

**INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD:  
NUTRICIÓN**



**FRANCISCA MORENO RACIONERO**

## **AUTORES Y COLABORADORES**

### **AUTORA**

**Francisca Moreno Racionero**

### **TUTORES**

1. José María Eiros Bouza (Catedrático de Medicina)
2. Beatriz de Andrés Asenjo (Doctora en Medicina)
3. María Bedate Núñez (Licenciado en Medicina)
4. José Rabadán Jiménez (Doctor en Medicina)
5. Patricia Legido Moran (Doctora en Medicina)

## INDICE

### 1. INTRODUCCIÓN

### 2. EPIDEMIOLOGÍA

### 3. PATOGENIA

#### A. Respuesta normal

##### a) Defensas locales

##### b) Respuestas sistémicas

b.1 Regulación de las respuestas sistémicas por el sistema nervioso central (SNC).

b.2 El hígado y el bazo: papeles esenciales en la respuesta sistémica a la infección.

##### c) Respuestas de fase aguda

c.1 Respuesta antiinfecciosas

c.2 Respuesta antiinflamatorias

c.3 Respuestas metabólicas

c.4 Respuestas procuagulantes

c.5 Respuestas termorreguladoras

#### B. Respuestas patológicas del huésped a la infección

##### a) Sepsis

##### b) Sepsis grave

b.1 Disfunción microcirculatoria y mitocondrial

b.2 Activación o lesión del endotelio vascular

b.3 Hormonas, citocinas y otros mediadores

##### c) Activación del complemento

##### d) Coagulopatía

##### e) Inmunodepresión

f) Shock séptico

g) Bacteriemia

f) Exotoxinas

#### 4. CLÍNICA

A) Sistema nervioso neuroendocrino

a) Función cerebral

b) Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

c) Insuficiencia suprarrenal

d) Disfunción neurovegetativa-nervios periféricos y músculos

B) Torrente sanguíneo

a) Células sanguíneas

b) Lípidos plasmáticos y glucosa

c) Lactato

d) Factores de la coagulación

e) Shock séptico

C) Disfunción de otros órganos

a) Lesión pulmonar aguda

b) Manifestaciones renales

c) Manifestaciones gastrointestinales

d) Manifestaciones cutáneas

e) Disfunción inmunitaria

#### 5. DIAGNÓSTICO

#### 6. TRATAMIENTO

A) Antibióticos

B) Drenaje quirúrgico

C) Líquidos intravenosos, transfusión de sangre y vasopresores

D) Otros tratamientos

- a) Hidrocortisona
- b) Vasopresina
- c) Sedación y analgesia
- d) Anticoagulantes
- e) Profilaxis de la úlcera de estrés

7. SEPSIS EN TORNO A LA CIRUGÍA INTRAABDOMINAL

8. PROYECTO DE TESIS DOCTORAL

## INTRODUCCIÓN

Sepsis, sepsis grave y shock séptico son términos que se usan para describir las respuestas sistémicas del organismo a la infección.

La sepsis y el shock séptico continúan siendo un capítulo de enorme interés y preocupación por su elevada frecuencia, y por no existir una disminución en las cifras de mortalidad a pesar de los nuevos conocimientos adquiridos en su fisiopatología y los avances surgidos en los diversos tratamientos aplicados.

En 1992, un comité de consenso de expertos desarrolló un conjunto de definiciones que sigue siendo el más utilizado. En años posteriores, se han llevado a cabo conferencias para reconsiderar lo expuesto en el consenso de 1992 sin llegar a definir nuevos conceptos o dar claridad a este tema. Estos expertos consideraron que las respuestas sistémicas iniciales a la infección, como taquicardia, leucocitosis y fiebre, son inflamatorias, y las usaron para definir el *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SRIS). Reacción inflamatoria anómala y generalizada en órganos lejanos de la zona de lesión inicial. Se recomendó que cuando el SRIS se produjera en un paciente en el que se sospeche o se haya demostrado una infección, se denomine *sepsis*. Cuando la sepsis se asocia a hipotensión o disfunción de órganos distantes del lugar de la infección, se convierte en *sepsis grave*. Y el *shock séptico* es un cuadro de hipotensión asociado a sepsis que se acompaña de acidosis láctica o hipoperfusión de un órgano y que no es reversible cuando se administran líquidos intravenosos. (Tabla 1)

(Tabla 1) TERMINOS USADOS EN LOS ESTUDIOS SOBRE LA SEPSIS

<i>Término</i>	<i>Definición</i>
Infección	Presencia de microorganismos en un lugar que normalmente es estéril. <i>Comentario:</i> Puede confundirse con la colonización, que es la presencia de microorganismos en una superficie epitelial.
Bacteriemia	Bacterias cultivables en el torrente sanguíneo.
	Dos o más de los siguientes signos:

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Temperatura: <math>&gt; 38^{\circ} \text{C}</math> o <math>&lt; 36^{\circ} \text{C}</math></li> <li>2. Frecuencia cardíaca: <math>&gt; 90</math> latidos/min</li> <li>3. Frecuencia respiratoria: <math>&gt; 20</math> respiraciones/min o <math>\text{PaCO}_2 &lt; 32 \text{ mm Hg}</math></li> <li>4. Recuento leucocitario: <math>&gt; 12.000</math> células/<math>\text{mm}^3</math>, <math>&lt; 4.000</math> células/<math>\text{m}^3</math> o <math>&gt;10\%</math> de formas inmaduras</li> </ol>
Sepsis	<p>Respuesta sistémica a la infección. Al asociarse con sospecha clínica o certeza de que existe infección se llama sepsis.</p> <p><i>Comentarios:</i> Con las excepciones de la leucopenia y la hipotermia, estos cambios figuran entre las respuestas sistémicas normales del organismo a la infección y no suponen necesariamente un mal pronóstico.</p>
Hipotensión	<p>Presión arterial sistólica <math>&lt; 90 \text{ mmHg}</math>, presión arterial media (PAS) <math>&lt;70\text{mmHg}</math> o una reducción <math>&gt; 40 \text{ mmHg}</math> con respecto al valor basal.</p> <p><i>Comentarios:</i> Para considerar que la hipotensión se relaciona con la sepsis no debe de tener otras causas.</p>
Sepsis grave	<p>Disfunción de uno o varios órganos que distan del lugar de la infección, hipoperfusión o hipotensión.</p> <p><i>Comentarios:</i> Las anomalías comprenden acidosis láctica, oliguria, alteración aguda del nivel de consciencia y lesión pulmonar aguda. La hipotensión debe de ser reversible al administrar líquidos. La disfunción orgánica puede definirse según Marshall y cols. o la escala SOFA.</p>
Shock séptico	<p>Sepsis con hipotensión que, a pesar de una reanimación adecuada con líquidos, requiere tratamiento vasopresor.</p>

Los criterios del SIRS son inespecíficos y poco predictivos y aún no existe una definición bioquímica fiable de las diferentes fases de la respuesta sistémica a la infección.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La mayoría de las estimaciones disponibles recogidas en la literatura se basan en los diagnósticos de altas hospitalarias, que no usan las definiciones que se han descrito. En un estudio de los registros de altas hospitalarias en siete estados de EEUU realizado en 1995, Angus y col. estimaron que la incidencia anual de sepsis grave, definida como infección documentada y disfunción orgánica aguda, era de 300 casos/100.000 habitantes. La mortalidad estimada total fue del 28%; esto se extrapoló a 215.000 muertes a escala nacional o el 9,3% de todos los fallecimientos en EEUU en 1995.

En una revisión más reciente de los datos de la National Hospital Discharge Survey estadounidense se observó que la incidencia de sepsis aumentó al menos cuatro veces durante el intervalo de 1979 a 2000, es decir, 240 casos/100.000 habitantes año.

La incidencia de sepsis grave varía según los estudios y la población estudiada. En España se ha reportado una incidencia de sepsis grave de 104 -140 casos por 100.000 habitantes y año, y una incidencia de shock séptico de 31 casos/100.000 habitantes y año (Esteban y cols. 2007); esto supone que cada año hay en España alrededor de 50.000 casos de sepsis grave.

En la población francesa la incidencia anual de sepsis grave se ha cuantificado en 95 casos/100.000 habitantes (Brun-Buisson y cols. 2004), en Australia-Nueva Zelanda en 77 casos/100.000 habitantes (Finfer y cols. 2004) y en Inglaterra-País de Gales-Irlanda del Norte en 51 casos/100.000 habitantes (Padkin y cols. 2003).

La mortalidad de la sepsis grave es del 28%; y en el shock séptico del 50%, dependiendo del tipo de microorganismo causal, el lugar de la infección, edad, sexo, enfermedades concomitantes, gravedad de la enfermedad y genotipo del paciente (Alberti y cols. 2002, Brun-Buisson y cols. 2004, Martin y cols. 2003, Esteban y cols. 2007). Esto supone 17.000 fallecimientos anuales por sepsis en España y 1.400 muertes diarias por sepsis en todo el mundo.

Aunque la mediana de edad de los pacientes con un diagnóstico al alta hospitalaria relacionado con la sepsis es de unos 60 años, la incidencia es muy elevada entre los lactantes (más de 55 casos/100.000 habitantes al año), con un riesgo más alto en los recién nacidos de bajo peso al nacer. La incidencia de sepsis y la mortalidad relacionada



con la sepsis disminuyen después del primer año de vida y a continuación aumentan de forma constante con la edad.

Aunque durante muchos años se han aislado bacterias gramnegativas en la mayoría de los pacientes con bacteriemia y sepsis grave, el porcentaje de casos asociados a bacterias grampositivas ha aumentado de forma constante durante las dos últimas décadas, de modo que actualmente el *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos y enterococos producen el 30-50% de los casos en la mayoría de las series clínicas. Otra tendencia reciente es la aparición de hongos (particularmente especies candidas) que han llegado a causar en series recientes el 5-12% de los casos documentados microbiológicamente.

En un estudio de cohortes prospectivo realizado por Rangel-Frausto y cols. en los University of Iowa Hospitals, el 68 % de los 3.708 pacientes ingresados en tres unidades generales y tres UCI desarrolló SRIS, de los que el 26% presentó signos de sepsis, el 18% sepsis grave y el 4% shock séptico. En un estudio de 1.101 pacientes ingresados en 99 UCI italianas, Salvo y cols. observaron SRIS en el 58%, sepsis en el 16%, sepsis grave en el 5% y shock séptico en el 6%.

El **coste anual** de la sepsis en España se estima en 500 millones de euros. La sepsis grave también conlleva una importante carga económica. En un estudio del 2001 el gasto anual estimado por sepsis grave en los Estados Unidos fue superior a los 16.000 millones de dólares (Angus y cols. 2001). En España, otro estudio del 2001 estimó el gasto anual por sepsis grave en 345 millones de euros (Davies y cols. 2001), y otro estudio más reciente estimó el gasto anual por sepsis grave en la Comunidad de Madrid en 70 millones de euros (Iñigo y cols. 2006).

## **PATOGENIA**

### **✚ Respuestas normales del huésped a la infección:**

### **DEFENSAS LOCALES: DETECCIÓN Y DESTRUCCIÓN DE LOS MICROORGANISMOS INVASORES.**

Cuando una bacteria produce una solución de continuidad en la barrera epitelial y entra en el tejido subyacente, encuentra de forma precoz macrófagos residentes en el tejido,

mastocitos y células dendríticas. Todas estas células detectan al invasor y reaccionan secretando mediadores que movilizan la respuesta inflamatoria local.

**La endotoxina o lipopolisacárido (LPS)** es un componente estructural de la membrana externa de las bacterias gramnegativas y es el factor microbiano, entre los que activan la respuesta inflamatoria, mejor caracterizado y estudiado, considerándosele el mediador exógeno más importante del shock séptico.

El LPS se puede unir a varias moléculas de superficie de células pero la única proteína de unión que le permite efectuar una señal funcional patológica en las células es receptor **CD14** que se expresa en monocitos, macrófagos, granulocitos y con menor intensidad en linfocitos B. En el plasma, el LPS puede unirse a proteínas como la proteína enlazante de LPS (LBP), formando un complejo que favorece y aumenta la sensibilidad del receptor CD14 al LPS.

A continuación, el receptor CD14 pasa el LPS a un complejo de señalización que tiene dos componentes: una proteína extracelular denominada MD-2, que se une al residuo del lípido A del LPS, y una proteína receptora transmembrana, **el receptor de tipo Toll 4 (TLR4)**. El TLR4 transmite la señal de reconocimiento del LPS al interior de la célula, donde las vías de transducción de señales y transcripción génica estimulan la producción y/o secreción de numerosas moléculas que median la respuesta inflamatoria.

Entre estos mediadores están las **citocinas** (factor de necrosis tumoral [TNF], interleucina [IL]-1 $\beta$ , IL-12), las **quimiocinas** (IL-8, proteína inflamatorias de los macrófagos [MIP]-1 $\alpha$ ), los **mediadores lipídicos** (prostanglandinas y leucotrienos).

Existen otros sistemas del huésped que detectan la presencia de peptidoglicanos bacterianos, ADN, lipopéptidos, flagelos, ARN bicatenario viral y otras moléculas microbianas.

Además, el depósito local de **fibrina**, que se inicia por la expresión del factor tisular en los macrófagos activados y las células endoteliales, ayuda a aislar el tejido infectado e impide la invasión del torrente sanguíneo.

Los **neutrófilos** circulan en el torrente sanguíneo, pero llevan a cabo la fagocitosis en los espacios tisulares, donde pueden unirse a la matriz extracelular, extenderse, adherirse y realizar la ingestión. Dado que los **fagocitos** pueden regurgitar el contenido

de sus lisosomas a medida que realizan la fagocitosis, limitar esta actividad a los tejidos locales minimiza la liberación de enzimas digestivas y oxidantes a la sangre circulante.

Los mecanismos hereditarios principales para **eliminar los microorganismos** de la sangre son unas moléculas solubles: las vías de la lecitina de unión a la manosa y de la proteína C reactiva (PCR) para activar el complemento, la vía alternativa del complemento, proteínas antibacterianas y los anticuerpos IgM. En la mayoría de los casos, los fagocitos, el complemento, las defensinas y quizá los anticuerpos naturales eliminan los microorganismos invasores y el tejido invadido vuelve a la normalidad. Estas defensas tienen su origen en el genoma y han recibido el nombre colectivo de mecanismos inmunitarios innatos (tabla 2).

**(Tabla 2) MECANISMOS INMUNITARIOS INNATOS**

<b>INMUNIDAD INNATA</b>
Detecta los microorganismos a través de proteínas que se unen a moléculas microbianas muy conservadas (p.ej; lipopolisacárido [LPS], peptidoglicano)
Firmemente arraigada, es decir, heredada en el genoma; modulada por la evolución.
Responde rápidamente a la invasión microbiana.
<i>Elementos:</i> lecitina de unión a la manosa, vía alternativa del complemento, anticuerpos naturales, proteína de reconocimiento de patrones, fagocitos, mastocitos, NK

La activación de la inflamación por los mecanismos inmunitarios innatos puede desempeñar un papel destacado en la patogenia de la sepsis grave durante toda la vida. Además de las vías iniciadas por TLR, hay dos sistemas que detectan los ligandos microbianos mediante las denominadas proteínas NOD (dominio de de nucleótidos). NOD1 y NOD2 son sensores citosólicos de fragmentos de peptidoglicano bacteriano y su implicación en la patogenia de la sepsis grave no se conoce por completo.

### **RESPUESTAS SISTÉMICAS: CONFINAMIENTO DE LA INFECCIÓN Y LA INFLAMACIÓN.**

Las defensas locales impiden la inflamación sistémica. La infección queda confinada por moléculas antimicrobianas y leucocitos (neutrófilos, NK) evitando el daño sistémico y neutralizando los mediadores químicos que entran en la sangre.

### 🌈 Regulación de las respuestas sistémicas por el sistema nervioso central (SNC)

El SNC recibe información a través de dos vías:

- 1) **Los impulsos aferentes** se transmiten a lo largo de los nervios nociceptores y vagales desde los tejidos infectados o inflamados hasta el hipotálamo y el tronco del encéfalo, donde pueden activar el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS), el sistema nervioso autónomo y el centro termorregulador hipotalámico.
- 2) **Los mediadores que se transportan en la sangre** (IL-1 $\beta$ , TNF, IL-6, interferones, prostaglandinas E<sub>2</sub>) pueden atravesar la barrera hematoencefálica y/o transportarse de forma pasiva hasta alcanzar el hipotálamo.

Hay que destacar que la respuesta de las tres vías eferentes principales del SNC (el HSS y los sistemas nerviosos simpático y parasimpático) inhibe la inflamación dentro de la sangre circulante y el centro termorregulador puede mejorar la actividad antimicrobiana aumentando la temperatura corporal.

### 🌈 El hígado y el bazo: papeles esenciales en la respuesta sistémica a la infección

El **hígado** es el encargado de eliminar los microorganismos que se translocan cruzando la mucosa del intestino y entran en la circulación portal, mientras que el **bazo** es el filtro principal de los microorganismos opsonizados.

El deterioro de la filtración hepática (p.ej; debido a cirrosis) predisponen a las infecciones bacteriémicas por *Vibrio vulnificus* y otras bacterias intestinales, las personas con hipoesplenismo pueden contraer infecciones hematógenas muy graves, generalmente por bacterias encapsuladas (p.ej; *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*).

**La IL-6**, producida por muchos tipos de células en respuesta a las lesiones u otros estímulos, es el desencadenante principal para la mayoría de los elementos de la

respuesta de fase aguda; la IL-1 $\beta$  también puede ser un estímulo significativo. Mientras que una población pequeña de monocitos circulantes (CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, DR<sup>++</sup>) parece explicar la mayor parte del TNF producido por las células sanguíneas.

El hígado parece desempeñar un papel destacado en el sistema detector que informa al SNC de la invasión de los microorganismos a través de las ramas aferentes hepáticas del nervio vago.

El **hígado** es, por tanto, un *elemento clave* de la respuesta sistémica a la infección: como filtro de sangre que recoge y elimina los microorganismos e inactiva las endotoxinas bacterianas, como “estación de escucha” que detecta bajas concentraciones de citocinas circulantes y transmiten esta información al SNC, como fábrica que produce muchos (fase aguda) elementos de la respuesta sistémica y como un lugar prioritario de las adaptaciones metabólicas asociadas a la infección.

## RESPUESTAS DE FASE AGUDA

### Respuesta antiinfecciosa

**La leucocitosis aguda** refleja la desmarginalización de los neutrófilos y está provocada por adrenalina, cortisol y posiblemente por la IL-10 y otros mediadores.

La movilización de los neutrófilos de la médula ósea por el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y otras citocinas también desempeña un papel destacado en la respuesta antiinfecciosa.

La mayor expresión de superficie de los receptores **CD11b/CD18** en los neutrófilos facilita su adherencia a la **molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1** en las superficies de las células endoteliales activadas.

Además de movilizar a los neutrófilos hacia la circulación, la respuesta de fase aguda también aumenta la producción de varias proteínas que se unen a moléculas microbianas y colaboran en el reconocimiento y eliminación de microorganismos (LBP, lectina de unión a la manosa, PCR, CD14, BPI y componentes del complemento [C3, C4b]).

## Respuestas antiinflamatoria

Los mecanismos que inducen la desmarginalización de los neutrófilos también parecen inhibir su capacidad para adherirse al endotelio vascular no inflamado.

Otras respuestas que pueden evitar la inflamación en el compartimento sistémico son el aumento de los niveles sanguíneos de **antagonistas de las citocinas** (IL-1Ra, receptor del TNF soluble), de otros **mediadores antiinflamatorios** (adrenalina, cortisol, melanotropina- $\alpha$  [ $\alpha$ -MSH], corticotropina [ACTH], IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, factor de crecimiento transformante [TGF]- $\beta$ , PCR), de **inhibidores de la proteasa** ( $\alpha$ 1-antiproteasa) y de **antioxidantes** (haptoglobina).

El fenómeno denominado “**tolerancia o reprogramación**” es un fenómeno que puede contribuir a la antiinflamación local o sistémica y se produce después de que los mamíferos hayan reaccionado contra ciertas moléculas de los microorganismos. Se produce después de la exposición a moléculas bacterianas (LPS es la más estudiada) y virales.

Por lo general una segunda exposición a la misma molécula microbiana no desencadena la respuesta **proinflamatoria** habitual (producción de TNF, IL-1, IL-12), pero se mantiene la síntesis de algunas moléculas **antiinflamatorias** (IL-10, IL-1Ra). Esta adaptación, que suele durar unos pocos días después de la primoinfección, está pensada para evitar una inflamación perjudicial. La tolerancia puede contribuir a la inmunosupresión postinfección.

Existen pruebas sólidas que indican que **las respuestas inflamatorias** del organismo a la infección **están compartimentadas**. En los pacientes con pancreatitis aguda, por ejemplo, Dugernier y cols. observaron que las concentraciones de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias disminuían desde el líquido peritoneal a la linfa y a la sangre; la actividad neta antiinflamatoria se medía en casi todas las muestras de linfa y sangre, mientras que la actividad proinflamatoria solo se detectaba en la ascitis. De forma parecida, en los pacientes con apendicitis aguda se observaron TNF e interferón (INF)- $\gamma$  (proinflamatorias) en el líquido peritoneal, pero no en el plasma, mientras que se detectaron altas concentraciones de IL-10 e IL-4 en el plasma (antiinflamatorias).

### Respuesta metabólica

La **glucosa** es el carbohidrato más importante que participa en el metabolismo. Es la fuente de energía obligada para el cerebro, la médula ósea y el eritrocito, y constituye además, el combustible para el tejido muscular, el hígado, el corazón, los riñones y el tejido intestinal. Tiene un valor calórico de 4 Kcal/g y se almacena en forma de glucógeno principalmente en el hígado y el tejido muscular.

Existen varios mecanismos que mantienen la euglucemia ante las agresiones. Los cambios del metabolismo de la glucosa se deben a la necesidad de mantener la glucemia en cifras que puedan proporcionar este sustrato al cerebro y a las células inmunitarias.

**La adrenalina, el cortisol y otras hormonas contrarreguladoras** aumentan la liberación de insulina y estimulan la *glucogenólisis* y la *gluconeogénesis* en el hígado. Las hormonas contrarreguladoras también inducen la *lipólisis* (aumentan los niveles sanguíneos de ácidos grasos libres y glicerol) y la *proteólisis* que libera aminoácidos que se utilizan para la gluconeogénesis hepática y para sintetizar proteínas de fase aguda. La *resistencia a la insulina* (se ha demostrado que el incremento del TNF- $\alpha$  puede causar resistencia a la insulina a nivel del músculo esquelético) reduce la captación de glucosa por el músculo y contribuye al catabolismo muscular.

El tratamiento de los pacientes en estado crítico con soluciones intravenosas de glucosa y alimentación parenteral y/o entérica ha sustituido en gran medida la necesidad del organismo de mantener la euglucemia a través de la resistencia a la insulina y otros mecanismos adaptativos.

Los efectos del **cortisol** sobre varios aspectos de la inflamación pueden ser permisivos (permitiendo la síntesis de proteínas de fase aguda “proinflamatoria”) o supresores (inhibiendo la producción de citocinas y de proteína de fase aguda) o estimulantes (aumentando la síntesis de IL-10 “antiinflamatoria”).

### Respuesta procoagulante

En personas que han sufrido un traumatismo físico prolongado, la activación de la coagulación y la inhibición de la fibrinólisis son proporcionales a la gravedad de la lesión.

La coagulación que se asocia a la inflamación empieza cuando las citocinas, los agonistas del receptor tipo Toll (TLR) u otros estímulos inducen la expresión del factor tisular en las superficies de los monocitos y células endoteliales vasculares e inicia la producción de trombina a través de los factores VIIa y Xa.

Se produce un **aumento de trombina** (necesario para convertir el fibrinógeno en fibrina), una **disminución de la anticoagulación** con *niveles bajos* de: antitrombina III (AT-III), inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) “que modula la activación de la trombina al bloquear la actividad del complejo factor tisular/factor VIIa/factor Xa,” y proteína C y S.

La síntesis hepática de proteína C y AT-III disminuye durante la respuesta de fase aguda, mientras que el aumento de la concentración plasmática del factor del complemento C4b se une a más proteína S disponible, lo que reduce su capacidad para inhibir la coagulación.

También se produce un aumento de la concentración del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)-1 que evita la formación de plasmina, lo que disminuye la fibrinólisis impidiendo el paso de fibrina a dímero D.

En resumen, los mediadores inflamatorios (IL-6) producen un **aumento en la formación de fibrina y una eliminación inadecuada de fibrina**. A pesar de estos cambios antifibrinolíticos y procoagulantes es raro que se produzca una trombosis intravascular.

### Respuesta termorreguladora

Dado que el **TNF**, **la IL-6** y otros supuestos pirógenos pueden encontrarse en la sangre sin que exista fiebre y que la evidencia de pirógenos endógenos circulando en la sangre humana se limita a un número sorprendentemente bajo de observaciones, es posible que la termogénesis relacionada con la infección se produzca cuando la inflamación local activa **señales nerviosas aferentes** hacia el centro de la termorregulación, a través de los nervios locales o del nervio vago.



Las respuestas fisiológicas que aumentan la temperatura corporal son los escalofríos y la redistribución del flujo sanguíneo de la piel y las extremidades a los órganos internos por medio de una vasoconstricción. Un aumento de la temperatura corporal puede favorecer la supervivencia del huésped de varias formas. Ayuda a inhibir el crecimiento bacteriano y aumenta la actividad bactericida de los neutrófilos y los macrófagos, además incrementa la irrigación sanguínea de los tejidos infectados.

## ✚ Respuesta patológica del huésped a la infección

### SEPSIS

En un estudio de pacientes con sepsis, la presencia de disfunción orgánica o shock tenía relevancia pronóstica, mientras que el número de criterios de SIRS no tenía esa importancia.

En otro trabajo si, el número de criterios de SRIS se correlacionaba con el riesgo de progresión a sepsis grave en pacientes no infectados, pero no en los enfermos con infecciones quienes, según las definiciones aceptadas, habían sido diagnosticados de sepsis.

Según las conclusiones de Alberti y cols.: "es necesario perfeccionar la estratificación del riesgo de los pacientes que tienen infección pero no disfunción orgánica".

### SEPSIS GRAVE

La disfunción orgánica y la hipotensión que se asocian a la sepsis grave suelen ser reversibles. Los anatomopatólogos han observado apoptosis de las células esplénicas e intestinales, cambios miopáticos en el músculo esquelético y modificaciones de la morfología de los vasos sanguíneos (p.ej; en la enfermedad meningocócica), pero parece que **no hay una necrosis significativa** de los órganos principales, lo que va en contra de un papel relevante de la trombosis o la necrosis celular en la patogenia de la disfunción orgánica.

## 🌈 Disfunción microcirculatoria y mitocondrial

En los pacientes sépticos, los índices de función macrocirculatoria (presión arterial media, gasto cardíaco, saturación de oxígeno en sangre venosa) no suelen corresponderse con la gravedad de la disfunción orgánica.

En la actualidad se cree que una causa esencial de insuficiencia orgánica en la sepsis grave es la heterogeneidad de la función de las **unidades microcirculatorias** (arteriola, lecho capilar y vénula) en los tejidos. La derivación de la sangre alrededor de las unidades microcirculatorias “débiles” podría explicar el mantenimiento de una saturación relativamente normal de oxígeno en sangre venosa a pesar de una “disoxia” tisular aparente.

La **hipoxia citopática** es un término propuesto por Fink para denominar la disminución de la síntesis de ATP a pesar de que los valores de  $PO_2$  sean normales en la proximidad de la mitocondria intracelular. Se ha prestado mucha atención a la capacidad del **peroxinitrito y del óxido nítrico** para activar la poli-ADP-ribosoma polimerasa “PARP” que polimeriza rápidamente el ADP celular y así priva a la célula de ATP.

La disfunción de las mitocondrias en el músculo y de los monocitos en la sangre periférica se ha correlacionado con la gravedad de la sepsis, mientras que la conservación de las concentraciones de ATP celular se ha asociado con la supervivencia.

En concreto, sigue sin conocerse con detalle el papel que desempeña el óxido nítrico y la sintasa que lo produce. Este induce vasodilatación microcirculatoria, lo que permite la posibilidad de que los donantes de NO mejoren el transporte de oxígeno a los tejidos, aunque las concentraciones elevadas de NO en los tejidos se han asociado a concentraciones bajas de ATP, lo que implicaría indirectamente al NO en la disfunción mitocondrial.



### Activación o lesión del endotelio vascular

El endotelio vascular interviene en dos procesos principales de la fisiopatología de la sepsis: la permeabilidad vascular y la coagulación.

En los seres humanos hay muchas pruebas clínicas de que la **permeabilidad capilar** aumenta en los órganos disfuncionales de los pacientes con sepsis graves. Es probable que la activación endotelial intervenga en la propagación de la **coagulopatía intravascular**, aunque en las personas afecta especialmente a los pacientes con

meningococemia fulminante. Los pacientes con sepsis grave y shock séptico tenían concentraciones superiores de células (endoteliales) positivas para el **factor de von Willebrand** en el plasma que los controles sanos.

Se precisa más información antes de que pueda evaluarse con precisión el papel de la activación endotelial en la patogenia de la sepsis grave en los seres humanos.

Actualmente se observa que la función de las células endoteliales en los diferentes lechos tisulares son heterogéneos en su estructura, por lo que es bastante posible que los cambios que se observan en los tejidos más accesibles en la exploración (piel, músculo esquelético, lengua) no sean representativos de los que surgen en los órganos que más se afectan durante la sepsis grave (pulmones, riñones, hígado, cerebro).

### **Hormonas, citocinas y otros mediadores**

Los estudios realizados para definir las moléculas predominantes en plasma de los pacientes sépticos han llegado a la conclusión de que las **citocinas antiinflamatorias** (en especial IL-4 e IL10) son las más activas.

Es difícil entender el papel que juega la **IL-6**. Esta es una citocina pluripotencial que está estrechamente relacionada con la respuesta inflamatoria a las lesiones o las infecciones, puede ser sintetizada por los inmunocitos (monocitos, macrófagos y linfocitos), pero también por muchos otros tipos de células, como las células endoteliales y del epitelio intestinal. Entre los factores que inducen su expresión cabe destacar IL-1, TNF, factor activador plaquetario, LPS y los metabolitos del oxígeno reactivo.

La IL-6 produce unos efectos celulares y fisiológicos muy diversos, como inducir la fiebre, favorecer la diferenciación y maduración de las células B, estimular la proliferación y la diferenciación de células T e inducir la diferenciación de las células nerviosas. Es la citocina procoagulante por excelencia.

Aunque los primeros estudios señalaban que esta abundante citocina era proinflamatoria, las pruebas más recientes indican que es una señal de socorro que la mayoría de las células puede producir en respuesta a una la lesión. La adrenalina induce

la producción de IL-6 in vivo, mientras que la infusión de IL-6 incrementa los niveles sanguíneos de IL-1Ra, IL-10 y cortisol.

En experimentos realizados con ratones, se ha observado que la IL-6 es un activador fundamental del eje HHS en respuesta a las agresiones. Cuando un ratón tiene deficiencia de IL-6, se produce una inflamación exagerada a las infecciones bacterianas.

Las concentraciones de IL-6 circulante aumentan espectacularmente tras una lesión tisular, por ejemplo, después de una intervención quirúrgica programada, un traumatismo accidental o las quemaduras. En los pacientes con sepsis o shock séptico se observa siempre un aumento de las concentraciones plasmáticas de IL-6, comprobándose que la magnitud de ese incremento tras un traumatismo tisular o durante la sepsis se correlaciona con el riesgo de complicaciones poslesionales o de muerte.

Aunque todavía no se conoce si las concentraciones elevadas de IL-6 circulantes son directa o indirectamente perjudiciales para los pacientes con sepsis, o simplemente representan un marcador de la gravedad del proceso; el hecho de que la inmunoneutralización de las IL-6 mejora el pronóstico en la peritonitis bacteriana experimental parece indicar que esta citocina es perjudicial en concentraciones elevadas.

Las concentraciones de **IL-11** circulante aumentan en los pacientes con CID y sepsis. La administración intravenosa u oral de IL-11 recombinante mejora la supervivencia en la sepsis, debido posiblemente a que preserva la integridad de la barrera mucosa intestinal.

Se puede considerar que la **IL-4**, **IL-10** e **IL-13** son citocinas inhibitorias, antiinflamatorias o contrarreguladoras. Las tres son sintetizadas por las células T<sub>H2</sub> y entre otras funciones, modulan la síntesis y los efectos de las citocinas proinflamatorias como el TNF y la IL-1.

**La IL-4** desarrolla numerosas acciones biológicas que favorecen la expresión del fenotipo T<sub>H2</sub>, caracterizado por la regulación negativa de las respuestas proinflamatorias y de la inmunidad celular, y la regulación positiva de las respuestas de inmunidad humoral (mediadas por células B). La IL-4 induce la diferenciación de las células TCD4<sup>+</sup> en células T<sub>H2</sub> y, por otra parte, inhibe la diferenciación de las células TCD4<sup>+</sup> en células T<sub>H1</sub>.

Existen dos mediadores proinflamatorios que juegan un papel importante. El primero es **el factor inhibidor de la migración de los macrófagos (MIF)**, producto de los linfocitos T y de los macrófagos que está inducido por los glucocorticoides y se opone a la acción de éstos. Aunque normalmente circula a un nivel basal bajo, su concentración plasmática aumenta durante la infección, encontrándose valores muy altos en pacientes con sepsis grave.

Una segunda molécula proinflamatoria tardía es un factor de transcripción, denominada **secuencia de grupo de alta movilidad (HMGB-1)**. Cuando se inyecta a un ratón un bolo con una dosis letal de LPS, la concentración de TNF circulante alcanza su valor máximo 60-90 minutos después y es prácticamente indetectable al cabo de 4 horas. Aunque los animales manifiestan signos clínicos de endotoxemia (disminución de la actividad y piel erizada) a las pocas horas de la inyección del LPS, la muerte no suele producirse hasta pasadas más de 24 horas, es decir, mucho tiempo después de que la concentración de citocinas de fase de alarma (TNF, IL-1) han vuelto a la normalidad. Estas observaciones sugirieron a Tracey y cols. la posibilidad de que la mortalidad inducida por el LPS estuviera mediada por un factor no identificado anteriormente que se liberara mucho después que el TNF o la IL-1  $\beta$ . Estos autores identificaron el grupo de alta movilidad B1, que tiene una escasa actividad proinflamatoria por sí mismo, pero su capacidad para unirse a varios productos bacterianos puede ser relevante para ejercer su actividad proinflamatoria.

En el pasado se pensaba que el TNF y otros mediadores proinflamatorios se originaban en una zona local de infección, difundían a la corriente sanguínea, iniciaban la inflamación sistémica y a continuación se veían contrarrestados por una respuesta antiinflamatoria contrarreguladora. Se creía que la causa de la sepsis era el desequilibrio de estas fuerzas contrarias denominado “**disonancia inmunitaria**”.

En los pacientes que han sufrido un traumatismo o una enfermedad, se inicia una respuesta de fase aguda sistémica, si desarrollan una infección la respuesta sistémica antiinflamatoria va a ser precoz (elevada proporción de IL-10 respecto a TNF) y esto se ha asociado a un mal pronóstico.

No existe ninguna teoría hasta la fecha que explique adecuadamente la transición de la sepsis a la sepsis grave y al shock séptico.

## ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

La capacidad del suero humano normal para destruir las bacterias se la confiere en gran medida el **sistema del complemento**. La cascada del complemento forma parte del sistema inmune innato y actúa produciendo lisis de células, bacterias y virus recubiertos; media el proceso de opsonización de patógenos facilitando su fagocitosis y produce fragmentos peptídicos que regulan las características de la respuesta inflamatoria e inmunitaria.

Tres vías activan la cascada del complemento: por complejos antígenos-anticuerpos o PCR (vía clásica), algunos hidratos de carbono de la superficie bacteriana (vía de la lecitina de unión a la manosa) o polisacáridos (vía alternativa).

El **factor C5a** es una potente sustancia quimiotáctica que también induce vasodilatación, aumentar la permeabilidad vascular e incrementar la liberación de enzimas de los gránulos a partir de fagocitos pero, la presencia intravascular de C5a paraliza a los neutrófilos, haciendo que éstos no respondan a otros quimiotácticos, perdiendo su sensibilidad. Una alta concentración local de C5a impide la quimiotaxis, ocasionando la producción de radicales tóxicos de oxígeno y liberación de enzimas desde los gránulos y mediadores relevantes para la inmunidad innata. Recientemente se presentó la evidencia de que la neutralización del **receptor de C5a** con anticuerpos, protegía contra la muerte durante la sepsis, estos resultados se correlacionan con una disminución de los niveles de TNF- $\alpha$  e IL-6, sugiriendo que la activación del receptor de C5a es responsable directa o indirectamente de la síntesis de estos mediadores.

## COAGULOPATIA

*La activación de la cascada de la coagulación y la represión de la anticoagulación y la fibrinólisis son frecuentes durante la sepsis.* El endotelio tiene un papel central a la hora de estimular la coagulación mediante su expresión del factor tisular y del factor de von Willebrand, así como por su asociación con las plaquetas activadas. Además, los fragmentos celulares o las micropartículas derivadas de células activadas o apoptóticas pueden expresar factor tisular y contribuir al estado procoagulante.

Se sospecha que se forman microtrombos cuando los pacientes desarrollan una coagulación intravascular desarrollada (CID). Diferentes estudios realizados no han

revelado una relación convincente entre el depósito de fibrina y la insuficiencia orgánica. Además, la administración de dos anticoagulantes diferentes (inhibidor de la vía del factor tisular y antitrombina III) no mejoró la función orgánica ni la supervivencia en los pacientes con sepsis grave.

La excepción mejor documentada a esta conclusión es la **meningococemia fulminante**, ya que las autopsias realizadas desvelaban meningococos en la luz de los vasos dérmicos, así como en las células endoteliales y en los vasos de muchos tejidos sobre todo de las glándulas suprarrenales.

### INMUNOSUPRESIÓN

Los pacientes con sepsis graves presentan una **inmunodepresión intensa**. Suelen perder su capacidad para mostrar hipersensibilidad retardada cutánea a antígenos de recuerdos y se tornan anérgicos, esto se asocia a la disminución de la expresión en superficie de moléculas de clase II.

Cuando se comparan con los monocitos de controles sanos, los monocitos de la sangre periférica de los pacientes sépticos producen menos TNF, pero las cantidades de IL-1Ra e IL-10 no cambian o aumentan cuando se estimulan en vivo con LPS; hay evidencia de que la IL-10 inhibe la síntesis de TNF y estimula el secuestro intracelular de HLA-DR. Los neutrófilos de pacientes con sepsis grave muestran una menor producción de IL-1 $\beta$  e IL-8 cuando se les estimula con LPS o estreptococos. Estos fenómenos se parecen, al menos en parte, al estado de tolerancia.

### SHOCK SÉPTICO

El shock séptico presenta dos fases indiferenciables. El **shock vasoconstrictor** que se caracteriza por un gasto cardíaco bajo y un aumento de las resistencias vasculares periféricas, esto provoca una hipovolemia con disminución del volumen intravascular.

Los factores que contribuyen a esta situación son la redistribución del flujo de sangre, el estancamiento venoso, el aumento de la permeabilidad capilar, el incremento de las pérdidas insensibles y un aporte deficiente de líquido.

Cuando se restaura el volumen intravascular efectivo mediante administración de líquidos suele aparecer **vasodilatación**. Esta no suele observarse en el shock

hemorrágico agudo ni en el shock cardiogénico. Los rasgos clínicos de la vasodilatación son la disminución de la resistencia vascular sistémica y un gasto cardiaco elevado. Los factores que pueden contribuir a la vasodilatación son taquifilaxia a las catecolaminas, producción baja de glucocorticoides y de aldosterona, síntesis de adrenomedulina (acción vasodilatadora, aumenta el flujo sanguíneo renal e inhibe la secreción de aldosterona), liberación de óxido nítrico, la ausencia de una respuesta barorrefleja normal que aumenta los niveles de vasopresina circulante, la liberación de PAF, la activación de los canales de  $K_{ATP}$  en las células y la generación de bradicinina (un vasodilatador que aumenta la permeabilidad capilar).

## BACTERIEMIA

La secuencia de fenómenos que conducen a la sepsis probablemente comience con la bacteriemia. Una hipótesis muy aceptada es que una infección local no controlada acaba en bacteriemia o toxemia.

La situación mejor estudiada tanto en sistemas experimentales con animales como en los seres humanos, es la enfermedad sistémica por bacterias gramnegativas. En la membrana externa de todas las bacterias gramnegativas se encuentra el LPS o la endotoxina, que interactúa con el sistema retículoendotelial de la misma forma que las exotoxinas estafilocócicas y los glucolípidos de las micobacterias.

Las bacteriemias circulantes, o sus productos, estimulan reacciones inflamatorias dentro de los vasos y los órganos distantes, lo que produce disfunción orgánica e hipotensión. Aunque esto solo se limite a unas situaciones especiales como la meningococemia fulminante, neutropénicos y esplenectomizados o pacientes con bacteriemias por *Yersinia pestis*, *Burkholderia pseudomallei*, *S. aureus*, *Bacillus anthracis* o *Capnocytophaga canimorsus*. Estos ejemplos son especiales porque las bacterias responsables suelen ser patógenas para los seres humanos. Por el contrario, la gran mayoría de los casos de sepsis grave que se producen actualmente se relacionan con bacterias u hongos que son miembros de la flora microbiana del propio huésped. Estos microorganismos comensales (bacilos gramnegativos entéricos, estafilococos coagulasa-negativos, enterococos, especies de candidas y otros) pocas veces causan enfermedad en los seres humanos con defensas inmunitarias innatas normales.



Las personas que contraen una enfermedad grave debido a una bacteria comensal suelen tener un defecto significativo de la inmunidad, con frecuencia la rotura de la barrera epitelial (catéteres, cortes, mordeduras), la obstrucción de un drenaje o están inmunodeprimidos.

La evidencia de que las **bacterias gramnegativas comensales** circulantes estimulan la inflamación dentro de la circulación sanguínea se limita a unas pocas observaciones en la literatura.

Los hemocultivos son positivos con más frecuencia en los pacientes con sepsis grave que en los que tienen sepsis y el porcentaje de sujetos con cultivos positivos es aún mayor entre los que tienen shock séptico. Asimismo, en los pacientes con sepsis grave e infección documentada, la bacteriemia se ha asociado a una mortalidad precoz.

La infección del torrente sanguíneo por ciertos microorganismos, como *Candida albicans*, *S. aureus* resistentes a meticilina y *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina, también conlleva una mortalidad significativa.

## EXOTOXINAS

Los microorganismos habitualmente implicados en la secreción de exotoxinas con capacidad de provocar síndromes de hipotensión y de shock son el *Staphylococcus aureus* (síndrome del shock tóxico provocado por la exotoxina TSST-1) y el *Streptococcus pyogenes* (exotoxina A).

Las exotoxinas de ambos microorganismos pertenecen al grupo de los superantígenos, dotados de una gran capacidad de estimulación del sistema inmunitario que induce una importante proliferación no específica de linfocitos T y producción de citoquinas.

Los *peptidoglicanos* son compuestos elementales de la pared celular de todas las bacterias. La infusión de peptidoglicanos en animales de experimentación induce fiebre y cambios hemodinámicos comparables a los inducidos por la endotoxina, aunque de menor intensidad.

## CLÍNICA

## Sistema nervioso neuroendocrino

### Función cerebral

La **confusión** y otras alteraciones de la función cerebral superior son a menudo las primeras manifestaciones de la sepsis grave, sobre todo en los ancianos. Y la gravedad de estos cambios se correlaciona con la gravedad general de la enfermedad. En 1990, Young y Bolton encontraron que la **encefalopatía séptica** era un predictor independiente de mortalidad.

En un ensayo clínico, los pacientes con sepsis que no eran competentes para dar su consentimiento informado experimentaron una mortalidad significativamente superior que los que pudieron entender y firmar el impreso del consentimiento.

### Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

El **patrón normalmente pulsátil** de liberación de hormonas hipofisarias (hormona del crecimiento, ACTH, procalcitonina) suele *desaparecer* en los pacientes graves, al igual que la variabilidad circadiana del cortisol, leptina, IL-6 y otras hormonas. A medida que los pacientes desarrollan un shock séptico, las concentraciones plasmáticas elevadas de **vasopresina** se siguen de niveles relativamente bajos, lo que refleja probablemente una pérdida de la regulación por retroalimentación de los barorreflejos y una depleción de vasopresina a partir de la neurohipófisis.

### Insuficiencia suprarrenal

La activación del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal es esencial para la supervivencia ante agresiones graves. En raras ocasiones, los agentes infecciosos producen insuficiencia suprarrenal primaria al provocar directamente una **hemorragia** o **necrosis suprarrenal**. Los microorganismos que con más frecuencia intervienen son *Neisseria meningitidis*, *Mycobacterium tuberculosis*, citomegalovirus e *histoplasma capsulatum*.

Entre los factores que pueden contribuir al **hiposuprarrenalismo** en los pacientes sépticos se encuentran la hipoperfusión y la hipoglucemia. Las manifestaciones de la insuficiencia suprarrenal (hiponatremia con hiperpotasemia, hipotermia, eosinofilia,

hiperpigmentación, náuseas, vómitos) no suelen atribuirse a la disfunción suprarrenal en los pacientes con sepsis.

La sensibilidad suprarrenal a la ACTH suele normalizarse en los pacientes que se recuperan del shock séptico.



### Disfunción neurovegetativa, nervios periféricos y músculos

La variabilidad de la frecuencia cardíaca está influenciada por el equilibrio de las aferencias vagales y simpáticas hacia el nodo sinusal. Los reflejos autónomos pueden modular estas aferencias, al igual que los osciladores centrales (centro vasomotor y respiratorio) y periféricos (presión arterial y movimientos respiratorios). Aunque no se conoce la base precisa de estos cambios, en general parecen que reflejan una disminución de la aferencia simpática.

La polineuropatía y la miopatía de las enfermedades graves pueden producirse en pacientes que llevan enfermos una semana o más. Las características clínicas consisten en dificultad para desconectarles de un respirador, atrofia generalizada de los miembros y debilidad difusa (tetraparesia).



### Torrente sanguíneo



### Células sanguíneas

La respuesta normal es una *leucocitosis neutrófila*. La incapacidad de generar esta leucocitosis se ha asociado a un mal pronóstico. El número de linfocitos **NK** circulantes suele reducirse mucho en pacientes con sepsis grave, así como el número de los **linfocitos TCD8<sup>+</sup>**. La reducción de los **linfocitos TCD4<sup>+</sup>** circulantes puede deberse a apoptosis. Por otro lado, el número de los linfocitos B circulante puede aumentar a pesar de la muerte celular apoptótica. Durante la sepsis, la síntesis de citocinas por los linfocitos T circulantes suelen tener un predominio de linfocitos T cooperadores (**Th2**).

La **trombocitopenia** es un hallazgo frecuente en los pacientes con sepsis grave. Suele acompañarse de CID, aunque muchos pacientes con CID no tienen trombocitopenia y viceversa. Es probable que la base de la trombocitopenia sea multifactorial.

### **Lípidos plasmáticos y glucosa**

Los niveles de lipoproteínas de alta densidad (**HDL**), de baja densidad (**LDL**) disminuyen, mientras que los de triglicéridos, ácidos grasos libres y lipoproteínas de muy baja densidad (**VLDL**) aumentan.

La **hipoglucemia** es una manifestación relativamente rara de la sepsis. Su patogenia no se conoce bien pero en estos pacientes debe considerarse la insuficiencia suprarrenal. La respuesta metabólica aguda del organismo a la infección mantiene la glucemia a través de la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la resistencia al insulina. Puede aparecer hiperglucemia sobre todo en los diabéticos o cuando se administran líquidos que contienen glucosa.

### **Lactato**

En los pacientes con sepsis grave, incluso en ausencia de shock puede observarse un aumento de las concentraciones de **lactato** en sangre y del cociente **lactato/piruvato**. La acumulación de lactato y piruvato en la sangre no es simplemente una consecuencia de la oxigenación tisular limitada, sino que es una evidencia de un aumento directo de la producción de **piruvato**, debido más probablemente al incremento de la glucólisis. Otros mecanismos que parecen contribuir a la elevación de los niveles de lactato son la alteración del aclaramiento del lactato hepático y la disfunción de las mitocondrias. La corrección de la hipotensión con vasopresores no siempre corrige la acidosis láctica, posiblemente porque la perfusión de los tejidos sigue comprometida por la vasoconstricción o porque existe una vasorregulación anómala de la microcirculación.

### **Factores de la coagulación**

La prevalencia de **CID** aumenta según se intensifica la respuesta inflamatoria y alcanza el 30-50% en los pacientes con sepsis grave. *Los criterios diagnósticos* que se utilizan normalmente son: 1) recuento de plaquetas  $<100.000 \text{ mm}^3$  o disminución rápida del mismo, 2) la presencia de productos de degradación de la fibrina (o dímero D) en el plasma, 3) la prolongación del tiempo de protrombina ( $\geq 14 \text{ seg}$ ) o de tromboplastina

parcial activada ( $\geq 40$  seg), 4) niveles plasmáticos de los mediadores de la coagulación como la AT-III.

La consecuencia adversa más habitual de la CID es la **hemorragia**, que suele ser más evidente en forma de hemorragia en sábana de heridas o hemorragias digestivas. Aunque la **trombosis** de las pequeñas arteriolas o arterias en teoría puede contribuir a la disfunción multiorgánica, la evidencia histopatológica de esta conexión se limita casi por completo a los pacientes con meningococemia fulminante.

### Shock séptico

El impacto cardiovascular de la sepsis tiene dos componentes, **la disfunción miocárdica** y la **hipovolemia relativa** debida a vasodilatación. Consiste en reducción de las fracciones de eyección ventriculares izquierda y derecha, aumento de los volúmenes telediastólicos ventriculares izquierdo y derecho, así como elevación de la frecuencia y del gasto cardiaco.

A este patrón suele seguir la reanimación con líquidos, se produce 24-48 horas después del inicio de la sepsis grave y es reversible en los pacientes que sobreviven 5-10 días después de su inicio. La depresión miocárdica refleja los efectos de los mediadores inflamatorios sobre la función de los miocitos cardiacos, no está causada por isquemia y no suele requerir tratamiento inotrópico; sin embargo, una pequeña fracción de pacientes con shock séptico requieren soporte inotrópico (dobutamina o milrinona) además del tratamiento vasopresor.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de la depresión miocárdica inducida por sepsis son: alteraciones de la homeostasis del calcio, disfunción mitocondrial, apoptosis, mediadores cardiosupresores circulantes, óxido nítrico y peroxinitrito. La cardiodepresión inducida por sepsis es una forma de hibernación cardiaca.

### Disfunción de otros órganos

### Manifestaciones renales

La **oliguria** (flujo urinario  $<0,5$  mL/Kg/hr o 20cc/h) es común en la sepsis. Se correlaciona con la disminución del volumen sanguíneo circulante con perfusión renal inadecuada. Generalmente se corrige con la expansión del volumen plasmático. Si el cuadro progresa, los pacientes pueden presentar insuficiencia renal aguda por **necrosis tubular aguda** que puede cursar con diuresis conservada o con oligoanuria.

Las causas de esta necrosis tubular aguda, además de la ya mencionada disminución del volumen circulante efectivo y caída del índice filtración glomerular, se debe a que las citoquinas proinflamatorias como el **TNF $\alpha$**  e **IL-1** producen vasoconstricción renal.

### Lesión pulmonar aguda

La **taquipnea** es muy frecuente al comienzo de la sepsis, siendo la *alcalosis respiratoria* la alteración metabólica más temprana del síndrome séptico ocasionado por bacilos gramnegativos. El diagnóstico clínico de **lesión pulmonar aguda** (LPA) se realiza cuando se combina la hipoxemia arterial ( $PaO_2/FiO_2 < 300$ ) con infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax, en ausencia de neumonía o insuficiencia cardíaca. Cuando la hipoxemia es más intensa ( $PaO_2/FiO_2 < 200$ ) el diagnóstico es de **síndrome respiratorio agudo grave** (SRAG).

Se origina una *lesión epitelial alveolar difusa* con aumento de la permeabilidad de la barrera y exudado de líquido rico en proteínas en los compartimentos intersticial y aéreo. El **TNF $\alpha$**  e **IL-1** parecen ser fundamentales en los diferentes procesos que conducen a la lesión del endotelio. Ambas citoquinas inducen la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de los neutrófilos y células endoteliales, facilitando así su interacción y produciendo atrapamiento de granulocitos en el lecho pulmonar, lo que ocasiona lesión del endotelio vascular con agregados celulares.

Se producen cortocircuitos de derecha a izquierda significativos. Aumenta el volumen del espacio muerto y disminuye la distensibilidad, lo que incrementa el trabajo respiratorio y a menudo se precisa ventilación mecánica. De hecho, una indicación frecuente de la ventilación mecánica es la fatiga de los músculos respiratorios y en los pacientes que tienen alterado el reflejo nauseoso para prevenir la aspiración del contenido gástrico.

Los pacientes que se recuperan del SRAG pueden tener un deterioro funcional significativo relacionado con el proceso curativo (fase de fibrosis), lo que provoca defectos restrictivos y disminuye la capacidad de difusión pulmonar.

### Manifestaciones gastrointestinales

Cuando se produce una hipoperfusión del aparato digestivo, la función de barrera del intestino puede alterarse, permitiendo la translocación de bacterias a la linfa y a la sangre circulante. La **aspiración del contenido** microbiano y químico del tubo digestivo superior en el árbol traqueobronquial puede producir una neumonía nosocomial.

Las erosiones pequeñas de la mucosa gástrica y duodenal predisponen a la **hemorragia digestiva alta**. El **íleo**, un síntoma frecuente del shock séptico, puede persistir durante un día o dos después de resolverse la sepsis.

### Manifestaciones cutáneas

En los pacientes con sepsis grave se aprecia un **amplio espectro de lesiones cutáneas**. En un lugar de inoculación local (pústula, escara), lesiones que aparecen en lugares de diseminación hematogena de la piel o los tejidos blandos subyacentes (petequias, pústulas, ectima gangrenoso, celulitis), erupciones difusas y lesiones hemorrágicas o necrosadas.

Cuando observamos petequias palpables nos debe hacer pensar en una **vasculitis leucocitoclástica** que puede estar causada por *N. Meningitidis*, *R. rickettsii* y en ocasiones por *S. aureus*. Las pústulas contienen a menudo *S. aureus* o *C. albicans*. La celulitis se debe con frecuencia a *S. pyogenes*.

El término **ectima gangrenosa** (ampolla necrótica) se usa para las lesiones que comienzan en forma de pápulas rodeadas por eritema y edema y evolucionan a úlceras hemorrágicas y necrosadas. Suele ser patognomónicas de la bacteriemia por *P. aeruginosa*, pero este no es el único agente infeccioso que pueden originarlas, también las *Aeromonas hydrophila*, *Echerichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Serratia* pueden

ocasionarlas. El **eritema difuso** (eritrodermia) es un hallazgo característico del S.de shock tóxico por S. aureus o S. pyogenes.

### **Disfunción inmunitaria**

En el 35% de los pacientes en estado crítico se produce una reactivación de la infección latente por **herpes simple** y **CMV**. Aquellos con antigenemia por CMV tenían mayores tasas de infección nosocomial, hospitalización prolongada y mortalidad.

## **DIAGNÓSTICO**

A día de hoy no existe ninguna prueba de laboratorio o a la cabecera del paciente que proporcione un diagnóstico definitivo de sepsis.

Además de los criterios clínicos que definen el SIRS, existen otros datos como la alteración del nivel de conciencia y/o la hiperbilirrubinemia, la acidosis metabólica, la trombocitopenia que pueden ser útiles.

Una respuesta característica a la sepsis es la leucocitosis con desviación izquierda, aunque la leucopenia puede aparecer de forma frecuente en los niños y los ancianos. La hipertermia es una respuesta normal a la infección, aunque en ancianos, pacientes con heridas abiertas, quemaduras extensas y tratamiento con antipiréticos pueden permanecer eutérmicos o hipotérmicos.

Existen numerosas enfermedades de etiología no infecciosa que pueden simular una sepsis, entre ellas destacan traumatismos, insuficiencia suprarrenal, quemaduras, taponamiento cardíaco, aneurisma aórtico disecante o roto, hemorragia oculta y sobredosis de fármacos.

Los cultivos son útiles para identificar los microorganismos invasores más probables y determinar los patrones de sensibilidad a los antibióticos. A pesar de los avances en las técnicas de identificación de gérmenes, el diagnóstico de la infección del catéter intravascular sigue apoyándose en la obtención del microorganismo en la punta del catéter y en los hemocultivos. La preparación cuidadosa de la piel es esencial para evitar los falsos positivos por contaminantes cutáneos.



La retirada del catéter es ineludible si se observa supuración en el punto de inserción, el paciente está en sepsis grave o en shock séptico o aparecen signos de tromboflebitis supurada. En el caso de retirada del catéter, los cultivos que se consideran indispensables para realizar el diagnóstico correcto son dos hemocultivos, uno periférico y otro a través del catéter venoso central, para *valorar diferencias en el tiempo de positividad (DTP)*, “una diferencia de dos o más horas en el tiempo de positivación sugieren la infección del catéter”. Existen otros criterios que definen la retirada inmediata del catéter, como el cultivo cuantitativo de la punta del catéter y el cultivo de la conexión mediante escobillón

Las pruebas de imagen son de gran ayuda para identificar focos de infección ocultos. En la cavidad intraabdominal son especialmente útiles la tomografía axial computarizada con contraste y la ecografía.

El indicador más prometedor es la procalcitonina. En un estudio tuvo una sensibilidad del 97% y una especificidad del 78% para diferenciar a los pacientes con SIRS de aquellos con sepsis; en otro estudio se observó que las mediciones diarias de la procalcitonina eran mejores que la PCR para identificar a los pacientes con infección.

Otros autores han descrito que la concentración plasmática de TREM-1 (receptor desencadenante expresado en las células mieloides-1) puede discriminar entre pacientes infectados y no infectados con SRIS. Hasta ahora ninguna prueba de laboratorio es lo bastante fiable para justificar el retraso del tratamiento antibiótico en un paciente que según el aspecto clínico, puede presentar sepsis.

Los diagnósticos clínicos y de laboratorio de la insuficiencia suprarrenal relativa asociada a sepsis son inexactos y controvertidos. La definición más útil de la insuficiencia suprarrenal relativa se puede basar simplemente en la respuesta a la administración de hidrocortisona. La presencia de hipotensión dependiente de vasopresores que responde a la administración de 50-100mg de hidrocortisona cada 6 horas apoyaría con fuerza el diagnóstico.

## **TRATAMIENTO**

### **ANTIBIOTICOS**

Se ha observado en numerosos trabajos publicados, que el tratamiento precoz con un antibiótico adecuado en pacientes con bacteriemia aumenta la supervivencia. Un antibiótico empírico es adecuado cuando es capaz de inhibir in vitro los microorganismos que se han aislado en el paciente al administrarlo a las 24-48 horas de la aparición de la bacteriemia o la sepsis grave.

Estudios recientes concluyen que existe una mayor supervivencia, si los pacientes sépticos reciben los antibióticos apropiados en cuanto se sospeche el diagnóstico. En una revisión retrospectiva de Kumar y cols. se observó una intensa relación entre la demora a la hora de iniciar un tratamiento antibiótico eficaz y la mortalidad intrahospitalaria del shock séptico. Cada hora que se retrasaba la administración del antibiótico se asociaba a una reducción media de la supervivencia del 8%. El tiempo transcurrido desde que se sospechaba el diagnóstico y la primera dosis de antibiótico eficaz fue el factor predictivo individual más firme de la evolución de la infección.

Los pacientes que presentan sepsis deben de recibir un tratamiento antibiótico intravenoso de amplio espectro que cubra tanto a las bacterias grampositivas como gramnegativas, y este régimen debe de ser modificado cuando lleguen los datos del cultivo microbiológico propios del paciente y los patrones de resistencia prevalente en su comunidad u hospital. Se debe de pensar en administrar además un tratamiento antimicótico cuando el paciente haya recibido un tratamiento de amplio espectro por una infección y desarrolle una sepsis grave.

### **DRENAJE QUIRÚRGICO**

Un paciente que presente un **absceso no drenado** o una **fístula no tratada**, la recuperación de la sepsis grave o del shock séptico es improbable, incluso con un tratamiento antibiótico eficaz y cuidados apropiados en la UCI.

Cuando un paciente ingresa en un centro hospitalario con un cuadro de sepsis el origen más común son los *pulmones* y el *tracto urinario*, y en menor medida, procesos *intraabdominales* (diverticulitis, colecistitis), artritis séptica, endocarditis y osteomielitis. A diferencia de las infecciones extrahospitalarias, las infecciones nosocomiales suelen originarse en lugares donde la *barrera epitelial está alterada* (heridas quirúrgicas, quemaduras, traumatismos, catéteres intravasculares, tubos endotraqueales y sondas

urinarias). Cuando se observa una sepsis se debe retirar los catéteres intravasculares y vesicales y reinsertarse si fuera necesario en diferente localización.

## LIQUIDOS INTRAVENOSOS, TRANSFUSIÓN DE SANGRE Y VASOPRESORES

El shock séptico es una forma de shock distributivo, y puede necesitar grandes volúmenes de líquido para compensar la vasodilatación profunda. Los resultados de dos metaanálisis que compararon la **albúmina** con los **cristaloides** como tratamiento en el shock séptico, sugirieron que la mortalidad había sido más alta entre los pacientes que recibieron albúmina. Y se observó en otros ensayos con calidad metodológica más alta que existía una tendencia a la reducción de la mortalidad con la albúmina. Un ensayo controlado aleatorio subsiguiente sobre casi 7.000 individuos en situación crítica con hipovolemia, de los que el 18% tenían sepsis, demostró una tendencia hacia la reducción de la supervivencia en los pacientes sépticos tratados con albúmina (mortalidad del 31% frente al 35%;  $p = 0,09$ ). Dada la ausencia de beneficio claro de la albúmina, junto con su coste progresivo, los cristaloides siguen siendo, en el momento actual, el líquido de elección para la reanimación.

La **solución de Ringer lactato** debe utilizarse para prevenir la acidosis metabólica hiperclorémica observada con la administración de grandes volúmenes de solución salina. Puesto que la solución de Ringer lactato contiene potasio, se debe considerar la medición repetida de los niveles séricos de potasio, sobre todo en los pacientes con oliguria o disfunción renal.

Un objetivo razonable en el tratamiento del shock séptico es mantener la **presión arterial media por encima de 60mmHg**. En la mayoría de los pacientes se necesitan hasta 4-6 l de cristaloides. Puede ser útil colocar un monitor de presión venosa central (PVC) o en la arteria pulmonar (AP) para controlar mejor los líquidos en los pacientes con sepsis grave, y mantener una PVC diana de 8 a 12 cmH<sub>2</sub>O. Presiones en arteria pulmonar por encima de 18-20mmHg pueden pronosticar la aparición de edema pulmonar.

Las **transfusiones** son habituales en la UCI. Los pacientes con sepsis pueden desarrollar anemia a través de múltiples mecanismos o pueden tener anemia previa por causas

médicas o por cirugía reciente. Además, los mecanismos normales de sustitución de los hematíes están suprimidos en la enfermedad crítica. Está amortiguado el aumento de eritropoyetina para una determinada concentración de hemoglobina, un fenómeno atribuido a los efectos inhibidores de las citocinas proinflamatorias, como la interleucina-1 $\beta$  y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , así como la IL-1 y la endotoxina bacteriana. La insuficiencia renal aguda, es otro que contribuye a esta situación. También están inhibidas la proliferación y la diferenciación de los precursores eritroides.

La transfusión de sangre, sin embargo, es una espada de doble filo. Por un lado, proporciona los beneficios del aumento de la capacidad de transporte de oxígeno y elevación de la presión oncótica por infusión de un coloide que permanece dentro del espacio intravascular. Por otro lado, la transfusión conlleva múltiples problemas potenciales: transmisión de enfermedades, reacciones transfusionales, inmunosupresión, inflamación y consumo de un recurso limitado y costoso. Los umbrales de transfusión tradicionales han sido puestos en duda por estudios recientes, sobre todo por el ensayo Transfusion Requirements in Critical Care, que demostraron ausencia de perjuicio con un umbral para la transfusión de 7 a 9 g/dl de hemoglobina, en comparación con las cifras más tradicionales de 10 a 12 g/dl, así como un posible beneficio en los pacientes mayores de 55 años y en aquellos con puntuación APACHE II inferior a 26.

La **dopamina** se consideró el fármaco de elección para restaurar la presión arterial normal en los pacientes con shock séptico. Se piensa que cuando se usa a dosis bajas (< 5 $\mu$ g/Kg/min), su interacción preferente con los receptores dopaminérgicos produce vasodilatación renal y esplácnica. Esta idea se ha cuestionado en estudios y análisis recientes. En concreto, un ensayo clínico aleatorizado y controlado reveló que la infusión a dosis bajas de dopamina no mejoró la supervivencia ni evitó la insuficiencia renal en los pacientes en estado crítico con riesgo de disfunción renal, y en un análisis retrospectivo de los pacientes con shock séptico de un ensayo clínico amplio se llegó a conclusiones parecidas.

Muchos expertos prefieren emplear la **noradrenalina** en lugar de dopamina, aunque un estudio comparativo reciente concluyó que los dos fármacos tienen efectos hemodinámicos similares.

## OTROS TRATAMIENTOS

### Hidrocortisona

Puesto que las manifestaciones de la sepsis son el resultado de una respuesta inflamatoria grave, los intentos de modificar esa respuesta mediante la administración de corticoides vienen siendo evaluados desde hace casi 50 años. Los primeros estudios probaron dosis muy altas, suprafisiológicas, administradas durante poco tiempo (< 72 horas). No demostrando ningún beneficio y sugirieron un peligro de perjuicio significativo. Existen varias razones posibles para explicar los efectos adversos de los corticoides administrados de esa forma. En primer lugar, estas dosis más altas ejercen, clásicamente, efectos inmunosupresores, y pueden limitar la capacidad para eliminar la infección. También se asocian con hiperglucemia significativa, que tiene un efecto adverso demostrado sobre el pronóstico y por último, la duración corta del tratamiento es insuficiente para contrarrestar de forma adecuada la respuesta inflamatoria más prolongada.

La reevaluación más reciente del papel de los corticoides se ha centrado en la administración de dosis más bajas durante períodos más prolongados, y en la identificación de los pacientes que tienen insuficiencia suprarrenal relativa. Esta estrategia deriva de un gran estudio de cohorte prospectivo en el que se usó la prueba dinámica del eje hipotálamo- hipófisis-suprarrenal para predecir la evolución de los pacientes con shock séptico. Los pacientes con un aumento del cortisol sérico inferior a

9 µg/dl después de recibir 250 µg de corticotropina fueron identificados como pacientes con alto riesgo de muerte, lo que condujo a la creencia de que esos pacientes sufrían insuficiencia suprarrenal relativa. En ese contexto existe una reserva suprarrenal insuficiente para responder al estrés fisiológico significativo representado por la enfermedad crítica. Aunque los niveles altos de cortisol también constituyeron un marcador de pronóstico adverso. Así pues, el objetivo cambió desde proporcionar dosis farmacológicas de corticoides, hasta el suministro de dosis fisiológicas, equivalentes a 300 - 400 mg diarios de hidrocortisol.

## Vasopresina

En los pacientes que presentan shock séptico, al principio aumentan los niveles de vasopresina y después disminuyen favoreciendo una hipotensión más prolongada. La infusión continua de arginina-vasopresina (AVP) puede restaurar la presión normal en los pacientes con shock vasodilatador refractario a las catecolaminas. Las dosis de vasopresina que aumentan la presión arterial en los casos de sepsis son más bajas que las necesarias en las personas sanas.

## Sedación y analgesia

Los pacientes sépticos con frecuencia requieren analgesia y sedación, en particular si están intubados. Existen pocos ensayos aleatorios controlados que proporcionen pruebas de superioridad de un fármaco sobre otro. Los perfiles y los efectos secundarios de varios fármacos, de acuerdo con la enfermedad particular del paciente y la patología coexistente, guiarán la selección.

*La sedación* se consigue la mayoría de las veces con **propofol** o **benzodiazepinas**. El propofol tiene el beneficio de una acción de duración breve de la acción, y, por tanto, es una buena elección para pacientes que requieran sedación a corto plazo o exámenes neurológicos frecuentes; sin embargo, puede causar hipotensión o empeorarla, debido a sus propiedades depresoras y vasodilatadoras miocárdicas. Entre las benzodiazepinas, el midazolam y el lorazepam tienen semividas más cortas que el diazepam, y el lorazepam no produce metabolitos activos.

*La analgesia* se proporciona, generalmente, con opioides. **El fentanilo** tiene un efecto de comienzo rápido y una semivida corta, aunque su uso prolongado puede conducir a una duración más larga de la acción, debido a la acumulación del fármaco. Es útil para el uso a corto plazo, por ejemplo, para procedimientos dolorosos. **La morfina** tiene un efecto más prolongado, pero puede causar hipotensión por liberación de histamina y venodilatación. Sus metabolitos pueden acumularse en caso de insuficiencia renal. A pesar de esas limitaciones, se usa habitualmente como fármaco de primera línea y, en general, funciona bien. La **hidromorfona** no tiene los mismos efectos hemodinámicos que la morfina, y no produce metabolitos activos; por tanto, puede ser beneficiosa en pacientes que no toleren la morfina. La meperidina tiene metabolitos activos que pueden

producir convulsiones si se acumulan, y, por tanto, en general se evita para los pacientes en situación crítica que necesitan analgesia. Los efectos secundarios de los opioides incluyen niveles deprimidos de la conciencia y de la respiración, e inhibición de la motilidad gástrica e intestinal. El **paracetamol** tiene un efecto ahorrador de opioides, además de su efecto antipirético, y puede administrarse a largo plazo si no existe insuficiencia hepática.

La sedación y la analgesia no se deben administrar continuamente, sino en forma de bolos, a menos que se necesiten grandes dosis. En un ensayo de cohorte prospectivo, Kollef y col. demostraron que los pacientes sometidos a sedación o analgesia en forma de bolos permanecían bajo ventilación mecánica durante un tiempo significativamente menor, con estancias más breves en la UCI y en el hospital, que los tratados con infusiones continuas.



### Anticoagulantes

Se ha analizado en la literatura la capacidad de tres anticoagulantes recombinantes (inhibidor de la vía del factor tisular, antitrombina III y la proteína C activada) para aumentar la supervivencia de los pacientes con sepsis grave o shock séptico. Ningún inhibidor de la vía del factor tisular, ni la antitrombina III, han mejorado de forma significativa el pronóstico.

La **proteína C activada recombinante** (conocida también como drotrecogina  $\alpha$ ) se recomienda para los pacientes con sepsis grave y una puntuación APACHE II superior a 25, sin riesgo significativo de hemorragia. En este grupo, el fármaco redujo la mortalidad desde el 30,8 hasta el 24,7%. No ha demostrado beneficio en los pacientes con fracaso de un solo sistema orgánico o con puntuación APACHE II inferior a 25.



### Profilaxis de la úlcera de estrés

Se produce una hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en alrededor del 2% de los pacientes en situación crítica. Los factores de riesgo incluyen ventilación mecánica durante más de 48 horas y coagulopatía, que pueden complicar la sepsis. La

efectividad relativa de los distintos tipos de profilaxis farmacológica (antagonistas del receptor H2, inhibidores de la bomba de protones y sucralfato) es discutible.

La terapia con **antagonistas del receptor H2** se recomienda con preferencia al **sucralfato** en los pacientes que reúnen criterios de alto riesgo para hemorragia por úlcera de estrés. Si no se dispone o no puede usarse ninguno de ellos, se debe considerar el empleo de un **inhibidor de la bomba de protones**. La profilaxis de la úlcera de estrés debe suspenderse una vez que los pacientes reciben alimentación enteral, a menos que también estén recibiendo esteroides.

### **SEPSIS EN TORNO A LA CIRUGÍA INTRAABDOMINAL**

La conferencia de consenso de 2001 estableció que lo más importante en la sepsis es el diagnóstico precoz en las etapas iniciales de la respuesta inflamatoria a la infección, cuantificando su severidad; por lo que es prioritario identificar los síntomas y signos que sugieran la sospecha de sepsis.

Un campo relevante dentro del área quirúrgica y muchas veces olvidado por el cirujano son las complicaciones infecciosas que surgen después de la intervención quirúrgica.



Existen una serie de infecciones postoperatorias a distancia del campo quirúrgico que constituyen una parte importante de la infección nosocomial postoperatoria. Clásicamente, el diagnóstico y tratamiento de las infecciones a distancia que ocurren en un hospital general lo realizan los servicios de medicina interna, siguiendo los preceptos consensuados por los comités de infecciones de cada hospital. Esta política aligera la carga asistencial de unos servicios quirúrgicos muy ocupados en disminuir las listas de espera y en atender los pacientes graves que entran por la puerta de urgencias. Sin embargo, este sistema tiene ciertos inconvenientes. En primer lugar se produce una fragmentación del acto asistencial, en donde el paciente deja de ser la base sobre la cual se sustenta el proceso. Y en segundo lugar, los cirujanos en formación pierden la perspectiva de que el acto quirúrgico se engloba dentro del proceso de curación y mejoría de la salud del paciente.

Es preciso, pues, que los cirujanos diseminemos entre el personal implicado en la atención del paciente quirúrgico la importancia del tratamiento y prevención de las infecciones a distancia.

Sin duda, esta lucha “a contracorriente” debe incluir al cirujano en formación, quien preocupado por mejorar su currículum quirúrgico, pierde la oportunidad de comprobar que, en ocasiones, el éxito de la cirugía se basa en los pequeños detalles. La prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento de las infecciones urinarias nosocomiales, de las bacteriemias con las vías venosas centrales y la infección respiratoria postoperatoria, mejorarán sin duda el pronóstico de los pacientes quirúrgicos.

Unas de las causas más frecuentes de infección postoperatoria en el sitio quirúrgico son la peritonitis bacteriana secundaria y los abscesos intraabdominales; sin olvidar la infección de la herida quirúrgica, siendo una de las principales infecciones del postoperatorio temprano.

#### **Peritonitis bacteriana secundaria**

“Peritonitis” es un término genérico que describe la respuesta inflamatoria del mesotelio peritoneal ante estímulos químicos, físicos o microbiológicos.

Desde el punto de vista práctico las infecciones intraabdominales (IIA) pueden dividirse en dos categorías generales:

- Las IIA leves o moderadas, que cursan sin perforación y no sobrepasan el límite anatómico de las vísceras donde se originan. Suelen presentar inflamación, e incluso pequeñas lesiones gangrenosas (colecistitis aguda, apendicitis aguda, perforación intestinal o cólica por trauma abdominal penetrante de menos de 12 horas de evolución).
- En las IIA graves, la infección tiene extensión en contigüidad, en forma de peritonitis o absceso, que se produce por perforación macro o microscópica (apendicitis perforada, diverticulitis perforada, perforación intestinal o cólica de más de 12 horas de evolución).

La gravedad y el pronóstico dependen del origen anatómico de la infección, ya que se asocia en cantidad y calidad al volumen del inóculo y al tipo de flora, desde el tracto gastrointestinal alto (concentraciones de bacterias  $10^8$ - $10^{11}$  ufc/mL) hasta el colorrectal (concentraciones de bacterias  $10^8$ - $10^{11}$  ufc/mL). También la morbimortalidad está asociada al impacto sistémico (shock, disfunción orgánica) de la reserva funcional del paciente (inmunosupresión, enfermedades crónicas), del tiempo de evolución, del retraso en instaurar el tratamiento definitivo y del tipo de flora intestinal (comunitaria, nosocomial).

La barrera mucosa intestinal funciona como una frontera física que contiene la flora autóctona confinada dentro del tracto digestivo, e impide su entrada en la cavidad peritoneal estéril. El contacto entre células inmunocompetentes, y un flujo masivo de bacterias o de sus derivados moleculares, pueden desencadenar varios modelos de respuesta, dependiendo del tipo de microorganismo, ya sea en forma de peritonitis (exudación libre de neutrófilos), de abscesos abdominales (agregación de fibrina) o de granulomas peritoneales (aglomeración matricial de macrófagos).

En el escenario más común de una perforación intestinal, el organismo se defiende de la invasión bacteriana, desencadenando una secuencia temporal de mecanismos de defensa. En los primeros minutos se activa un sistema de eliminación de bacterias y aclaramiento mecánico, vía succión linfática, a través del mesotelio fenestrado

subdiafragmático, que puede bombear hacia el torrente vascular en las primeras dos horas hasta el 60% de el inóculo bacteriano. Seguidamente (2-4 horas del inicio), sobreviene el aumento de la permeabilidad de la barrera mesotelial, produciendo un aflujo (exudación) de neutrófilos, capacitados para fagocitar hasta el 30% de las bacterias.

Debido al tamaño de la superficie peritoneal, el secuestro intraperitoneal de líquido rico en proteínas (tercer espacio) puede ser equivalente al producido por una quemadura del 50% de la superficie corporal.

La concentración y la variedad de bacterias de la flora endógena intestinal aumentan progresivamente a medida que descendemos por el tracto digestivo. En el estómago y en el intestino delgado proximal existe flora oral deglutida (*Streptococcus*, *Lactobacillus* y *Candida*), que se multiplican cuando el pH gástrico aumenta (cáncer gástrico, anemia perniciosa, hemorragia digestiva gástrica) o existe obstrucción distal (estenosis pilórica).

El ileon presenta una microflora de transición entre el intestino delgado y el colon, con flora mixta (aerobios y anaerobios) de  $10^3$ - $10^8$  ufc/mL, mientras que en el intestino grueso (colon-sigma-recto) se alcanzan concentraciones de  $10^8$  bacterias coliformes gramnegativas y  $10^{11}$  anaerobias por gramo de heces o mililitro de aspirado intestinal. Más del 60% de la materia fecal seca son bacterias, con una relación anaerobios/aerobios superior a 1.000.

Aunque más de 600 especies ya han sido caracterizadas en la flora intestinal humana, y el número final todavía por descubrir pueda ser el doble o el triple, en la práctica el promedio de bacterias aisladas en un laboratorio cualificado de microbiología puede ser de 6 especies (cuatro anaerobias y dos aerobias).

Los microorganismos más frecuentes causantes de infección se recogen en la siguiente tabla (Tabla 3):

	<b>ABDOMEN</b>
--	----------------

Patógenos <i>extrahospitalarios</i> principales	Escherichia coli Bacteroides fragilis
Tratamiento antibiótico empírico	Imipenem-cilastina o meropenem o piperacilina-tazobactam ±aminoglucósido
Microorganismos <i>nosocomiales o comensales</i> principales	Bacilos aerobios gramnegativos Anaerobios Candida spp
Tratamiento antibiótico empírico	Imipenem-cilastina o meropenem±aminoglucósido (considerar anfotericina B)

El diagnóstico puede realizarse con pruebas simples, como datos recogidos en la historia clínica (fiebre), en la exploración física (dolor y defensa abdominal localizado y signo de Blumberg positivo), en el perfil hematológico (leucocitosis con desviación izquierda mayor del 80%) y en la ecografía abdominal (descarta la presencia de líquido libre intraabdominal o de abscesos).

La radiografía simple de abdomen o de tórax puede mostrar la presencia de neumoperitoneo, y la TC suele ayudar a detectar la inflamación o la infección en el foco

primario (vesícula, apéndice, intestino, colon, anastomosis) y a veces masas abdominales de origen diverso (isquemia intestinal, segmentaria, necrosis tumoral, hematomas, seromas infectados, enfermedad inflamatoria intestinal), asociadas a líquido libre peritoneal, abscesos intraperitoneales y retroperitoneales, multiloculados o uniloculares, con o sin comunicación fistulosa con el tubo digestivo.

Si la causa más probable de sepsis es por un enterococo resistente a vancomicina debe incluirse el linezolid.

Ocasionalmente, pueden existir discrepancias entre la sospecha clínica de infección y las pruebas de imagen no concluyentes. En los pacientes que presentan dos o más de las siguientes circunstancias (hemocultivo positivo polimicrobiano o por bacterias gramnegativas, postoperatorio de cirugía intestinal reciente, disfunción multiorgánica súbita y foco de infección extraabdominal descartado), se podría utilizar el lavado peritoneal diagnóstico y la laparotomía o laparoscopia exploradora.

Además del tratamiento estandarizado en la sepsis (fluidoterapia, antibioterapia, inotrópicos), algunas veces es necesario realizar un tratamiento quirúrgico para la resolución del cuadro infeccioso. En general, el tratamiento quirúrgico tiene dos prioridades principales:

- El control de la fuente de contaminación (endógena o exógena).
- La limpieza mecánica de la cavidad peritoneal, con el fin de disminuir el inóculo residual, que se realiza con lavado y aspiración de grandes volúmenes de suero salino en el abdomen.

Clásicamente, la estrategia quirúrgica buscaba afrontar dos objetivos simultáneos:

- El control inmediato de la fuente de peritonitis bacteriana secundaria (perforación o dehiscencia de víscera hueca, ruptura de un absceso en víscera maciza).
- Corregir la enfermedad subyacente (cáncer, obstrucción o volvulación, isquemia, infección), con cirugía en un solo tiempo (resección y anastomosis, con o sin lavado intestinal intraoperatorio) o con cirugía en dos tiempos (operación de Hartmann).

En la actualidad con el desarrollo de la técnica mínimamente invasiva (laparoscopia y drenaje percutáneo) se cumplen ambos objetivos y estas técnicas cada vez están más estandarizadas y son ampliamente utilizadas.

### Abscesos intraabdominales (AIA)

La frecuencia de los abscesos intraabdominales posteriores a una cirugía electiva o urgente puede alcanzar entre el 1,5 y el 25%, dependiendo de la técnica y la localización

anat6mica (esofagog6strica, biliopancre6tica, colorrectal), siendo su ubicaci6n m6s frecuente la intraabdominal (58%), seguida de la p6lvica (31%) y de la retroperitoneal (3%). La causa subyacente puede ser: una dehiscencia anastom6tica, una perforaci6n visceral compartimentalizada, infecci6n residual persistente y reinfecci6n de colecciones previamente est6riles.

Gracias al diagn6stico precoz (TC y ecografía) y al desarrollo de t6cnicas de drenaje percut6neo por radiología intervencionista, la mortalidad ha disminuido sustancialmente. El cuadro clínico m6s frecuente presenta escaso dolor abdominal y, a veces una masa abdominal palpable, fiebre y leucocitosis, La TC establece un diagn6stico topogr6fico del AIA (c6psula con realce en fase arterial). La gammagrafía puede ser una alternativa para el diagn6stico de AIA, ocultos o dudosos en pacientes con foco cr6nico y TC ecografía negativa.

El drenaje percut6neo es el tratamiento de elecci6n en abscesos de m6s de 5 cm, de paredes bien definidas, sin comunicaci6n con el tubo digestivo ni necrosis subyacente. En abscesos pequeños de menos de 3cm de localizaci6n p6lvica baja, retrog6stricos y peripancre6ticos, la puncci6n-aspiraci6n guiada por TC o la ecografía endoluminal (transrectal, ecoendoscopia), pueden ayudar al diagn6stico y disminuir el efecto de in6culo, con una eficacia del 80%. El drenaje percut6neo puede utilizarse como paso intermedio antes del tratamiento definitivo quir6rgico en los abscesos por dehiscencias o perforaciones.

La eficacia del drenaje percut6neo en la dehiscencia colorrectal es del 70% y en presencia de una enfermedad inflamatoria intestinal es del 60%. Los indicadores de fracaso potencial del drenaje son: presencia de fístula intestinal, tabicamiento y multiloculaci6n, hematoma re infectado, contenido de alta densidad o fecaloideo y localizaci6n interasas.

### ✚ **Infecci6n de la herida quir6rgica**

Consideramos herida operatoria infectada aquella que presenta una secreci6n purulenta y decimos que una herida est6 infectada cuando supura; pero este concepto hay que ampliarlo a aquellas heridas que presentan inflamaci6n y secreci6n serosa (seromas) en

las cuales el microbiólogo aísla bacterias. La infección de la herida quirúrgica puede ser superficial o profunda. Se considera que una infección de la herida incisional es superficial cuando los planos anatómicos afectados por la infección son la piel y el tejido celular subcutáneo; y profunda cuando están afectadas la piel, el tejido celular subcutáneo, la fascia y el músculo.

Los factores predisponentes para el desarrollo de una infección de la herida quirúrgica dependen del paciente (huésped susceptible), de la realización de la incisión y de la presencia de bacterias en el momento de hacerla. Los patógenos implicados en la mayoría de las infecciones de la herida quirúrgica proceden de la flora endógena del paciente, localizada en la piel, las membranas mucosas o las vísceras huecas altamente colonizadas, como el intestino.

Habitualmente, el *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* (o estafilococos coagulasa negativos) están implicados en las infecciones superficiales (más del 50% de los casos), mientras que los bacilos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp.), *Enterococcus* spp. y los anaerobios (*Bacteroides* del grupo fragilis) lo están en las infecciones profundas. Los hongos, como *Candida* spp., raramente causan infección de la herida quirúrgica.

Además de los microorganismos mencionados, en determinadas circunstancias hay que tener en cuenta la flora exógena particular de cada hospital, sobre todo los cocos grampositivos (incluido *S. aureus* resistente a la meticilina [SARM]), que puede ser transmitida por el personal sanitario o por los instrumentos y materiales empleados durante la intervención.

Desde hace ya varios años se acepta habitualmente la clasificación establecida por el Colegio Americano de Cirujanos, que distingue cuatro grandes grupos de cirugía en función del grado de contaminación:

- *Cirugía limpia*: la incisión no atraviesa un tejido inflamado ni penetra en una víscera normalmente colonizada por bacterias (aparato respiratorio, digestivo o genitourinario), no se rompe la asepsia quirúrgica (técnica estéril). Los patógenos implicados suelen ser contaminantes de la piel, aunque también pueden ser transmitidos por el ambiente o el equipo quirúrgico. Son ejemplos de

este tipo de cirugía, la tiroidectomía, la paratiroidectomía, la mastectomía y la esplenectomía no traumática.

- *Cirugía potencialmente contaminada:* la intervención se practica en cavidades contaminadas sin infección (aparato respiratorio, digestivo o genitourinario), pero con poca violación de la técnica estéril; puede ser o no cirugía electiva. Los patógenos contaminantes son bacterias endógenas del propio paciente (generalmente enterobacterias o anaerobios). Ejemplos válidos son la apendicitis flemonosa, la colecistectomía laparoscópica con apertura de la vesícula biliar o la coledocolitiasis sin ictericia.
- *Cirugía contaminada:* La cirugía se hace en un medio fuertemente contaminado, áreas con inflamación aguda, o cuando al abrir una víscera (intestino) se derrama su contenido por el campo operatorio. En ella se incluyen, heridas traumáticas de menos de 12 horas, apendicitis gangrenosa, colecistitis aguda, coledocolitiasis con ictericia, esplenectomía traumática y cirugía colorrectal realizada sin profilaxis antibiótica en la que hay vertido del contenido intestinal a la cavidad abdominal.
- *Cirugía sucia:* Se realiza en contacto con material séptico o purulento. Se incluyen las heridas traumáticas de más de 12 horas de evolución, perforación del tubo digestivo y de la vesícula biliar, peritonitis aguda y abscesos de cualquier localización.

La prevención de la infección de la herida quirúrgica comienza en el mismo quirófano, con el rasurado y la desinfección de la piel con una solución antiséptica (clorhexidina o povidona yodada). El cirujano debe lavarse cuidadosamente las manos y los antebrazos con jabón (povidona yodada al 4% o gluconato de clorhexidina al 4%) o con una solución alcohólica que contenga propanol o etilsulfato de metronidazol, y además se deben utilizar paños estériles. Todo el personal de quirófano debe llevar gorro, mascarilla, guantes, bata y calzas.



La técnica quirúrgica debe ser minuciosa: hemostasia cuidadosa y eliminación de tejidos desvitalizados, no dejar espacios muertos, irrigación continua con solución salina fisiológica, material de sutura monofilamento no absorbible (no cerrar la fascia con seda trenzada), evitar sistemas de drenaje, sobre todo drenajes pasivos tipo Penrose, y cierre de la incisión sin tensión. La aplicación estricta de estas medidas disminuye la aparición de infección de la herida quirúrgica, pero no la evita; de ahí el papel de la quimioprofilaxis con antibióticos. Quizás el factor más importante para prevenir la infección de la herida quirúrgica es el tiempo entre la administración del antibiótico y el comienzo de la intervención. El antibiótico debe administrarse durante los 60 minutos previos a la incisión (preferiblemente durante la inducción anestésica) y retirarlo dentro de las 24 horas siguientes a la intervención; una administración más prolongada no ha demostrado ningún beneficio para prevenir la infección de la herida quirúrgica y puede favorecer el desarrollo de resistencias antimicrobianas, además de generar un importante gasto sanitario.

La peritonitis bacteriana secundaria, los abscesos (intaabdominales, intrapélvicos) y las infecciones de la herida quirúrgica son las causas más frecuentes de sepsis en nuestra especialidad quirúrgica. Debemos de tenerlas en cuenta ante todo enfermo que se ha sometido a una intervención quirúrgica, de forma electiva o urgente, en el postoperatorio precoz y tardío.

## **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 tras una cirugía intraabdominal.

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.

## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial a la Dra. Beatriz de Andrés Asenjo, al Dr .J.M Eiros Bouza y al Dr. Rabadán Jiménez, por la orientación, el seguimiento y la supervisión continúa de la misma, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido a lo largo de estos meses.

Quisiera hacer extensiva mi gratitud a los profesores que han impartido este máster. Por su generosidad, comprensión y paciencia.

También quiero dar las gracias a la Dra. Bedate Núñez por las sugerencias recibidas, por el ánimo infundido y mis malos momentos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Munford R, Suffredini Anthony. Sepsis, sepsis grave y shock séptico. Mandell de enfermedades infecciosas. *Elsevier*. Ed 7ª 2011;70:990-1010.
2. 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. *Elsevier*. Ed 18, 2009, 4:45-67.
3. P. Parrilla Paricio, J.I.Landa García. Respuesta biológica a la infección. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM). Manual de la Asociación española de cirujanos. *Panamericana* . Ed 2, 2010, 11:151-57.
4. P. Parrilla Paricio, J.I.Landa García. Peritonitis y abscesos intraabdominales. Manual de la Asociación española de cirujanos. *Panamericana* . Ed 2, 2010, 13:173-79.
5. P. Parrilla Paricio, J.I.Landa García. Infección de la herida quirúrgica. Manual de la Asociación española de cirujanos. *Panamericana* . Ed 2, 2010, 14:181-86.
4. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committe. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
5. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.

6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;**348**:1546-54.
7. Rangel-Frausto Ms, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995; **273**:117-23.
8. Davies A, Green C, Hutton J, Chinn C. Severe sepsis: a European estimate of the burden of disease in UCI. *Intensive Care Med.* 2001;**27**:581A.
9. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in UCI patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002;**28**:108-21.
10. Salvo I, de Cian W, Musicco M, et al. The Italian SEPSIS study: Preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 1995;**21**:S244-9.
11. Iñigo J, Sendra JM, Díaz R, et al. Epidemiology and costs of severe sepsis in Madrid. A hospital discharge study. *Med intensive* 2006;**30**:197-203.
12. V. Miguel-Bayarri, E.B. Casanoves-Laparra, L. Pallás-Beneyto, S. Sancho-Chinesta, et al. *Med Intensiva.* 2012.doi:10.1016/j.medin.2012.01.014.
13. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004;**30**:589-96.
14. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, for the EPISEPSIS study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004;**30**:580-8.
15. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of the severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med.* 2003;**31**:2332-8.
16. Ertel W, Faist E, Nestle C, et al. Kinetics of interleukin-2 and interleukin-6 synthesis following major mechanical trauma. *J Surg Res.* 1990; **48**:622-628.
17. Opal SM, Jhung JW, Keith JC Jr, et al. Orally administered recombinant human interleukin-11 is protective in experimental neutropenic sepsis. 2003;**187**:70-76.