y la célula endotelial. La producción continua de citoquinas estimula en las células endoteliales la expresión de las Integrinas (*ICAM-1*, *ICAM-2*), que son unas moléculas de adhesión de alta afinidad, y la expresión en los leucocitos de otras Integrinas (*LFA-1* y *MAC-1*) consiguiéndose así, una unión firme entre células.

La migración de los leucocitos es mediada por factores quimiotácticos como: *productos bacterianos y componentes del complemento, IL8...*

La respuesta inmune es correctamente controlada y generalmente funciona de forma efectiva para limitar la infección y promover la reparación tisular. Normalmente existe un balance entre las citoquinas proinflamatorias: TNF α , IL-1, IL-12 y el interferón γ (*IFN- γ*) y las señales antiinflamatorias como: IL-10, IL-4, IL-6, factor de crecimiento transformador β (TNF β), el antagonista del receptor IL-1 y algunas prostaglandinas.

→ Sin embargo, en algunos casos donde predomina la respuesta proinflamatoria puede originarse una inflamación sistémica severa que ha sido tipificada como sepsis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

→ Cuando predomina la respuesta antiinflamatoria puede desarrollarse un estado de inmunosupresión relativa, este fenómeno que puede verse después de un trauma mayor, de una quemadura térmica o de un estado postsepsis se denomina Síndrome de Respuesta Compensadora Antinflamatoria.

4.B) RESPUESTA INFLAMATORIA “EXCESIVA”

La inflamación localizada es una respuesta fisiológica protectora, adecuadamente controlada y limitada por el organismo al sitio de la lesión. La pérdida de este control local o una respuesta exagerada se traduce en manifestaciones clínicas anormales que son englobadas bajo el término de SIRS.

Roger Bone propuso tres estadios para explicar el desarrollo del SIRS:

- En el **estadio I**, como respuesta a la lesión, se producen citoquinas que ponen en marcha un mecanismo local con liberación de mediadores destinados a la curación de las heridas y al reclutamiento de células del sistema inmunitario.

Niveles bajos de citoquinas son beneficiosos, ya que la inflamación es fundamental para combatir los microorganismos, eliminar detritus y curar heridas. Si la agresión es de suficiente magnitud pasamos al estadio siguiente.

- El **estadio II** se caracteriza por la liberación hacia la sangre de pequeñas cantidades de citoquinas que amplifican la respuesta local. Así pues, aparecen amplificadores como *TNF α* , *IL-1 β* e *IL-6* y se reclutan macrófagos y plaquetas.

Es en esta etapa donde se presentan los signos clínicos y de laboratorio, que ponen de manifiesto la activación de la cascada inflamatoria (SIRS). Puede presentarse fiebre y se

estimula la hipófisis para liberar hormonas relacionadas con el stress, y al hígado para sintetizar reactantes de fase aguda tales como la proteína C reactiva y el fibrinógeno.

Esta fase es controlada por la liberación de antagonistas endógenos (receptores solubles de TNF, antagonistas del receptor de IL-1, IL-4 e IL-10) con propiedades antiinflamatorias.

Esta situación continúa hasta que ocurre la reparación tisular o curación de la herida, la infección se resuelve y la homeostasis se restaura; si ésta no se reestablece, se pasa al estadio III iniciándose así, una respuesta sistémica masiva.

- **En el estadio III o SIRS** el efecto de las citoquinas se transforma en dañino y los mediadores inflamatorios disparan distintas cascadas con activación sostenida del sistema reticuloendotelial, pérdida de la integridad microvascular y disfunción de órganos distantes al sitio de la lesión inicial.

Cuando estos microorganismos invaden el torrente circulatorio se unen a una variada gama de proteínas (albúmina, lipoproteínas, complemento, etc.) que entran en contacto con el monocito a nivel sanguíneo o con el macrófago a nivel tisular produciendo la activación celular. Esta interacción es mediada por un receptor específico de membrana (CD14) presente en las células inmunocompetentes, el cual al ser activado transmite una señal intracelular a través de una proteína transmembrana llamada TLR4 (para microorganismos gram negativos) y TLR2 (para los gram positivos,) las cuales inducen la activación de mediadores intracelulares como las proteinquinasa y el factor nuclear κ B que inician los procesos de transcripción génica para el TNF α .

El TNF α y la IL-1 determinan la fisiopatología del estado séptico a través de sus efectos sobre la regulación de la temperatura (inducción de fiebre, posiblemente hipotermia) la resistencia y la permeabilidad vasculares, la función cardíaca y el estado inotrópico del corazón, la médula ósea (aumento de los leucocitos) y numerosas enzimas tales como la lactatodeshidrogenasa y la lipoproteinlipasa, las cuales modifican el consumo de energía a nivel de distintos tejidos.

Muchos de los efectos de las citoquinas son mediados a nivel de los tejidos efectores por el óxido nítrico, las prostaglandinas, los eicosanoides, el factor activador plaquetario y los derivados de la lipooxigenasa.

La IL-1 y el TNF α estimulan la elaboración de otras citoquinas, lo que desencadena un efecto cascada con múltiples funciones de amplificación y regulación (“en más” y “en menos”) a medida que las citoquinas inducen a otras citoquinas. Un factor especialmente importante puede consistir en la producción local de IL-8 por los

fibroblastos, células endoteliales y células mononucleares en la sangre periférica; esta citoquina cumple la función de reclutar y activar a los leucocitos polimorfonucleares que ulteriormente pueden provocar lesiones tisulares con disfunción de distintos órganos, lo cual sugiere que la IL-8 desempeña una función amplificadora de la IL-1 o el TNF α producidos en el sitio de la inflamación.

También tiene lugar la activación de las cascadas del complemento, la coagulación y las quininas, las cuales desempeñan un papel importante en el estado séptico.

De manera concomitante se producen sustancias anticitoquinas específicas e inespecíficas, tales como los glucocorticoides, el antagonista antiinflamatorio del receptor de la IL-1 (IL-1ra) y los receptores solubles de citoquinas y endotoxinas. Además algunas de las citoquinas liberadas (IL-4, IL-6, IL-10, factor de crecimiento transformador β) ejercen efectos antiinflamatorios, como por ejemplo, la reducción de la síntesis de IL-1 y TNF α por parte de las células mononucleares en respuesta a la endotoxina.

Las actividades de las células *TCD4* están programadas según la secreción de citoquinas, cuyos efectos son antagónicos. Estas células pueden secretar citoquinas con propiedades inflamatorias (por las células helper tipo 1: Th1), que incluyen el TNF α , INF δ y la IL-2) o citoquinas antiinflamatorias (por las célula helper tipo 2: Th2) como por ejemplo, IL-4 e IL-10.

Los factores que determinan qué tipo de respuesta producirán las células T, Th1 ó Th2, no son conocidos, pero pudieran influir el tipo de patógeno, la cantidad de inóculo bacteriano y el sitio de infección. Los monocitos de los pacientes con quemaduras y traumatismos tienen niveles reducidos de citoquinas Th1, pero elevados niveles de citoquinas Th2. Otros estudios han demostrado que el nivel de IL-10 está aumentado en los pacientes con sepsis y esta elevación puede ser un predictor de mortalidad.

La anergia es un estado donde no existe respuesta frente a un antígeno, las células T son anérgicas cuando falla su proliferación y producción de citoquinas en respuesta a antígenos específicos. Heidecke y cols. examinaron la función de la célula T en pacientes con peritonitis y encontraron que tenían disminuida la función Th1 e incrementada la producción de citoquinas Th2. Los defectos en la proliferación y secreción de citoquinas por las células T están correlacionados con mortalidad. Los

pacientes con traumatismos y quemaduras tienen niveles reducidos de linfocitos T circulantes y estos pocos linfocitos son anérgicos.

En autopsias realizadas en pacientes que fallecieron de sepsis se descubrió una marcada y progresiva apoptosis que disminuía el número de células del sistema inmunitario, tales como los linfocitos B, linfocitos *TCD4* y células dendríticas, mientras que los linfocitos T *CD8*, los linfocitos Natural Killer y los macrófagos no disminuían. La magnitud de la apoptosis de los linfocitos durante la sepsis puede apreciarse examinando el conteo de linfocitos circulante en estos pacientes. La pérdida de linfocitos B, *TCD4* y células dendríticas disminuye la producción de anticuerpos, la activación de macrófagos y la presentación de antígenos respectivamente. La sepsis post-operatoria está asociada con una alteración inmediata en la producción de citoquinas inflamatorias y antiinflamatorias por los monocitos y la supervivencia de algunos pacientes está en correlación con la recuperación de la respuesta inflamatoria.

La pérdida del control local o una respuesta exagerada de la misma genera una respuesta sistémica anormal, identificada clínicamente como un **SIRS**.

La sepsis podría definirse como “una inflamación intravascular maligna” no controlada, desequilibrada y autosostenida cuyas consecuencias por la reacción inflamatoria desmesurada sistémica incluyen: daño endotelial, disfunción microvascular, disminución del oxígeno ofertado a las vísceras y anergia e inmunosupresión.

Ningún órgano está libre de las consecuencias de la sepsis.

→ Si la respuesta inflamatoria del huésped ante un microorganismo es adecuada, la infección se controla y los microorganismos o sus toxinas son eliminados y/o neutralizados.

→ Sin embargo, si la respuesta inflamatoria es localmente insuficiente, ésta se perpetúa convirtiéndose en excesiva e incontrolada, terminando por afectar a órganos distantes del foco infeccioso inicial.

4.C) EL METABOLISMO EN LA INFECCIÓN Y SEPSIS

La mayoría de los pacientes ante un trauma grave o una infección severa (sepsis), aunque estén en ayuno no presentan cetoadaptación y tienen un hipercatabolismo y un hipermetabolismo (aumento del gasto energético) como una respuesta metabólica sistémica que declina con la mejoría de la enfermedad causal.

En algunos pacientes se observan 2 fases características:

1º) Fase inicial (SHOCK hipovolémico)

Existe una depresión hemodinámica (shock) con hipoperfusión e hipoxia tisular (acidosis láctica), hipometabolismo con una disminución del consumo de oxígeno e hiperglucemia por glucogenólisis.

Se acompaña de una importante estimulación del sistema nervioso simpático y del eje hipotálamo-hipófisis con niveles elevados de adrenalina, noradrenalina, corticoides, TSH y ADH; y niveles de insulina bajos.

Esta fase dura sólo unas horas, evolucionando a un shock irreversible y muerte, si no es reanimado. En algunos casos, esta fase no existe, pasando de manera directa a la estabilización. Si el paciente es reanimado pasa a la siguiente fase.

2º) Fase de estabilización o hipermetabólica

Puede durar días o semanas y existe un aumento del metabolismo basal.

A.) Metabolismo energético:

En esta etapa existe un hipermetabolismo, es decir, un aumento del gasto energético y del consumo de oxígeno, que es proporcional a la intensidad del estrés. (En traumas o cirugías no complicadas, el gasto aumenta en un 5 -10 %, mientras que en las sepsis graves o en grandes quemados puede elevarse hasta en un 100 %).

B.) Metabolismo de la glucosa:

Debido al aumento de las hormonas catabólicas se produce una resistencia a la insulina, por lo que su concentración en sangre aumenta, y como consecuencia, se estimula la gluconeogénesis hepática. A diferencia de las situaciones de ayuno sin estrés asociado, la gluconeogénesis no es inhibida por la glucosa exógena, lo que conlleva a un estado de *hiperglucemia*, que descompensará a un paciente diabético o producirá una diabetes mellitas secundaria al estrés. La mayor disponibilidad de glucosa durante la sepsis, tiene por finalidad apoyar a los tejidos de alta demanda energética (cerebro, riñón, hígado...).

C.) Metabolismo de los lípidos:

Debido al efecto del glucagón y de las catecolaminas se acelera la lipólisis y con ello aumenta la salida a la sangre de ácidos grasos libres que servirán al organismo como sustrato energético.

Debido a los niveles altos de insulina, la síntesis de cuerpos cetónicos está inhibida (en la sepsis no existe cetoadaptación, por lo no disminuye la proteólisis).

D.) Metabolismo de proteínas:

En la sepsis existe un hipercatabolismo ya que se acelera la síntesis y especialmente la degradación de proteínas (Proteólisis). La mayor parte ocurre en el músculo donde se oxidan los aminoácidos y se sintetiza una mayor proporción de alanina y glutamina que se van a utilizar en la gluconeogénesis como nuevo sustrato energético.

La mayor disponibilidad de aminoácidos generada en la proteólisis, permite la síntesis de proteínas prioritarias para el organismo como: las proteínas de fase aguda que secreta el hígado, las proteínas para la reparación de tejidos dañados y las proteínas necesarias para el sistema inmune (citoquinas, inmunoglobulinas...)

Como consecuencia de este catabolismo exacerbado, se produce un notable aumento de las pérdidas de nitrógeno (N) en orina (N ureico urinario). Éste puede llegar a cifras de 20- 30 g/día (el equivalente a 125 – 188 g de proteínas y a 600 – 900 g de masa magra). Su cuantificación es muy importante para conductas de apoyo nutricional. Si el paciente mantuviera ese gran hipercatabolismo, la muerte sobrevendría en 2-3 semanas por un compromiso multisistémico y desnutrición proteica aguda (Fallo Orgánico Múltiple: pulmonar, renal, intestinal, cardíaco, hepático, cerebral y del sistema inmune).

4. D) MEDIADORES DEL SISTEMA INMUNE

El sistema inmune actúa controlando las diferentes agresiones mediante elementos celulares que interactúan entre sí utilizando una variada gama de mediadores.

A) MEDIADORES EXÓGENOS

A.1.- Endotoxina o lipopolisacárido (LPS):

Es el componente estructural de la membrana celular de las bacterias Gram negativas. Se trata de un factor microbiano que activa una respuesta inflamatoria, siendo el mediador exógeno más importante y mejor conocido del shock séptico.

Su estructura está formada por dos dominios químicamente diferentes: uno hidrofílico (antígeno O y núcleo central), y otro hidrofóbico (lípidos A), de composición semejante en todas las enterobacterias, y principal responsable de la toxicidad del LPS.

Es capaz de unirse y activar diferentes tipos celulares endógenos (macrófagos, células endoteliales y plaquetas) y sistemas enzimáticos del medio extracelular (complemento, coagulación y el sistema kalicreína-cinina). Se une a las células CD14 positivas (monocitos, macrófagos, granulocitos y linfocitos B), y a la proteína enlazante de LPS (LBP), formando un complejo que aumenta la sensibilidad del receptor CD14 al LPS que fomenta una potenciación de la fosforilación y activación de las quinasas intracelulares: Proteína Tirosina Quinasas (PTK) y MytoGen Activated Protein Quinasa (MAPK). Estas quinasas modulan la expresión genética al aumentar el ARN mensajero, y con ello, la codificación de otras proteínas del sistema inmune. Es decir, como resultado final se obtiene la liberación de mediadores que activan, intensifican y perpetúan la respuesta inflamatoria que de esta forma, puede volverse incontrolada. Más rara es su unión a células CD14 negativas (células endoteliales y fibroblastos).

A.2.- Exotoxinas:

Se trata de superantígenos capaces de estimular el sistema inmune generando una proliferación inespecífica de linfocitos T y producción de citoquinas.

Los microorganismos que las generan son el *S. aureus*, que provoca el Síndrome del Shock Tóxico (exotoxinas TSST) y el *S. pyogenes* con la exotoxina A).

A.3.- Péptidoglicanos:

Se trata de compuestos elementales de la pared celular de todas las bacterias.

B) MEDIADORES ENDÓGENOS

B.1.- Sistema del Complemento:

Su activación en el shock séptico puede ser producida por tres vías diferentes: por la interacción antígeno anticuerpo (vía clásica), con algunos hidratos de carbono de la pared bacteriana (vía de la lecitina de unión a la manosa) o por lipopolisacáridos (vía alternativa). Su activación provoca un aumento de la permeabilidad endotelial, la degranulación de mastocitos con la liberación de sus sustancias vasodilatadoras (mediado por las anafilotoxinas C3a y C5a) y la quimioatracción de nuevos elementos como el C5a que es un potente quimioatrayente que estimula la migración, adherencia y agregación de polimorfonucleares, lo que genera como consecuencia, la potenciación de la lesión oxidativa en los neutrófilos y de la proteolítica en las células endoteliales.

B.2.- Sistema de la Coagulación:

La sepsis puede acompañarse de Coagulación Intravascular Diseminada (CID), que si no se controla, conduce a un acúmulo de microtrombos en la microcirculación de cualquier órgano, impidiendo la normal circulación de la sangre y el intercambio de oxígeno y nutrientes.

En su patogenia concurren: un aumento de la activación de la coagulación, la depresión de los mecanismos inhibidores de la coagulación y la inhibición del sistema fibrinolítico por la vía extrínseca (por medio del factor tisular producido por fagocitos mononucleares y células endoteliales) o bien por la vía intrínseca (al activar el LPS directamente al factor Hageman).

Las alteraciones de los mecanismos inhibidores de la coagulación se atribuyen a una disminución de antitrombina III (AT-III) por consumirse continuamente debido a la formación constante de trombina; y a la inhibición del sistema proteína C-S (la proteína C se activa por la formación de un complejo con trombina, trombomodulina, proteína endotelial, y proteína S. En la sepsis, la síntesis de trombomodulina es inhibida por el TNF, por lo que disminuye la actividad natural antitrombogénica de la proteína C).

La inhibición de la fibrinólisis es debido al aumento del inhibidor del plasminógeno.

En la sepsis existe una sensibilización máxima de las plaquetas, mediada por el fibrinógeno, derivados de la proteína C reactiva, complemento e IL-6, por lo que éstas expresan moléculas de adhesión, provocando así una agregación interplaquetaria y una adhesión de las plaquetas al endotelio vascular y a los neutrófilos. Estos “agregados” quedan retenidos en la microcirculación, agravando la ya escasa perfusión de los órganos.

La endotelina (ET-1) endotelial provoca la liberación del factor de coagulación Von Willebrand que produce la adherencia entre las plaquetas y las células endoteliales; y también la estimulación de la actividad fosfolipasa que libera Tromboxano A2 (agregación y vasoconstricción)

El Factor Activador Plaquetario (PAF) es sintetizado por los macrófagos, neutrófilos, plaquetas y células endoteliales como respuesta a diferentes estímulos, produciendo una inducción de la agregación plaquetaria y una trombosis intravascular.

B.3.- Sistema Kalicreína – Cinina:

Se genera a partir de la activación del sistema de coagulación por la vía intrínseca. El producto final de este sistema es la Bradicinina, un potente hipotensor que se forma a partir del Cininógeno gracias a la acción del óxido nítrico (NO) y la prostaciclina que son liberados por el endotelio vascular.

B.4.- Metabolitos del ácido araquidónico (Eicosanoides):

Son moléculas lipídicas producidas por los macrófagos ante el estímulo del LPS.

Son sintetizadas a partir del ácido araquidónico, por 2 vías diferentes: la vía de la Ciclooxigenasa (COX) donde se forman dos tipos de eicosanoides: las prostaglandinas (PG) y los tromboxanos (TX); y la vía de la Lipooxigenasa (LOX) que produce los leucotrienos (LTs).

Sus funciones son muy variadas: in vitro modulan la producción de citoquinas, son mediadores del *sistema nervioso central*, de la *inflamación* y de la *respuesta inmune*.

Los principales eicosanoides son: el tromboxano A2 (TXA2), la prostaciclina (PGI2), la prostaglandina E2 (PGE2) y el leucotrieno B4 (LTB4).

B.5.- Óxido Nítrico (NO):

Es sintetizado por la célula endotelial y catalizada por la familia de las NO sintetasa a partir del aminoácido L-arginina.

El LPS y las citoquinas proinflamatorias estimulan su liberación masiva al inducir la expresión de una isoforma de la enzima NO sintetasa, diferente de la habitual.

En condiciones fisiológicas, ejerce sus efectos mediante la activación de la Guanilato Ciclasa, aumentando el segundo mensajero: guanosina monofosfato cíclico (cGMP).

En el shock séptico existe una hiperproducción de NO, y éste actúa independientemente de la cGMP, causando un daño celular intenso e irreversible en la microcirculación.

Su función en condiciones normales es mantener el tono vasodilatador (esencial para la regulación de la tensión arterial). Una síntesis excesiva podría ser responsable de la hipotensión refractaria del shock séptico.

B.6.- Radicales Libres de Oxígeno (RLOs):

Estos son: el anión superóxido (O_2^-), el radical hidroxilo (OH^-) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

El tratamiento con altos volúmenes de líquidos en el shock establecido, puede en ocasiones, conseguir una precarga adecuada capaz de perfundir los tejidos isquémicos. Este fenómeno de isquemia-reperfusión estimula en las células endoteliales a los sistemas de oxidación ajenos a las mitocondrias, que convierten el oxígeno molecular en radicales libres de oxígeno muy tóxicos, los cuales generan una lesión tisular directa (destrucción de enzimas, lesión de ADN, degradación del colágeno, depolimerización y peroxidación de lípidos...).

La revascularización del tejido isquémico también es responsable de una interacción leucocito-endotelial que provoca, una migración transendotelial del leucocito y la liberación de sus factores lesivos en los tejidos circundantes. Esta interacción leucocito-endotelial es inicialmente laxa, entre las selectinas del endotelio y del leucocito; para convertirse seguidamente en una fijación fuerte cuando los neutrófilos expresan en su superficie unas moléculas llamadas integrinas (CD11 y CD18) que se unen a las inmunoglobulinas del endotelio (ICAM 1 e ICAM 2). Para la expresión de las moléculas de adhesión intervienen activamente el LPS, el TNF y la IL-1, y la ET en menor grado.

B.7.- Citoquinas, citocinas, interleucinas o interleuquinas:

Se trata de proteínas de bajo peso molecular que permiten la comunicación intercelular. Son producidas por varios tipos celulares: células inmunes (linfocitos, macrófagos activados, y en menor grado por PMN) y células no inmunes (células endoteliales, epiteliales y conjuntivas).

Según la célula que las produzca reciben diferentes nombres: linfocinas (linfocitos), monocinas (monocitos), interleucinas (células hematopoyéticas).

Se las consideran los mediadores solubles del sistema inmune. También ejercen funciones fisiológicas como la diferenciación y maduración celular, inflamación y respuesta inmune local y sistémica, y modificación de funciones biológicas diversas (hematopoyesis, apoptosis, reparación tisular...).

Su vida media es muy corta y actúan generalmente de forma local, autocrina o paracrina; mucho menos común es su actividad a distancia (EPO, TNF...)

En la sepsis existe una liberación simultánea de citoquinas contrapuestas: proinflamatorias y antiinflamatorias. La falta de equilibrio entre estas citoquinas, es el

detonante, si no se detiene, de dos grandes trastornos hemodinámicos precursores del fallo irreversible todos de los órganos: el fallo cardíaco y la alteración de la microcirculación.

Las principales citoquinas pro-inflamatorias son el factor de necrosis tumoral α (TNF α), las interleuquinas (IL-1, IL-6 e IL-8) y los interferones (INF).

La infección es el mayor estímulo para la liberación de estas citoquinas. Otros estímulos no infecciosos pueden de igual manera inducir su síntesis y liberación desencadenando la reacción inflamatoria.

Las citoquinas se clasifican de muchas formas diferentes, una de ellas es según su función y sitio o fase inmune sobre la que actúe:

A) PRO-Inflamatorias: actúan favoreciendo la inflamación.

- **A. 1)** Citoquinas de respuesta inmune **INNATA** (inespecífica o inflamación):

TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 y IL-16.

- **A. 2)** Citoquinas de respuesta inmune **ESPECÍFICA** (adquirida)

* Respuesta inmune *específica celular y/o citotóxica.*

IFN- γ e IL-2.

* Respuesta inmune *específica humoral y/o inmunoglobulinas.*

IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 y IL-13.

B) ANTI-Inflamatorias: inhiben o antagonizan a las citoquinas pro-inflamatorias, manteniendo un balance entre la agresión del agente lesivo y los mecanismos defensivos del huésped.

C) EXTRA-Inflamatorias: realizan funciones muy variadas ajenas a la inflamación: hematopoyesis, apoptosis, reparación tisular, diferenciación celular...

A.) CITOQUINAS PRO-INFLAMATORIAS

1.- Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α).

2.- Interleucinas (IL): IL- 1, IL-6 que al ser liberadas causan la activación de células (neutrófilos, monocitos, macrófagos, plaquetas y células endoteliales), de cascadas proteicas (coagulación, fibrinólisis, complemento y calicreína-quinina) y de mediadores lipídicos (eicosanoides).

3.- Factor Activador de Plaquetas (PAF).

4.- Radicales Libres de Oxígeno (RLOs) y de Óxido Nítrico (RLNs)

*** TNF- α :**

Es sintetizado por macrófagos y otras células (monocitos, mastocitos, células Kupffer, astrocitos) ante el estímulo de éstas por las endotoxinas, exotoxinas, virus, antígenos de hongos y parásitos, la fracción C5a del complemento y complejos antígeno-anticuerpo. Tiene diferente estructura y receptores que la IL- 1, aunque sus efectos son similares y sinérgicos.

*** IL-1:**

Existen dos formas: alfa y beta con los mismos α receptores y efectos biológicos. En la sepsis la forma beta alcanza concentraciones plasmáticas elevadas, aunque generalmente inferiores a las del factor TNF- α .

Sus funciones son: inducir la expresión de genes inflamatorios (codifican la síntesis de la fosfolipasa A2 y de la Ciclooxygenasa 2 que sintetizan prostaglandinas y leucotrienos), en ensayos clínicos, a dosis reducidas, generan fiebre, cefaleas y artromialgias... que disminuyen con antiinflamatorios inhibidores de la ciclooxigenasa e inducen la expresión de la NO sintasa.

*** IL- 6:**

Existe una correlación entre la severidad del cuadro clínico de la sepsis y su nivel en sangre (dato no apreciable con los niveles de TNF-alfa e IL-1). Sin embargo, sus funciones biológicas no son primordiales en la activación de la respuesta inflamatoria.

B.) CITOQUINAS ANTI-INFLAMATORIAS

- 1.- Interleucinas (IL):** *IL-4, 10, 13, 24 y 42* son producidas por linfocitos Th2.
- 2.- Factor Transformador de Crecimiento beta (TGF- β).**
- 3.- Antagonistas de citoquinas:** Antagonista del receptor de la IL-1 (*IL-1Ra*)
Receptores solubles del TNF (*s TNF-R*)

El aumento de la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias se acompaña de la elevación de citoquinas antiinflamatorias y de antagonistas de las citoquinas.

Su función es suprimir la acción de las citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF α).

*** IL-10**

Es producida por los linfocitos B y T activados (Th 2) suprimiendo la activación de los macrófagos y de la producción por parte de éstos de TNF- γ , IL-1, IL-6 e IL-8, así como inhibición de la producción de IFN- γ por las células Th1 y NK.

*** Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β)**

Posee una actividad antiinflamatoria potentísima siendo clave en la regulación del sistema inmune. Su actividad incrementada induce consecuencias indeseables de la respuesta inmune (fibrosis, angiogénesis, inmunosupresión, cáncer...)

En 1986, **Tim Mossman y Robert F. Coffman** descubrieron dos tipos de células T en ratones: Th1 vs Th2 lo que determinó el tipo de citocinas que cada población celular producirá, las células que producen ambos tipos de citocinas al mismo tiempo las denominaron: Th0.

Posteriormente se comprobó la regulación cruzada que ejercen esas citocinas al aumentar el desarrollo de su propio tipo celular, mientras inhibe el desarrollo y la producción de citocinas del otro tipo celular, por ejemplo:

- IL-4 inhibe el desarrollo y la producción de células Th1 e INF- γ .
- IFN- γ inhibe la producción de IL-4 y células Th2,

Fundenberg y Parish descubrieron la existencia de una relación inversa entre la inmunidad celular y la inmunidad humoral:

“Cuando predomina la inmunidad celular (Th1) la humoral (Th2) está deprimida, al contrario, si predomina la humoral la celular es inhibida”.

*** Antagonistas del TNF- α o receptor soluble de TNF (*sTNF-I* y *sTNF-II*)**

Son fragmentos de *dos* receptores de TNF de membrana que se liberan a la circulación y que al unirse al TNF inhiben sus actividades biológicas.

*** Antagonista natural de IL-1 (*IL-1ra*)**

Es capaz de antagonizar a su receptor al ser liberado en la circulación sanguínea e impide que la IL-1 se una a sus receptores.

4. E) TIPOS DE RESPUESTA INMUNE

A) Respuesta inmune INESPECÍFICA (innata o inflamación)

Es aquella respuesta rápida, sin memoria, y no específica que se produce ante cualquier estímulo lesivo. Está conformada por los polimorfonucleares, fagocitos (macrófagos, monocitos, células Kupffer...), sistema del complemento y sistema de coagulación.

Las citoquinas más importantes que constituyen esta respuesta son: el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α) y las interleucinas (IL): IL-1, IL-8, IL-12, IL-16.

La función de estas citoquinas es la de promover la inflamación. La IL-6 e IL-12, además, actúan en la inmunidad específica; ya que la IL-6 es un factor autocrino de los linfocitos B (humoral) y la IL-12 estimula la inmunidad citotóxica (celular).

B) Respuesta inmune ESPECÍFICA (adquirida):

Es una respuesta adquirida con el tiempo, que genera una memoria ante un primer estímulo, reaccionando de la misma manera mediante una respuesta prototipo aprendida ante ese estímulo, en momentos diferentes y potenciándose con el tiempo.

Se divide en dos tipos: **celular o citotóxica** cuya función es la destrucción de células ajenas al organismo o células anormales (mutadas, tumorales...) mediante los linfocitos T y células Natural Killer, y la **humoral** cuya función es la síntesis de inmunoglobulinas que potencian, opsonizan y generan una potenciación del sistema inmune. Esta es llevada a cabo por las células plasmáticas y los linfocitos B.

En la inflamación, los macrófagos y otras células presentan antígenos a los linfocitos T colaboradores o "helper" (*Th2* o *CD4+*) que *regulan las dos vías principales de defensa específica*: la celular y humoral, a través de la secreción de diversas citoquinas.

B.1) Citocinas del Sistema Inmune CELULAR (*IFN- γ e IL-2*)

En función de las *citocinas secretadas por los linfocitos Th*, la respuesta inmune se inclina hacia una respuesta predominantemente celular o predominantemente humoral. Siendo estas respuestas antagónicas o excluyentes entre sí, creando una “especie” de regulación cruzada, ya que las citocinas que favorecen la inmunidad humoral inhiben las acciones de las citocinas que estimulan a la inmunidad celular y viceversa.

Los linfocitos Th que inducen respuesta inmune celular se denominan Th 1.

Los linfocitos Th que favorecen la respuesta inmune humoral son Th 2.

Las principales citocinas de la inmunidad celular son: IFN- γ y IL 2.

* **Interferón gamma o inmune o tipo 2** (*IFN γ*)

Sólo es producido por células inmunológicas activadas. Entre sus funciones destaca la activación de macrófagos y células citotóxicas (linfocitos T y células NK) en la inmunidad celular, y la producción de inmunoglobulina G en la humoral.

* **Interleucina 2 o Factor de Crecimiento de Células T** (*IL-2 o TCGF*)

También llamada Factor de crecimiento de las células T. Sus funciones más llamativas son la viabilidad de los cultivos de linfocitos T y la síntesis de células citotóxicas (especialmente células NK y macrófagos).

B.2) Citocinas del Sistema Inmune HUMORAL (*IL- 4 y 5*)

El sistema inmune humoral se caracteriza por la secreción de anticuerpos por los linfocitos B o células plasmáticas, las cuales son moduladas por las siguientes citocinas:

* **Interleucina 4 o factor estimulante de células B** (*IL-4 o BCSF*).

* **Interleucina:** *IL-5, IL-6, IL-10 y IL-13.*

Estas citocinas son secretadas por: linfocitos T (tipo Th2), linfocitos B, mastocitos, eosinófilos y algunas por macrófagos (IL-6, IL-13).

* **IL-4**

Es la citoquina mejor caracterizada en la regulación de la respuesta inmune humoral. Es capaz de inducir la secreción de inmunoglobulinas (Ig), siendo diferente la Ig generada, según la concentración de IL- 4: a pequeñas cantidades, induce la secreción de subclases de la Ig G (G1, G3 y G4), y a una cantidad excesiva, induce la síntesis de IgE. También es capaz de antagonizar las acciones del IFN γ .

* IL-5

Su función es inducir la síntesis de *IgA* y *eosinófilos*.

En la inflamación, los macrófagos son estimulados para producir múltiples moléculas inflamatorias que forman parte de la respuesta inflamatoria, caracterizada por un aumento de la permeabilidad vascular y un reclutamiento de células inflamatorias.

Estas moléculas inflamatorias también tienen efectos sistémicos (metabólicos, endocrinos e inmunes) que contribuyen a la defensa del huésped tales como: inducción de la fiebre y síntesis de proteínas de respuesta inflamatoria aguda.

La respuesta inflamatoria es beneficiosa cuando se produce en una cantidad adecuada, pero dañina, e incluso letal, si se produce en exceso.

Las citoquinas más tóxicas son la IL-1 y el TNF (principales mediadores de la respuesta aguda inflamatoria generalizada típica del shock séptico y del fallo multiorgánico). La acción de estas moléculas pro-inflamatorias son reguladas por múltiples inhibidores o antagonistas denominados interleucinas antiinflamatorias.

Intentar resumir en una frase la compleja interacción de todos los mediadores de la sepsis queda recogido a la perfección con una cita textual de **Arthur P. Wheeler**:

“La fisiopatología de la sepsis implica un estímulo tóxico inicial, que desencadena la producción masiva de citoquinas proinflamatorias (TNF-alfa y IL-1) que inducen a su vez la *adhesión leucocito-endotelial*, la activación de la *coagulación* y la generación de *otros y numerosos mediadores* secundarios de la inflamación (citoquinas, leucotrienos, prostaglandinas y proteasas). No hay que olvidarse de la secreción de citoquinas antiinflamatorias (IL-6 e IL-10) que pueden modular la respuesta inflamatoria, pero que en definitiva, son secretadas con un signo desequilibrante, bien por defecto o bien por exceso”.

V) MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pueden ser muchas y muy variadas y están supeditadas a la gravedad del cuadro. Suelen superponerse a los signos y síntomas de la enfermedad subyacente y de la infección primaria. Existen ciertos signos y síntomas que sugieren una infección sistémica:

1) Primarios: Ocurren en todas las sepsis.

- **Fiebre (temperatura > 38°C):** ausente a veces en ancianos, urémicos, alcohólicos...
- **Hipotermia (temperatura < 35° C):** asocia mayor mortalidad.
- **Escalofríos:** Suelen manifestar la presencia de bacterias en sangre (bacteriemia) y diseminación de la infección por el organismo.
- **Hiperventilación (taquipnea):** se trata de un signo precoz de la sepsis.
- **Lesiones cutáneas:** algunas son específicas de ciertas patologías, por lo que son válidas para el diagnóstico etiológico y tratamiento antibiótico específico precoz.
- **Cambios en el Status mental y/o cognitivo:** típico en ancianos o pacientes con alteraciones neurológicas previas. La encefalopatía séptica se manifiesta desde un cuadro confusional hasta un coma. Es un diagnóstico por exclusión y es más frecuente en sepsis por *Stafilococos* y/o *Cándida*.

2) Secundarios (Complicaciones): Ocurren al superarse la capacidad adaptiva del sistema inmune del huésped.

- **Hipotensión**
- **Sangrado**
- **Pancitopenia** (anemia, leucopenia y trombopenia).
- **Polineuropatía del paciente crítico:** Trastorno axonal sensitivo-motor.
- **Fallos multiorgánicos:** Los más severos son los respiratorios (SDRA), los hemáticos con la CID y los nefrológicos con las insuficiencias renales agudas (IRA).
 - * **Riñón:** IRA (Oliguria, anuria, acidosis...)
 - * **Pulmón:** hipoxemia, acidosis, cianosis, síndrome de Distress.
 - * **Hígado:** ictericia, uremia, hemorragias...
 - * **Corazón:** fallo congestivo (Insuficiencia cardiaca derecha, ingurgitación yugular, hepatomegalia, edemas en extremidades inferiores, edema agudo de pulmón...).
 - * **Hematológico:** trombocitopenia, leucopenia, CID (trombos y cuadros hemorrágicos).

VI) DIAGNÓSTICO

Se basa en tres pilares fundamentales:

A) Manifestaciones clínicas (síntomas y/o signos):

Ya descritos previamente.

B) Exámenes complementarios:

* Hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas: aparecerá una leucocitosis con desviación a la izquierda y plaquetopenia. (Puede existir leucopenia, lo cual se asocia a un peor pronóstico). Una hemólisis activa se puede ver en los casos de bacteriemia por clostridium, paludismo, reacciones medicamentosas, o CID

* Bioquímica de sangre: valora la función visceral residual y permite controlar la evolución de la sepsis.

- **Función renal**: iones (calcio, potasio, sodio, fósforo, magnesio...), creatinina, urea (IRA y/o reagudización de una IRC).

- **Función hepática**: aumento de bilirrubina y transaminasas.

- **Glucemia**: hiperglucemia o hipoglucemia (más raramente).

- **Marcadores de proceso agudo**: lactato, procalcitonina, PCR, VSG... La PCR y la procalcitonina aumentan en correlación con la gravedad del proceso séptico. La procalcitonina aumenta en la sepsis bacteriana generalizada, siendo por tanto un marcador diagnóstico y un indicador de gravedad y de pronóstico.

- **Otros**: eventualmente amilasa, lipasa y enzimas cardíacas.

* Coagulación y hemostasia: fibrinógeno, dímero D, PDF y factores plasmáticos.

* Gasometría arterial: hipoxemia y alteración del pH (en una etapa precoz existe una alcalosis respiratoria para posteriormente, existir un acidosis metabólica con GAP aumentado por acidosis láctica).

* Rx de tórax: ante sospecha de foco respiratorio.

* Sedimento urinario: ante sospecha de una ITUs (nitritos, alteración del pH, leucocitaria, piuria, hematuria).

* Rx abdominal o ecografía abdomino-renal: ante sospecha de foco abdominal (prostatitis, litiasis renales, litiasis biliar, pielonefritis, abscesos...).

* TAC cerebral: ante deterioro del status mental.

* ECG

* Proteinograma electroforético.

C) Exámenes microbiológicos:

* Se realizarán cultivos para bacterias típicas, micobacterias, hongos y parásitos en función del foco etiológico de sospecha: hemocultivos, urocultivos, coprocultivos y cultivos de todos los sitios y líquidos biológicos sospechosos (esputo, líquido ascítico, exudado de herida, moco...).

La toma de cultivos debe realizarse antes de la administración de antibióticos, ya que pueden resultar negativos debido a un tratamiento antibiótico precoz.

* Serologías específicas para virus.

VII) TRATAMIENTO

El shock séptico es una **EMERGENCIA MÉDICA** que requiere un tratamiento inmediato para impedir o limitar la progresión a fallo multiorgánico.

Los objetivos fundamentales del tratamiento en el shock séptico son un $TAs > 90 \text{ mmHg}$, diuresis $> 1 \text{ cc/Kg/h}$, corrección de la acidosis metabólica, y un $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$.

Actualmente el tratamiento de la sepsis se enfoca bajo 3 puntos de vista:

1.- Tratamiento etiológico: tiene escasa o nula repercusión clínica. Busca diferentes estrategias que modulen la batería de mediadores activada y con ello, frenar la respuesta inflamatoria.

2.- Tratamiento de soporte: es el verdadero tratamiento. Cuatro aspectos claves:

A) Control de la infección → Con antibióticos y la eliminación de focos sépticos (drenaje de abscesos, retirada de catéteres y prótesis contaminadas).

B) Control de la hemodinámica cardiovascular → Mediante la terapia hidroelectrolítica y fármacos inotrópicos y vasoactivos.

C) Control de la ventilación y oxigenación de la sangre → En ocasiones requiriendo respiradores artificiales e intubación.

D) Correcto aporte nutricional → en la sepsis existe un estado hipermetabólico

3.- Tratamiento y profilaxis de posibles complicaciones.

4.- Otros tratamientos: analgesia, sedación, antiinflamatorios...

En resumen podría decir que el tratamiento del Shock Séptico esta constituido por tres pilares claves: erradicación inmediata del foco causante, un tratamiento antibiótico precoz de amplio espectro, capaz de curbrir tanto a la especie como a la sensibilidad del posible órgano afectado.

2.A) CONTROL DE LA INFECCIÓN

Tiene dos etapas: la eliminación de la causa fundamental y tratamiento antibiótico.

2.A.1) CONTROL DEL FOCO ETIOLÓGICO:

En todo paciente con sepsis grave se debe evaluar la presencia de un foco de infección susceptible de ser erradicado. En infecciones nosocomiales suele ser en aquellos lugares en los que ha existido una alteración de la barrera epitelial (catéteres intravasculares, sondas urinarias, neumonías en intubados...); en infecciones comunitarias hay que pensar en foco pulmonar, en infecciones urinarias y también intraabdominales (apendicitis, diverticulitis, colecistitis...).

Estas maniobras incluyen el drenaje de abscesos y colecciones (toracocentesis en empiemas, descompresión y drenaje de las obstrucciones urológicas, drenaje percutáneo de colecciones intraabdominales...), el desbridamiento quirúrgico de los tejidos devitalizados (fasciotomías en fascitis necrotizantes, cirugía de abscesos tuboováricos, nefrectomía en pielonefritis enfisematosas, limpieza quirúrgica de úlceras por presión, etc.) y la retirada de dispositivos infectados (catéteres, prótesis...).

En general ante la sospecha de sepsis debe retirarse todos los catéteres, sean del tipo que sea, y reinsertarlos en otros lugares si fuera preciso.

2.A.2) TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO:

La antibioterapia debe instaurarse de manera precoz (si es posible en la primera hora desde el inicio del cuadro) y efectiva (tratamientos inadecuados o diferidos se correlacionan con una mayor morbimortalidad). Salvo una clara identificación del foco séptico, la recomendación es emplear antimicrobianos de amplio espectro, para luego modificarlos en función del resultado de los cultivos.

- Foco desconocido: carbapenemes (imipenem, meropenem) asociados a vancomicina o linezolid. Si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previo, se debe considerar la adición de ampicilina.

- Foco abdominal: carbapenemes (imipenem, meropenem) o piperacilina-tazobactam, o cefalosporina de tercera-cuarta generación + metronidazol, o aztreonam + metronidazol, o quinolona + metronidazol.

- **Foco respiratorio:** cefalosporina de tercera o cuarta generación + levofloxacino.

- **Foco urológico:** cefalosporina de tercera-cuarta generación, quinolona, o penicilina antipseudomónica, o carbapenem ± aminoglucósido.

-Foco piel y partes blandas:

***Impétigo y celulitis:** cefalosporina de primera generación (cefazolina) o amoxicilina-clavulánico o clindamicina.

***Infección herida quirúrgica:** ante foco abdominal o genitourinaria: carbapenem, piperacilina-tazobactam o quinolona + clindamicina. Si es un foco no abdominal: cefalosporina de primera generación (cefazolina), cloxacilina.

***Infección documentada por SAMR:** glucopéptido, oxazolidinona (linezolid), cotrimoxazol.

***Fascitis necrotizante:** sin es un germen aislado o ante flora mixta (piperacilina-tazobactam o carbapenem + clindamicina ± ciprofloxacino); si se demuestra *S. pyogenes* (penicilina + clindamicina, como alternativa oxazolidinona o glucopéptido).

2.B) SOPORTE HEMODINÁMICO DEL SHOCK SÉPTICO

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

1º Shock hiperdinámico (caliente): hipoTA, bajas resistencias venosas, alto gasto cardiaco, extremidades calientes.

2º Shock hipodinámico (frío): HipoTA, bajas resistencias venosas, bajo gasto cardiaco, extremidades frías.

El objetivo de las medidas de soporte hemodinámico es mejorar el transporte de oxígeno para corregir y evitar la hipoxia celular. La variable diagnóstica principal y de alarma es la hipotensión arterial, aunque su ausencia no descarta la presencia de sepsis grave ni la existencia de hipoperfusión. Por lo tanto, los objetivos hemodinámicos de los pacientes con sepsis grave y shock séptico son el reestablecimiento de la tensión arterial mediante la administración de volumen, aminas vasoactivas y dobutamina.

1.- Fluidoterapia intravenosa:

Es el pilar fundamental. Debido a la hipovolemia relativa en el shock séptico, la indicación inicial es la reposición rápida y enérgica de líquidos endovenosos, salvo que coexistan signos clínicos o radiológicos de insuficiencia cardíaca. Se debe establecer un acceso venoso central en el momento de confirmarse la presencia de sepsis grave o shock séptico.

En presencia de hipotensión arterial se administran unos 500-1000 ml (20 ml/kg) de *crystaloides* ó 300-500 ml de *coloides* en 15 minutos. Se puede repetir la carga de volumen en función de la respuesta y la estimación de la volemia, así como de la reserva cardíaca y del riesgo de desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo.

No existen datos para recomendar utilizar preferentemente cristaloides o coloides, aunque se suelen preferir los cristaloides. En casos más extremos puede *transfundirse concentrados de sangre*, de hematíes e incluso, ha defensores de indicar eritropoyetina en enfermos muy graves. Durante el shock los pacientes se animizan por varios mecanismos diferentes.

El objetivo hemodinámico inicial es una tensión arterial sistólica (TAS) ≥ 90 mmHg o una presión arterial media (PAM) ≥ 60 mmHg. Si tras la administración de 2 - 3 litros de cristaloides ó de 1 - 1,5 litros de coloides, la presión venosa central (PVC) es > 8 mmHg y persiste la TAM < 60 mmHg, deben asociarse aminas vasoactivas.

2.- Inotrópicos

Se utilizan si persiste el estado de shock a pesar de las medidas anteriores, y se ha establecido un volumen circulante adecuado.

- **Dopamina:** a dosis menores de $5\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$. Esta dosis puede incrementarse progresivamente hasta conseguir una TAS $> 90\text{mmHg}$ o una diuresis $> 35\text{cc}/\text{h}$ hasta un máximo de $20\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$. Fue el fármaco de elección durante muchos años.

Los efectos son dosidependientes: a dosis INTERMEDIAS es inotrópica positiva, a dosis ALTAS es vasopresora (por estimulación alfa) y a dosis BAJAS (1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) son vasodilatadores mesentéricos, renales, cerebrales y coronarios.

- **Dobutamina:** está indicada cuando persista la inestabilidad hemodinámica a pesar de la dopamina a dosis máximas. Es un inotrópico y cronotrópico positivo. Por efecto B2 es vasodilatador, por lo que debe asociarse con noradrenalina en caso de shock séptico.

- **Noradrenalina:** Se trata de un vasopresor (aumenta la presión arterial). Tiene un leve efecto positivo sobre el gasto cardíaco y la ventaja de no ser taquicardizante.

3.- Bicarbonato

Tiene dudosa indicación. Puede considerarse en casos de pH en sangre arterial $\leq 7,15$.

4.- Corticoides:

En pacientes con tratamiento esteroideo sistémico crónico es obligatorio administrar hidrocortisona intravenosa. Puede considerarse la administración de **glucocorticoides** en pacientes con hipotensión refractaria a la expansión de volumen e infusión de aminas a dosis altas. La hidrocortisona a dosis bajas desplaza la curva de dosis-respuesta de la noradrenalina, aumentando la TA, aunque no puede probarse que su administración reduzca la mortalidad del shock séptico.

Aún no se conoce si la adición de **mineralcorticoides** ofrece o no un beneficio adicional.

5.- Otros:

En casos de shock vasodilatador refractario a catecolaminas podría indicarse **vasopresina** a dosis bajas en infusión continúa

2.C.) TRATAMIENTO DE LA HIPOXIA TISULAR

Se recomienda proporcionar un aporte suplementario de oxígeno para mantener saturaciones de oxígeno por pulsioximetría superiores al 92%. La decisión de proceder a la **intubación endotraqueal y conexión a ventilación mecánica** en pacientes con sepsis grave o shock séptico no debe demorarse en caso de que exista taquipnea > 30 /minuto, empleo de la musculatura respiratoria accesoria, desaturación $< 90\%$, riesgo de aspiración, encefalopatía o descenso del nivel de conciencia.

1º Elevar el contenido arterial de oxígeno: aumentando la FIO₂ se optimizan los valores de hemoglobina (Hb 10 g/dl), y esto se consigue mediante transfusiones de sangre,eritrocitos, eritropoyetina, respiración asistida, ventilación mecánica....

2º Aumentar el gasto cardíaco: con fluidoterapia en caso de precargas bajas y con inotrópicos en el caso de buenas precargas.

2.D.) APORTE NUTRICIONAL

Debido a un estado hipercatabólico del organismo durante la sepsis es neceraio el aporte nutricional correcto. Los últimos estudios son partidarios de una nutrición enteral en lugar de una intravenosa y lo más precoz posible.

3.) PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE POSIBLES COMPLICACIONES:

Hay que evaluar la necesidad de respiración mecánica asistida, diálisis, transfusiones...

3.A.- Tratamiento general:

Se indicará una profilaxis para las **hemorragia digestivas** secundarias a úlceras de estrés presente en un 2% de los pacientes críticos. Entre los factores de riesgo se encuentra intubaciones durante más de 48 horas, coagulopatías, aumento del eje hipotálamo adrenalmediante. La profilaxis tiene una eficacia relativa y se realiza con antiácidos, con inhibidores de la bomba de protones y con sucralfato. Una vez que sea alimentado mediante nutrición enteral se suspenderá esta profilaxis, salvo que se continúa con corticoides.

Para prevenir las **trombosis venosas profundas** por factores de riesgo como encamamiento, hemoconcentración, factores procoagulantes... se utilizarán heparinas subcutáneas (heparina, hibor...).

Se **corregirá enérgicamente las glucemias** para mantener valores de 120 mg/dl, ya que el estrés puede asociar hiperglucemias importantes.

3.B.- Analgesia y/o sedación:

Estos enfermos, sobre todo si están intubados requieren sedación. No existe una clara evidencia científica que respalde uno u otro fármaco, por lo que se elegirá el sedante perfecto en función del perfil de cada paciente así como de los efectos secundarios posibles. La **sedación** suele realizarse con **propofol**, de vida media corta, o **benzodiacepinas** de semividas variables en función de las distintas necesidades.

La **analgesia** se realiza generalmente con opioides como fentanilo de vida media corta o con morfina de efecto más duradero. A pesar de los efectos secundarios como enlentecimiento del tránsito intestinal, hipotensión, metabolitos neurotóxicos, depresión de la respiración y conciencia con los riesgos que ello conlleva...continúan siendo los fármacos de primera elección. El paracetamol es un analgésico más leve, aunque mejor tolerado, además tiene efecto antiúlcero y permite ahorrar las dosis de morfínicos.

Tanto la analgesia como la sedación no debe administrarse de manera continua, sino en forma de bolos, salvo que sea necesario su indicación a altas dosis.

3.C.- Otros tratamientos:

- **Proteína C reactiva (drotrecogin alfa):** indicada en pacientes graves en UCI con score de Apache mayor o igual a 25. Se ha demostrado que reduce la mortalidad.

Entre sus funciones destacan la inhibición de citocinas, efectos profibrinolíticos y anticoagulantes que generan un aumento de la incidencia de sangrados, siendo el shock hemorrágico el más grave. También mejora los patrones hemodinámicos y los fallos multiorgánicos disminuyendo así la duración del shock y la mortalidad.

MEDIDAS A TOMAR EN LAS PRIMERAS 6 HORAS ANTE UNA SEPSIS

1º Medición del lactato sérico (en minutos).

2º Obtención de hemocultivos antes del tratamiento antibiótico (en las 2 primeras horas).

3º Tratamiento antibiótico precoz:

- En las 2 primeras horas si el paciente es atendido en Urgencias
- En la primera hora si es atendido en UCI y no procede de Urgencias

4º En presencia de hipotensión o lactato > 3 mmol/l (27 mg/dl):

- Iniciar la resucitación con un mínimo de 20-30 ml/kg de cristaloides (o dosis equivalente de coloides)
- Emplear vasopresores para tratar la hipotensión durante y después de la resucitación con líquidos (dopamina o noradrenalina)

5º En presencia de *shock* séptico o lactato > 3 mmol/l:

- Medir la presión venosa central (PVC) y mantener la PVC ≥ 8 mmHg
- Medir la saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂), y mantener la SvcO₂ $\geq 70\%$ mediante transfusión si la Hb < 7 g/dl y/o dobutamina si el Hto $\geq 30\%$. Alternativamente, se puede medir la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO₂) y mantenerla por encima del 65%

(Tabla 3) Conducta a seguir en las primeras seis horas ante un cuadro de sepsis.

VIII) PRONÓSTICO

La sepsis y el shock séptico se asocian a tasas de mortalidad de alrededor de un 30% y el 50%, respectivamente. Según observaron *McCabe y Jackson*, el pronóstico está influenciado de forma más significativa y profunda por la enfermedad subyacente del paciente.

De los numerosos marcadores estudiados los niveles de IL-6 y un cociente elevado de IL-10 / TNF elevado se correlacionan mejor con el riesgo de mortalidad; los niveles de otros muchos marcadores (PCR, PC, fosfolipasa A, trombomodulina...) también se han asociado con una mayor mortalidad.

Las escalas pronósticas basadas en la evolución en la cabecera del enfermo mediante el APACHE II, la escala fisiológica aguda simplificada (SAPS II) y las evaluaciones secuenciales de la insuficiencia orgánica (SOFA) son mediciones más apropiadas en la UCI, aunque sus predicciones de mortalidad pueden variar considerablemente.

Aunque la mayoría de los estudios ha utilizado 28 días como criterio de valoración e la mortalidad global, *Pearl y cols.* observaron que la mediana del día de la muerte era de 30,5 días después de la aparición de la sepsis. Además se observó que los pacientes que sobreviven a una sepsis grave, disminuye la calidad de vida posterior así como la esperanza de vida en los siguientes 5 años de vida.

3) INFECCIONES URINARIAS Y SEPSIS UROLÓGICA

1) INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS

Las infecciones urinarias (IU) figuran entre las enfermedades infecciosas más prevalentes y la carga económica que suponen para la sociedad es considerable. Por desgracia, en Europa, no existen datos de calidad acerca de la prevalencia de diversos tipos de IU, ni de su repercusión en la calidad de vida de la población afectada, así como tampoco acerca de las consecuencias de las IU para la economía en general y el sistema sanitario en particular. A fin de contar con un sistema sanitario público con un buen funcionamiento, se necesitan estos datos con urgencia. Los datos obtenidos a partir de otros países y sociedades, como por ejemplo Estados Unidos, sólo pueden aplicarse con precaución a la situación europea.

En los Estados Unidos, las IU son responsables de más de 7 millones de visitas médicas al año (más de 2 millones de visitas por cistitis). En torno al 15% de todos los antibióticos de prescripción comunitaria en los Estados Unidos se dispensa por IU, con un coste anual calculado que supera los 1.000 millones de dólares. Asimismo, los costes directos e indirectos asociados a las IU extrahospitalarias en los Estados Unidos superan los 1.600 millones de dólares.

Las IU justifican más de 100.000 ingresos hospitalarios al año, principalmente por pielonefritis. También explican al menos el 40 % de todas las infecciones nosocomiales y participan en la mayoría de los casos asociados a sondas y catéteres (bacteriuria nosocomial hasta en el 25% de los pacientes que precisan una sonda urinaria durante al menos 7 días, con un riesgo diario del 5%). Se ha calculado que un episodio de bacteriuria nosocomial suma entre 500 y 1.000 dólares al coste directo de la hospitalización por asistencia aguda; además, los patógenos se encuentran totalmente expuestos al ambiente nosocomial, lo que incluye una selección de sustancias antibióticas o antisépticas. Por consiguiente, las IU nosocomiales quizás constituyan el reservorio hospitalario más importante de patógenos nosocomiales resistentes a antibióticos.

La infección del tracto urinario (ITU) puede manifestarse como bacteriuria, sepsis, sepsis grave...en función de si se trata de una infección localizada o sistémica. La sepsis se diagnostica cuando se evidencia una clínica de infección acompañada de signos clínicos de la inflamación sistémica (SIRS).

Las infecciones urinarias representan una respuesta inflamatoria del urotelio por una bacteria que suele asociar bacteriuria y piuria.

La **BACTERIURIA** es la presencia de bacterias en orina, que en condiciones normales no se encuentran allí. Es posible que sea una contaminación bacteriana de una muestra abacteriúrica durante una recolección defectuosa. La fiabilidad de la recolección es máxima en un cateterismo supravescical, y se va reduciendo con el cateterismo o con la recogida de micción espontánea intermedia.

La bacteriuria puede ser *asintomática* cuando no genera clínica alguna asociada, pero es detectada en el laboratorio ante cualquier otro proceso, o *sintomática* cuando genera una clínica asociada (tenesmo vesical, polaquiuria, disuria...).

Las infecciones del sistema urinario pueden clasificarse de diferentes modos, atendiendo a varios criterios:

1) En función de su posible FOCO de origen:

- **BAJAS (cistitis):** suele ser una infección de vejiga que con frecuencia asocia infección de uretra o vagina.

- **ALTAS (pielonefritis):** aquella infección de orina con un síndrome clínico compuesto por escalofríos, fiebre y dolor lumbar asociado a piuria y bacteriuria. No debe utilizarse este término en ausencia de dolor lumbar.

2) En función del ESTADO de las vías urinarias y estado del huésped:

- **NO COMPLICADAS:** son aquellas infecciones que afectan a un paciente sano con vías urinarias normales desde el punto de vista funcional y/o anatómico. Generalmente son típicas de mujeres jóvenes con cistitis o pielonefritis que se produce por primera vez y son recurrentes. Los patógenos causantes típicos son susceptibles y erradicables con antibióticos poco costosos, por vía oral y durante poco tiempo.

- **COMPLICADAS:** son aquellas infecciones de orina asociadas a factores que aumentan la probabilidad de ingreso de las bacterias en el organismo y reduce la eficacia del tratamiento (anomalías genitourinarias como cálculos, estenosis de uretra, hiperplasia benigna de próstata o HBP, hombres, embarazos, ancianidad, diabetes mellitus, inmunosupresión, infecciones urinarias repetidas en la infancia, catéter urinario permanente, instrumentación de las vías urinarias, infección nosocomial, infección de duración mayor de 7 días...).

3) En relación a OTRAS INFECCIONES de orina:

- **PRIMARIA (aislada):** es la que se produce en un individuo que nunca presentó una infección de orina o que no la tuvo en muchos años.

- **NO RESUELTA:** aquella que no respondió de manera correcta al tratamiento con antibióticos.

- **RECURRENTE:** es aquella infección que se produce después de la resolución exitosa documentada de una infección previa. Es producida por la misma bacteria que regresa a las vías urinarias desde un foco interno, donde ha permanecido acantonada a pesar del tratamiento antibiótico, como ocurre en las litiasis vesicales y renales, HBP...

- **REINFECCIÓN:** describe un nuevo evento asociado con la reintroducción de bacterias en las vías urinarias desde el exterior.

4) En función del LUGAR de infección:

- **COMUNITARIAS (domiciliarias o ambulatorias):** son aquellas que tienen lugar en pacientes no internados y que no viven en instituciones en el momento de la infección. Generalmente están asociadas con bacterias típicas del tracto intestinal (enterobacterias, *Enterococcus*), susceptibles la mayoría de ellas de tratamiento antibiótico simple.

- **NOSOCOMIALES (hospitalarias):** son aquellas que se producen en pacientes internados, generalmente más complicadas y producidas por microorganismos resistentes a los antibióticos más habituales y menos costosos.

II) EPIDEMIOLOGÍA

Las **infecciones urinarias (IU)** son las infecciones bacterianas más comunes. Son la segunda causa de infección nosocomial más frecuente (Representan el 38% de las infecciones nosocomiales y el 45% de las UCIs). La bacteriuria asintomática es la forma de presentación más común (35%) y la sepsis urinaria, la segunda en frecuencia (25% de los casos).

La mayor parte de **las sepsis graves** descritas en la literatura médica están relacionadas con infecciones pulmonares (50%) o abdominales (24%), de modo que las IU sólo representan el 5%. Las IU son responsables de más de 7 millones de visitas médicas al año, de las cuales se generan 100.000 ingresos al año. Esta entidad explica que el 1,2% de las consultas femeninas, y el 0,6% de las masculinas, sean por IU. En los últimos años, tanto las IU como sus complicaciones han ido aumentando y lo seguirán haciendo debido al crecimiento de las resistencias antibióticas, al aumento de estados inmunodepresivos y de la esperanza de vida, así como de técnicas intervencionistas. La incidencia se ha incrementado en un 8,7% al año, pero su mortalidad intrahospitalaria ha descendido del 27,8% al 17,9% del año 2005 al 2010 en la población americana.

Toda infección del tracto urinario es más común en las mujeres, y ésta suele aumentar de manera lineal con la edad; salvo en los dos extremos de la vida, donde la infección urinaria es más común en el sexo masculino (en los *recién nacidos*, donde hay mayor número de malformaciones urológicas que predisponen a las infecciones, como válvulas uretrales posteriores, estenosis de uretra, fimosis.; y en *ancianos*, donde la retención de orina es más habitual, convirtiéndose en un excelente caldo de cultivo como ocurre en la HBP, estenosis de uretra, cáncer de próstata... Sin embargo, aunque las IU son más comunes en las mujeres, las sepsis urinarias son más frecuentes en los hombres, siendo más prevalente cuanto mayor es la edad de los mismos (el 75% de los casos de sepsis de foco urinario se presentan en mayores de 50 años). Los factores de riesgo que provocan un aumento en la incidencia de infecciones urinarias son: el ingreso hospitalario, la existencia de enfermedades concomitantes (diabetes mellitus, cirrosis, nefropatías, esclerosis múltiple, VIH, pacientes oncológicos...), el embarazo, la edad, las manipulaciones (cistoscopias, cirugía, biopsias de próstata...), obesidad,

inmunosupresión (tratamiento con inmunosupresores, corticoides, quimio y/o radioterapia...).

Se ha demostrado que cuando un paciente desarrolla una IU tiene mayor probabilidad de desarrollar infecciones en el futuro (infecciones recurrentes) y que la probabilidad de esto aumenta con el número de infecciones previas, y disminuye en proporción inversa al tiempo transcurrido entre la primera y segunda infección.

III) ETIOLOGÍA

La mayoría de las infecciones urinarias es producida por **anaerobios facultativos** que generalmente proceden de la flora intestinal (*E. coli* y enterobacterias).

Los microorganismos **urinarios patógenos** más comunes son el *S. epidermidis* y la *C. albicans* procedentes de la flora vaginal o de la piel del periné.

En general se puede decir que el 30-80% de las IU son por gérmenes gram negativos y entre el 4-25% por gram positivos.

- El *E. coli* es una enterobacteria gram negativa y es con mucho, la causa más frecuente de infección urinaria, siendo el responsable del 85% de las infecciones comunitarias y del 50% de las intrahospitalarias.
- Otras **Enterobacterias gram negativas** (*Proteus* y *Klebsiella*) y enterobacterias **gram positivas** (*E. faecalis* y *S. saprophyticus*) explicarían el resto de las infecciones adquiridas en la comunidad.
- Las infecciones nosocomiales son producidas por *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *P. aeruginosa*, *Providencia*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *Serratia*...siendo estos gérmenes resistentes a un gran número de antibióticos.
- Otros microorganismos mucho menos comunes, son la *Gardnerella vaginallis*, *Mycoplasma* y *Ureaplasma* que pueden infectar a pacientes con cateterismos intermitentes o permanentes.

IV) FISIOPATOGENIA

1º PODER PATOGENICO

No todos los microorganismos son igual de capaces de provocar una infección. Cuanto más comprometidos se encuentran los mecanismos de defensa naturales, menor es la virulencia necesaria de una cepa bacteriana para producir infección.

Las IU son pues, el resultado de la interacción entre el patógeno urinario y el huésped.

A) Virulencia del microorganismo: se basa en el tamaño del inóculo y en la virulencia propia de cada microorganismo. Muchos microorganismos se adaptan al ambiente hostil de la orina ya que presentan *ureasas* que les permite degradar la urea, *fimbrias* que las permite engancharse al urotelio, *adhesinas...*, y otros, crean múltiples resistencias a los antibióticos.

B) Estado basal del huésped:

- **Alteración sistémica:** enfermedades como diabetes mellitus, esclerosis múltiple, VIH, cirrosis, insuficiencia renal crónica... provocan una disminución del sistema inmune general y/o una alteración en el correcto funcionamiento del sistema urinario lo que favorece cualquier tipo de infección.

- **Alteración de los mecanismos de defensa local (sistema urinario):**

1.- Flora normal de la región perineal (periuretral y uretral): la flora natural del introito vaginal, uretra y área periuretral suele contener microorganismo (*lactobacilos, estafilococos coagulasa negativo, corinebacterias y estreptococos*) que constituyen una barrera contra la colonización de los patógenos urinarios.

Cambios en este ambiente relacionados con esteroides, antibióticos, espermicidas, alteración del pH vaginal o moco pueden generar un aumento de las infecciones.

2.- Las características propias de la orina: la orina en condiciones normales es estéril, y gracias a sus propiedades consigue inhibir la presencia de microorganismos. Entre estas características destacan la osmolalidad, la concentración de urea y ácidos grasos y el pH. La proliferación bacteriana se inhibe cuanto más diluida esté la orina o mayor sea la osmolalidad, junto a un pH ácido, y una orina rica en

urea y ácidos grasos. También ejerce un mecanismo de defensa la proteína renal de Tamm- Horsfall al saturar los receptores de manosa.

Una orina alcalina, rica en glucosa, concentrada y retenida predispone a un mayor número de infecciones urinarias.

3.- Funcionalidad y peristaltismo del sistema urinario: la persistencia y la multiplicación de pequeños inóculos y la infección del huésped, dependen en gran medida de la capacidad de *vaciado* de la vejiga. Cuanto mayor sea el tiempo de contacto entre orina y organismo, mayor es el riesgo de crear un medio de cultivo para la infección, por ello las neuropatías (provocan alteración funcional del correcto vaciado urinario) secundarias a esclerosis múltiples, diabetes mellitus, traumatismo medular...; y las uropatías obstructivas (que provocan alteración del mecanismo de vaciado por causa mecánica) secundarias a la HBP, fisiológicas como en el embarazo, el cáncer de próstata, estenosis de uretra, fimosis, tumores de vejiga, cálculos, tumores estenosantes... predisponen a una mayor IU.

También es importante la *capacidad del urotelio de regenerarse* mediante la exfoliación y excreción de células superficiales infectadas y lesionadas ante bacterias con pilosidades de tipo I que genera la apoptosis de las células uroteliales. También puede existir un *reflujo vesicoureteral*, que provoca infecciones urinarias altas y crónicas que pueden acabar en insuficiencia renal.

4.- Enfermedad Renal subyacente: son muchas las nefropatías que favorecen un clima ideal para las IU: nefritis intersticiales crónicas, necrosis papilar.

2º VÍAS DE INFECCIÓN

Los microorganismos pueden llegar a las vías urinarias por 3 mecanismos:

A.- VIA ASCENDENTE:

Es la vía más frecuente. Es típica de los microorganismos de *origen intestinal* (*E. coli* y otras enterobacterias). Esto explica la mayor frecuencia de IU en las mujeres que en los varones y del mayor riesgo de infección después de un sondaje o instrumentación.

B) VÍA HEMATÓGENA (bacteriemia):

Este tipo de infección es muy escasa en individuos normales; limitándose a unos pocos microorganismos relativamente infrecuentes, como *S. aureus*, (proviene de la boca)

Candida y *Salmonella* y *Mycobacterium tuberculosis*, que producen *primoinfecciones en otras partes* del organismo.

C) VÍA LINFÁTICA:

Se produce en condiciones muy inusuales como infecciones intestinales muy graves o abscesos retroperitoneales.

3º TIPOS DE INFECCIÓN URINARIA

1.- Bacteriuria:

- Asintomática
- Sintomática

2.- Infecciones uretrales → uretritis

- Gonocócica
- No gonocócica

3.- Infecciones vesicales → cistitis

- Aguda
- Crónica
- Enfisematosa

4.- Infecciones renales

- Pielonefritis: aguda y crónica
- Nefritis bacteriana.
- Nefritis granulomatosa.
- Absceso renal.
- Absceso perinefrítico.
- Pionefrosis.
- Hidronefrosis infectada.

5.- Infecciones de próstata → prostatitis

- Aguda
- Crónica

6.- Infecciones genitales → testículo.

- Orquitis
- Epididimitis.

V) CLÍNICA

La clínica de IU varía en función del foco infectado y de la edad del paciente. Puede ser asintomática como las **bacteriurias** y diagnosticarse casualmente con un análisis de orina. Las **cistitis** cursan con síndrome miccional cístico claro (polaquiuria, disuria y urgencia miccional). Algunos, también pueden presentar dolor suprapúbico que aumenta con la micción (estranguria), tenesmo vesical y hematuria. No suelen asociar clínica sistémica como escalofríos o fiebre. La **prostatitis aguda** se presenta como malestar general con intensos escalofríos, fiebre, dolor lumbosacro y perineal y unas intensas molestias miccionales (disuria, polaquiuria, incluso retenciones de orina) así como dolor o dificultad en la defecación y alteraciones sexuales (hemospermia, eyaculación dolorosa, disfunción eréctil...) y un tacto rectal caliente y muy doloroso. Lo mismo, pero más larvado ocurre en las **prostatitis crónicas**. Las **uretritis** cursan con molestias uretrales en forma de dolor, prurito, escozor al que puede añadirse una clínica miccional. Generalmente asocian una secreción meatal, de diferente aspecto según el microorganismo causante. La **pielonefritis aguda** se manifiesta con malestar general, escalofríos importantes con fiebre alta, náuseas y vómitos asociada a clínica miccional (polaquiuria, tenesmo vesical, disuria...). Es imprescindible que asocie dolor lumbar. Los **abscesos renales y perinefríticos** son formas infrecuentes de infección renal que a diferencia de la pielonefritis, es más insidiosa, con fiebre prolongada y síntomas constitucionales asociados o no, a dolor lumbar y flanco. La clínica de la **sepsis urológica** requiere cumplir los criterios de SIRS. Suele predominar la clínica cardiopulmonar y hemodinámica, y puede asociar manifestaciones cutáneas. La presentación clásica de fiebre y escalofríos asociada a hipotensión se observa sólo en un 30% de los casos. A veces, mucho antes de la fiebre y de los escalofríos, el paciente comienza con respiraciones frecuentes y superficiales, generando una alcalosis respiratoria y agotamiento. La fiebre puede estar ausente siendo un signo de peor pronóstico. Los cambios a nivel mental más comunes son la obnubilación o letargo, menos común es la excitación, agresión o agitación. Si el cuadro evoluciona, acaba desencadenando un fallo orgánico múltiple: fracaso renal con oliguria, fracaso respiratorio que se manifiesta como un SDRA e hipoxemia, un fracaso cardiaco por ICC secundaria a una retención de líquidos y creación de un tercer espacio, hiperglucemia con resistencia insulínica aumentada, CID con alternancia de episodios de hemorragia con trombos, disfunción hepática y finalmente la muerte.

VI) DIAGNÓSTICO

1.- Cistitis aguda:

El diagnóstico clínico se realiza mediante los antecedentes de síntomas urinarios irritativos (disuria, polaquiuria y tenesmo vesical) y la ausencia de secreción o irritación vaginal en mujeres que no presentan otros factores de riesgo de IU complicadas. El diagnóstico de laboratorio es con una tira reactiva, microscopia urinaria, o análisis de orina. Se recomienda practicar urocultivos en los casos siguientes: sospecha de pielonefritis aguda, síntomas que no se resuelven o que reaparecen en las 2-4 semanas siguientes a la finalización del tratamiento y en mujeres con síntomas atípicos. En las mujeres que presentan cistitis atípicas o pielonefritis aguda no complicada, así como en las que no responden al tratamiento apropiado, debe contemplarse la realización de más estudios diagnósticos: urografías (UIV) cistoscopias...

2.- Pielonefritis:

El diagnóstico clínico requiere la presencia de dolor en la fosa renal, náuseas y vómitos, fiebre (temperatura > 38 °C) o hipersensibilidad en el ángulo costovertebral indican una pielonefritis aguda. Puede ocurrir en ausencia de síntomas de cistitis. En cuanto al diagnóstico de laboratorio se recomienda efectuar un análisis de orina y evaluar los leucocitos, eritrocitos y nitritos; y sobre todo un cultivo de orina (un recuento de colonias $\geq 10^4$ UFC/ml de uropatógenos se considera indicativo de bacteriuria con importancia clínica). El diagnóstico por imagen ha de realizarse para evaluar las vías urinarias superiores, y éste es mediante placa de abdomen y ecografía, lo que permite descartar obstrucción urinaria o litiasis renal. Otras exploraciones, como la tomografía computarizada (TC) sin contraste, urografía o gammagrafía (DMSA), deben plantearse cuando los pacientes sigan con fiebre 72 h después del tratamiento.

3.- Prostatitis:

El diagnóstico clínico se realiza mediante cuestionarios clínicos, signos clínicos y exploración física (la próstata generalmente está hinchada y dolorosa al tacto rectal y perineal). El masaje prostático está contraindicado. El diagnóstico de laboratorio se basa en urocultivos, secreción prostática exprimida, analítica y sistemático de orina. Como pruebas de imagen destaca la ecografía transrectal que puede revelar la presencia de

abscesos, calcificaciones y dilatación de las vesículas seminales. Otras pruebas complementarias intentan descartar causas obstructivas como es el caso de las lujometrías, uretrografía retrógrada , uretrrocistoscopia...

4.- Sepsis urológica:

El diagnóstico clínico requiere la presencia de los criterios del SIRS asociados a la clínica urológica causante del foco. El diagnóstico de laboratorio se basará en una analítica de sangre con parámetros que permitan conocer la situación de vísceras como hígado, riñón... también las proteínas de fase aguda y una hemostasia. Así mismo, se requiere un urocultivo que permitirá conocer el microorganismo causante, así como su antibiograma. La recogida de orina puede ser a partir de una micción espontánea, punción directa o sondaje. El diagnóstico por imagen requiere de una ecografía y placa de abdomen, así como muchas veces pruebas con contraste como UIV, pielografías y/o Uro TAC que son más específicas y algunas veces incluso estudios urodinámicos.

VII) TRATAMIENTO DE LA SEPSIS

El tratamiento de la sepsis de origen urológico requiere una combinación de tratamiento de la causa (obstrucción), medidas adecuadas de apoyo vital y tratamiento antibiótico apropiado. Se recomienda la colaboración de los urólogos con especialistas en cuidados intensivos y con los de enfermedades infecciosas.

1º MEDIDAS PREVENTIVAS:

Los métodos son los mismos que para prevenir otras infecciones nosocomiales: aislamiento de los pacientes infectados por microorganismos multirresistentes, uso prudente de los antibióticos, reducción de la estancia hospitalaria, retirada precoz de las sondas uretrales permanentes, sistema de drenaje cerrado y reducción al mínimo de las interrupciones de la integridad del sistema, por ejemplo, para obtener muestras de orina o el lavado de la vejiga, uso del método menos invasivo para liberar la obstrucción de las vías urinarias hasta que se estabilice al paciente, técnicas diarias de asepsia (guantes, desinfección de las manos y uso de medidas de control de enfermedades infecciosas).

2º PROFILAXIS ANTIBIÓTICA PERIOPERATORIA:

Los posibles efectos secundarios de los antibióticos deben tenerse en cuenta antes de su administración en un régimen preventivo.

3º TRATAMIENTO ESPECÍFICO:

3.1 Alivio de la obstrucción: se trata de una urgencia absoluta. El drenaje de cualquier obstrucción en las vías urinarias y la extracción de cuerpos extraños (sondas urinarias o cálculos...) pueden producir, por sí solas, una resolución de los síntomas y conducir a la recuperación: nefrostomías, tallas vesicales, colocación de catéteres uretrales...

3.2 Tratamiento antibiótico: el tratamiento empírico inicial debe proporcionar una cobertura antimicrobiana amplia y, posteriormente, ajustarse en función del urocultivo. La dosis de los antibióticos es de capital importancia en los pacientes con síndrome séptico y, en general, debe ser alta, a excepción de los pacientes con insuficiencia renal.

4º MEDIDAS COMPLEMENTARIAS

Estas medidas son las mismas que se ha descrito previamente en el tratamiento de la sepsis, independientemente del foco causante.

4) PROYECTO DE TESIS DOCTORAL

PLAN DE TRABAJO

En los próximos meses pretendemos desarrollar un estudio prospectivo de cara a identificar los factores conocidos en el desarrollo de la sepsis del origen urinario.

Para el desarrollo del mismo se contará con la asesoría de los colaboradores citados al inicio de la memoria y con los grupos de la unidad de investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

5) AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. J.M. Eiros Bouza y al Dr. Rabadán Jiménez la dirección y asesoría de este trabajo. Gracias a la Dra. Beatriz de Andrés por, la confianza depositada en mí, la paciencia, consejos, el apoyo y el ánimo por que sin ella este trabajo no hubiera sido posible; y por último, pero no menos importante, a la Dra. Francisca Moreno Racionero por su compañía, por las horas de estudio, por la oportunidad de compartir una experiencia más a tu lado, por ser como eres, por dividir mis penas y multiplicar las alegrías, por todo, gracias, por que esto es también tuyo.

Gracias también a todos los profesores del master que me apoyaron y me permitieron entrar en el mundo de la investigación, y a todos aquellos que participarán en la evolución de mi tesis doctoral, por que os debo gran parte de lo que soy.

Gracias a todos.

6) BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Munford R, Suffredini Anthony. Sepsis, sepsis grave y shock séptico. Mandell de enfermedades infecciosas. *Elselvier*. Ed: 7ª 2011; **70**: 990- 1010.
- 2.- American College of Chest Physicians/society of critical care Medicine Consensus Conference Committee, Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992, **20**. 864-74.
- 3.- Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of disease process. *Chesst* 1997, **112**: 235-243.
- 4.- Vicent JL.Sepsis: The magnitude of the problem. In: Vicent J.L, Carret J, Opal SM editor. The sepsis text. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2002;1-10.
- 5.- Townsend JR., CM; Beauchamp, R.D; Evers, B:M; Mattox, K.L. Función de la citoquinas como mediadores de la respuesta inflamatoria. Sabiston Tratado de Cirugía, *Elselvier*. Ed 18 2009, **4**: 45 – 67.
- 6.- Townsend JR, CM; Beauchamp, R.D; Evers, B:M; Mattox, K.L. Shock, electolitos y líquidos. Función de la citoquinas como mediadores de la respuesta inflamatoria. Sabiston tratado de Cirugía, *Elselvier*. Ed 18 2009, **5**: 95 – 107.
- 7.- Angus DC, Linde- Zwirble WT, Lidicker J, et al: epidemiology of severe sepsis in the United States; Analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med*, 2001; **29**: 1303-1310.
- 8.- Akira S, takeda K, Kaisho T: Toll- Like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol*, 2001; **2**: 675-680.
- 9.- Wein A, Infecciones urinarias. Campbell- Walsh Urology. *Elselvier* Ed 9ª 2007; **8,9**: 223-330.
- 10.- Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer Aj, et al: Chronic Prostatitis Corabora-tive Research Network: Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis. A randomized, double blind trial. *Ann Intern Med* 2004; **141**: 581-589.
- 11.- Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TA: classifications of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia?. *J Urol* 1978; **120**: 276-280.
- 12.- Kieger JN, Nyberg LJ, Nickel JC: NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; **282**: 236.237.
- 13.- Castiñeiras, J. Sepsis urolológica. Libro del residente de urología. Ed 3ª 2007; **12**: 200-2009.
- 14.- Castiñeiras, J. Infecciones del tracto urinario. Libro del residente de urología. Ed 3ª 2007; **34,35,36**: 611-649.

- 15.- Wettergren B, Jodal U, Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. *Acta Paediatr Scand* 1985; **74**: 925-933.
- 16.- González R. Infecciones urinarias. En: Nelson W, ed. Tratado de pediatría, 3.^a ed. Madrid: *Mc Graw-Hill Interamericana*, 1997; 1904-1909.
- 17.- Vu-Thien H. Sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées dans les infections urinaires en pédiatrie. *Arch Pédiatr* 1998; **5**: 266-268.
- 18.- Hoberman A, Wald E. Urinary tract infections in young febrile children. *Ped Infect Dis J* 1997; **16**: 11-17.

