



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1^o Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Artículo especial

Sepsis severa: mortalidad y evidencia

Dr. Sebastián Reynoso (*)

La muerte es un evento muy frecuente en pacientes sépticos. Alrededor de un 30 % de los pacientes con sepsis severa fallecerán. Este porcentaje se eleva a un 50-70% si se desarrolla shock séptico.

Por este motivo a partir del año 2002 se ha iniciado una campaña denominada Surviving Sepsis Campaign, que tiene como objetivo principal generar guías de tratamiento de la sepsis severa tendientes a lograr una disminución en la mortalidad por sepsis de un 25% para el año 2009.

También es cierto, que sólo desde hace pocos años ha comenzado a publicarse grandes trabajos, metodológicamente bien diseñados, relacionados con distintas estrategias en el manejo de la sepsis y que han demostrado un impacto positivo sobre mortalidad.

El objetivo de este artículo es mencionar y desarrollar brevemente aquellas intervenciones que han demostrado disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis severa y shock séptico.

Reanimación inicial:

En el año 2001 se publicó el Early-Goal Directed Therapy, un protocolo de reanimación para aplicar desde el momento de la admisión del paciente séptico en sala de guardia. Éste se debe completar en las primeras 6 horas desde el ingreso y está al alcance de cualquier institución de

mediana complejidad.

Básicamente consiste en iniciar la reanimación con al menos 20 ml/kg de cristaloides (o su equivalente en coloides) hasta lograr presión venosa central (PVC) de 8-12 mmHg y una presión arterial media (PAM) mayor a 65 mmHg. Si la hipotensión no responde a administración de volumen se iniciará vasopresores (dopamina o noradrenalina). Una vez logrados los objetivos de PVC y PAM se debe determinar la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO₂) para lo cual es suficiente con una muestra obtenida de la vía central sin necesidad de tener colocado un catéter tipo Swanz-Ganz. Si la SvO₂ se encuentra por debajo del 70% la reanimación continúa con medidas para aumentar el transporte de oxígeno ya sea elevando el hematocrito hasta lograr un mínimo de un 30% y/o con el agregado de dobutamina para optimizar el volumen minuto cardíaco.

En definitiva los objetivos que se proponen lograr con el protocolo de reanimación mencionado son PVC 8-12 mmHg (o 12-15 mmHg en pacientes en asistencia ventilatoria mecánica), PAM mayor o igual a 65 mmHg, diuresis horaria mayor o igual a 0,5 ml/kg/hora y SvO₂ mayor o igual a 70 %.

Aplicar estas medidas y alcanzar dichos objetivos logró una reducción de un 16 % de mortalidad entre grupo tratamiento y grupo control, y constituye una recomendación grado B según las guías de manejo de sepsis severa publicadas en 2004.

Antibioticoterapia temprana y drenaje de foco infeccioso:

El Institute for Healthcare recomienda agregar, desde el ingreso, una determinación de lactato sérico, hemocultivos e iniciar la

**(*) Dr. Sebastián Reynoso**

- Médico especialista en Clínica Médica.
- Ex Jefe de Residentes Clínica Médica - Hospital Provincial del Centenario - Rosario.
- Médico de planta Terapia Intensiva Hospital Zonal de Trelew (Chubut)

e-mail: sereynoso@yahoo.com

administración de antibióticos de amplio espectro dentro de las 3 horas desde el ingreso en sala de urgencias o no demorar más de 1 hora desde el ingreso a UTI. También se menciona como prioritario la eliminación inmediata del posible foco infeccioso cuando esto sea posible (por ejemplo: drenaje de abscesos, retiro de vías, etc.).

Drotrecogin alfa:

A pesar de lo mucho que aún desconocemos acerca de los mecanismos patogénicos que están involucrados en el desarrollo de sepsis y disfunción multiorgánica se considera que la liberación de citocinas proinflamatorias algunas de ellas con capacidad antifibrinolítica podrían relacionarse con fenómenos trombóticos en la microvasculatura y llevar a la falla multiorgánica. La proteína C activada endógena tiene propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas. Estas propiedades fueron evaluadas clínicamente en el año 2003 en el estudio PROWESS. En este trial quedó demostrada la utilidad de la administración temprana de Drotrecogin alfa en pacientes con sepsis severa y alto riesgo de muerte definidos como aquellos con score Apache mayor a 25 y disfunción de al menos 2 órganos. Esta droga debe administrarse dentro de las primeras 24 horas del reconocimiento del diagnóstico de sepsis y alto riesgo de muerte y se administra a dosis de 24 mcg/kg/hora por 96 hrs. El costo es prohibitivo en nuestro país. La mortalidad a los 28 días fue un 6% menor entre grupo tratamiento versus grupo control. La administración de esta droga en los pacientes que reúnen los criterios se considera una recomendación tipo B.

El estudio ADDRESS publicado en el año 2005 demostró que esta droga no tiene utilidad en pacientes con sepsis severa y bajo riesgo de muerte, definidos como aquellos con Apache menor a 25 y disfunción orgánica simple. La principal complicación asociada a esta droga es el sangrado.

Corticoides:

Hace algunos años se había propuesto utilizar las propiedades antiinflamatorias de los corticoesteroides para contrarrestar la cascada proinflamatoria que se desencadena durante la sepsis. Los ensayos con altas dosis de esteroides en sepsis no demostraron ningún beneficio sobre mortalidad e incluso aumentaron la incidencia de infección. Estudios más recientes han demostrado que en muchos pacientes con sepsis severa y

shock séptico se produce una insuficiencia suprarrenal relativa. Esto significa que los niveles de cortisol plasmático basal si bien se encuentran dentro de valores normales son insuficientes para la situación de estrés que significa el estado séptico. Esta insuficiencia suprarrenal relativa se pone en evidencia a través de un test de estimulación con 250 microgramos de ACTH y evaluando la respuesta de cortisol plasmático a los 30-60 minutos. Un incremento del cortisol >9 microgramos/dl se consideran respondedores y no se beneficiarían de las dosis supletorias de esteroides. En los no respondedores que cursan shock séptico se recomiendan administrar hidrocortisona en dosis de 200-300 mg/día en 3 o 4 dosis o bien en infusión continua durante 7 días. Si bien en el ensayo original se utilizó asociado a fludrocortisona (50 microgramos/día), muchos autores sugieren que la hidrocortisona podría utilizarse sola dado su actividad mineralocorticoidea intrínseca.

Debido al escaso número de pacientes evaluados en los estudios hasta ahora realizados con corticoides en shock séptico y algunas críticas en relación a la interpretación de los resultados se esperan los resultados del estudio CORTICUS diseñado para determinar más específicamente el impacto de la hidrocortisona sobre la mortalidad en pacientes sépticos con insuficiencia suprarrenal relativa, como así también determinar el modo más práctico y efectivo para diagnosticarla.

En definitiva la administración de hidrocortisona en las dosis mencionadas en pacientes con shock séptico que presentan insuficiencia suprarrenal relativa constituye una medida que ha demostrado una reducción de la mortalidad en un 10 % a los 28 días y constituye una recomendación clase C.

Ventilación en injuria pulmonar aguda y síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto:

La injuria pulmonar aguda y el síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto son eventos relativamente frecuentes en pacientes sépticos. Se ha demostrado que cuando a estos pacientes se los ventila con bajos volúmenes pulmonares (volumen corriente menor o igual a 6 ml/kg) con el objetivo que sus presiones meseta no sobrepasen los 30 cm de agua, se logra una reducción en mortalidad de hasta un 8,8 %. La aplicación de esta modalidad ventilatoria en pacientes con sepsis severa y shock séptico con injuria pulmonar aguda constituye una recomendación grado B.

Hiperglicemia e insulinoresistencia:

La hiperglicemia y la insulinoresistencia son alteraciones casi universales en pacientes sépticos. Si bien algunos expertos sugieren que el tratamiento con insulinoterapia intensificada mejoraría los resultados en pacientes críticos, la evidencia actual no avala esta práctica como para aplicarla en forma generalizada. La insulinoterapia intensiva con el objetivo de mantener valores de glicemia entre 80-110 mg/dl ha demostrado disminuir la mortalidad en pacientes críticos posquirúrgicos (principalmente de cirugía cardíaca), pero su aplicación en pacientes internados en UTI por cuestiones médicas no ha logrado reproducir los mismos resultados. Por tal motivo se deberían esperar resultados de nuevos estudios que evalúen específicamente esta intervención para definir esta cuestión.

(El Comité Editorial recomienda la lectura del artículo especial Hiperglicemia en pacientes críticos: en la sección Artículos especiales de <http://www.clinica-unr.org>)

Selenio y estrés oxidativo:

Estudios experimentales en sepsis y shock séptico han demostrado que el estrés oxidativo y la liberación de moléculas de oxígeno reactivo tendrían algún rol en el desarrollo de la falla multiorgánica que se observa en estos pacientes. Estudios preliminares informaban que la administración de selenio podría tener algún efecto beneficioso sobre estos mecanismos oxidativos.

Recientemente fue publicado el primer estudio multicéntrico randomizado placebo-controlado que evalúa los efectos de la suplementación con altas dosis de selenio de sodio en pacientes con sepsis severa y shock séptico. Si bien los resultados obtenidos en este estudio en términos de mortalidad parecen alentadores, deberá esperarse otros trials con mayor número de pacientes que confirmen estos datos antes de generalizar su uso.

Conclusiones:

Hasta no hace mucho tiempo lo poco o mucho que teníamos por hacer en pacientes con sepsis severa consistía en medidas de soporte implementadas según el mejor saber y entender del médico. Es decir un manejo casi exclusivamente artesanal y con escaso sustento científico.

Hoy contamos con estrategias que específicamente demostraron un impacto positivo

en los pacientes con sepsis severa y shock séptico. Se preconiza aplicar todas estas medidas en forma conjunta y adecuadamente protocolizada a fin de obtener los mayores beneficios en términos de mortalidad.

Autor:

Dr. Sebastián Reynoso

Hospital Zonal de Trelew, Chubut, Argentina

Correspondencia a: sereynoso@yahoo.com

El autor no declara conflicto de intereses.

Fecha de recepción: 24/01/2007

Fecha de aceptación: 30/01/2007

Publicado *on line*: Junio de 2007

Bibliografía

1. Russell James. Management of sepsis. N Engl J Med 2006; 355:1699-1713.
2. PROWESS Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001;344:699-709.
3. Dellinger P. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004; 32:858-873.
4. ADDRESS Study Group. Drotrecogin alfa for adults with severe sepsis and low risk of death. N Engl J Med 2005; 353:1332-1341.
5. Rivers E et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345:1368-1377.
6. Patel et al. New treatment strategies for severe sepsis and septic shock. Curr Op in Crit Care 2003; 9:390-396.
7. Bernard GR et al. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial. Phase 3b, Multicenter study of drotrecogin alfa in severe sepsis (ENHANCE US). Chest 2004;125:2206-2216.
8. Ananье et al. Septic Shock. Lancet 2005; 365:63-76.
9. Minecci et al. Meta- Analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. Annals of Internal Medicine 2004; 141:47-72.
10. Nguyen et al. Severe sepsis and septic shock: Review of the literature and Emergency Department management guidelines. Annals of Emergency Medicine 2006; 48:29-54.
11. Gullo et al. Management of severe sepsis and septic shock: challenges and recommendations. Crit Care Clin 2006; 22:489-501.
12. Hurtado et al. The role of bundles in sepsis care. Crit Care Clin 2006; 22:521-529.
13. Van der Berghe et al. Intensive insulin Therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006; 354:449-461.
14. Van der Berghe et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345:1359-1367.
15. Angstwurm M et al. Selenium in Intensive Care: Results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis and septic shock. Crit Care Med 2007; 35:118-126.