

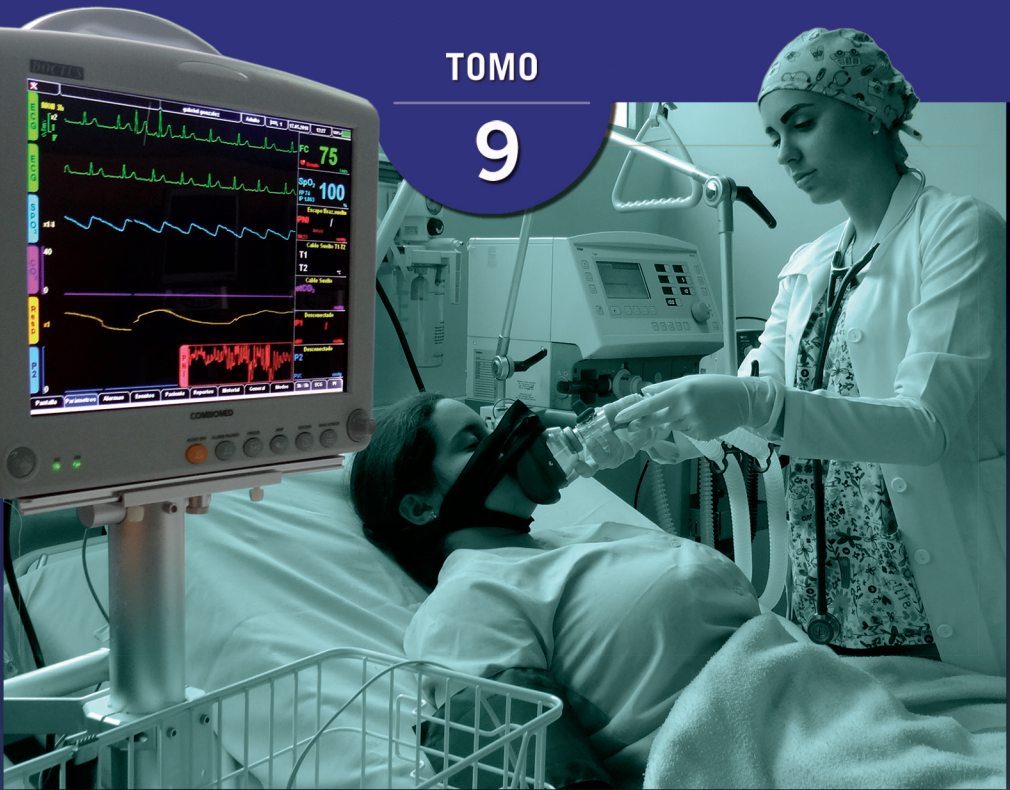
Tercera edición

Caballero • Domínguez • Pardo • Abdo

# TERAPIA INTENSIVA

TOMO

9



Urgencias sépticas

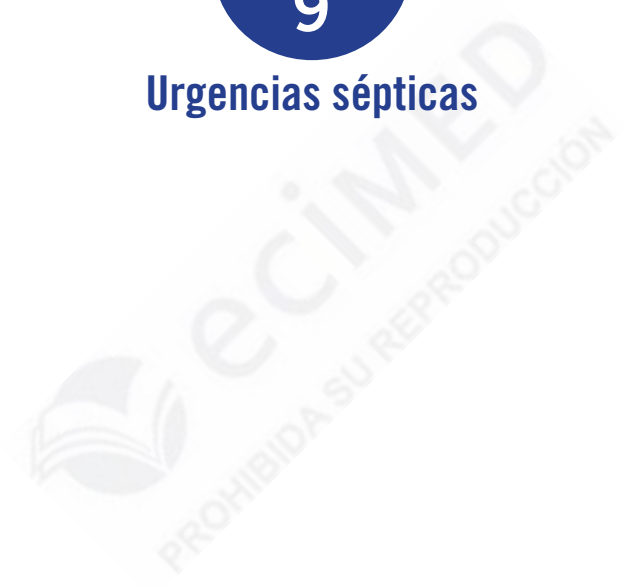
Editorial Ciencias Médicas

# TERAPIA INTENSIVA

TOMO

9

Urgencias sépticas



Tercera edición

Caballero • Domínguez • Pardo • Abdo

# TERAPIA INTENSIVA

TOMO

9



Urgencias sépticas

 **ecimed**  
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

La Habana, 2020

## Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Terapia intensiva. Urgencias sépticas/ Armando Caballero López... [et al.]. T. 9;  
3ª. ed. — La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2020.  
13 t.: il., tab. — (Ciencias Médicas. Serie Medicina Intensiva y Emergencias)

-

-

Cuidados Críticos, Sepsis, Fiebre, Síndromes Compartimentales, Infecciones Intraabdominales, Neumonía, Neumonía Asociada al Ventilador, Endocarditis, Peritonitis, Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, Choque Séptico, Insuficiencia Multiorgánica, Enfermedades Mitocondriales/fisiopatología, Microvasos/fisiopatología, Antiinfecciosos/normas, Programas de Optimización del Uso de los Antimicrobianos, Candidiasis Invasiva/tratamiento farmacológico, Infecciones de los Tejidos Blandos, Prevención Secundaria/normas

WX 218

Revisión técnica: Dr. C. Armando Caballero López y Dr. C. José Ramón Ruiz Hernández  
Edición: Dra. Nancy Cheping Sánchez  
Diseño y emplane: D.I. Meylín Sisniega Lorigados  
Ilustraciones: Marcos Rubén Ramos Mesa

Primera edición, 1989

Segunda edición, 2006-2009

© Armando Caballero López, Mario Antonio Domínguez Perera,  
Armando Bárbaro Pardo Núñez y Anselmo Antonio Abdo Cuza, 2020  
© Sobre la presente edición:  
Editorial Ciencias Médicas, 2020

ISBN 978-959-313-606-8 Obra completa

ISBN 978-959-313-844-4 (PDF)

ISBN 978-959-313-826-0 (Epub)

Editorial Ciencias Médicas

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas

Calle 23 No. 654 entre D y E, El Vedado, La Habana

CP 10400, Cuba

Teléfono: +53 7 836 1893

Correo electrónico: [ecimed@infomed.sld.cu](mailto:ecimed@infomed.sld.cu)

Sito web: [www.ecimed.sld.cu](http://www.ecimed.sld.cu)



## AUTORES PRINCIPALES

### **Armando Caballero López**

Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación, y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Titular. Asistente Extranjero en Reanimación Médica en hospitales de París, Francia. Miembro Titular y de Honor de las sociedades cubanas de Anestesiología y Reanimación y de Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

### **Mario Antonio Domínguez Perera**

Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Investigador Agregado. Profesor Auxiliar. Miembro del Consorcio Latinoamericano de Injuria Cerebral. Miembro Titular de las sociedades cubanas de Medicina Intensiva y Emergencias y de Medicina Interna. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

### **Armando Bárbaro Pardo Núñez**

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna y de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Titular. Miembro Titular y de Honor de la Sociedad Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

### **Anselmo Antonio Abdo Cuza**

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Titular. Vicepresidente de la Sociedad Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias. Miembro Titular de la Academia de Ciencias de Cuba. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

## COAUTORES

**José Ramón Ruiz Hernández.** Doctor en Ciencias de la Salud. Especialista de II Grado en Administración de Salud. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**José Luis Rodríguez Monteagudo.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Radiología. Profesor Auxiliar. Clínica Central Cira García, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba

**Armando David Caballero Font.** Máster en Infectología. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Wilder Reinoso Fernández.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Ramiro Ramos Ramírez.** Máster en Educación Médica. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Hospital Docente Asistencial Celestino Hernández Robau, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Jesús Arturo Satorre Ygualada.** Máster en Cardiología. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.


**Alexis Morales Valderas.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Eduardo Fernández Ruiz.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Marcos Castro Alos.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Pedro Padilla Frías.** Máster en Endocrinología. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Carlos Herrera Cartaya.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid, which is slightly faded and serves as a decorative element.

**José Luis Aparicio Suárez.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Hematología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Alexis Corrales Gutiérrez.** Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Obstetricia y Ginecología. Profesor Titular. Hospital Universitario Ginecoobstétrico Mariana Grajales, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Ana Luisa Alonso Mariño.** Doctora en Medicina. Máster en Urgencias Médicas, en Enfermedades Infecciosas y en Bioética. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Investigadora Agregada. Profesora Auxiliar. Hospital Docente Asistencial Celestino Hernández Robau, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Mario Orlando Hernández Cuba.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Hisyovi Cárdenas Suri.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Lilia María Ortega González.** Máster en Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Investigadora Auxiliar. Profesora Auxiliar. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Alfredo Espinosa Brito.** Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

**Amaury Chang Cruz.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Abdel Elicio Peña Quijada.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Yanet Silva Albear.** Licenciada en Psicología. Profesora Asistente. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

**Nora Lim Alonso.** Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Jorge Luis Pico Peña.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Alejandro Aréu Regateiro.** Máster en Bioética. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Tania María Fernández Hernández.** Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Pediatría. Especialista de II Grado Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Auxiliar. Hospital Pediátrico Provincial José Martí, Sancti Spíritus. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Cuba.

**Celestino Fusté Jiménez.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Reumatología. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Isabel Cristina Marimón Carrazana.** Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Radiología. Profesora Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Luis Sergio Quevedo Sotolongo.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Radiología. Profesor Auxiliar. Clínica Central Cira García, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Ricardo Arturo Arteaga Mora.** Doctor en Medicina. Intensivista. Hospital Manuel Espejo. Universidad Central del Ecuador. Quito. Ecuador.

**Jorge Alain Caballero Font.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**David Orlando León Pérez.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Wilfredo Hernández Pedroso.** Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Militar Central Luis Díaz Soto, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.


**Roberto Héctor Henry Knight.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Agostinho Neto, Guantánamo. Universidad de Ciencias Médicas de Guantánamo. Cuba.

**Víctor Navarrete Zuazo.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Auxiliar. Clínica Central Cira García, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Adrián Gómez Alemán.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Neumología. Profesor Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Mario Fernando Acosta Coba.** Doctor en Medicina. Intensivista. Hospital San Vicente de Paul de Ibarra. Ecuador.



The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid, which is slightly blurred and serves as a decorative element.

**Orellys Gómez González.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna, verticalizado en Cuidados Intensivos. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Volfredo Camacho Assef.** Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Titular. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

**Ernesto Martínez Orellana.** Ingeniero Mecánico. Experto en ventiladores mecánicos. Taller Provincial de Electromedicina de Villa Clara. Cuba.

**Iván Moyano Alfonso.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

**Zadis Navarro Rodríguez.** Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Asistente. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

**Antonio Esquinas Rodríguez.** Doctor en Medicina. Intensivista. Profesor Titular. Presidente de la Asociación Internacional de Ventilación Mecánica no Invasiva. Director de la Escuela de Ventilación Mecánica no Invasiva. Hospital General Universitario Morales Massaguer. Universidad de Murcia. España.

**Antolín Romero Suárez.** Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Fisiología Médica. Perfusionista. Profesor Titular. Hospital Pediátrico Universitario William Soler, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Juliette Suárez López.** Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesora Asistente. Cardiocentro del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Emi Hernández Fernández.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Osvaldo González Alfonso.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Auxiliar. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Nuria Rosa Iglesias Almanza.** Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Auxiliar. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

**Alejandro Úbeda Iglesias.** Doctor en Medicina. Especialista en Terapia Intensiva. Hospital Estepona. Málaga. España.

**Julio Guirola de la Parra.** Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Urgencias Médicas y en Educación Superior. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de

II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

**Vinko Tomicic Flores.** Doctor en Medicina. Profesor Universitario. Jefe Técnico de la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Indisa de Santiago de Chile. Universidad de Finis Terrae de Santiago de Chile. Chile.

**Mauro López Ortega.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Raimundo Carmona Puerta.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Asistente. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**José Turrent Figueras.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación y Especialista de II Grado de Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Clínica Central Cira García, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Carlos Angulo Elers.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

**Roberto Casola Crespo.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.


**Lázaro José Ramírez Lana.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.

**Francisco Luis Moreno Martínez.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Enrique García Salas.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Instructor. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

**José Carlos López Marín.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Cardiocentro de Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

**Roger Mirabal Rodríguez.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía Cardiovascular. Investigador Agregado. Profesor Auxiliar. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid. The grid is composed of vertical and horizontal lines, with the vertical lines being more prominent. The ECG line shows several distinct peaks and troughs, characteristic of a heart rhythm.

**Ebrey León Aliz.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología Profesor Instructor. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Aniceto Enrique León Moreno.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Consultante. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

**Antonio Castro Expósito.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Alberto Morales Salinas†.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología. Profesor Asistente. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Javier Sobrino Martínez.** Doctor en Medicina. Especialista del Servicio de Urgencias. Hospital Fundación l'Espirit Saint de Santa Coloma de Gramanet. Barcelona. España.

**Héctor del Cueto Espinosa†.** Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cirugía General y Cirugía Cardiovascular. Profesor Titular, Consultante y de Mérito. Cardiocentro de Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

**Israel Serra Machado.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.


**Iguer Fernando Aladro Miranda.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología. Instructor. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Rosendo Seferino Ybargollín Hernández.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Asistente. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Gustavo de Jesús Bermúdez Yera.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cirugía General y Especialista de II Grado en Cirugía Cardiovascular. Investigador Agregado. Profesor Asistente. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Jesús Pérez Nellar.** Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología. Profesor Titular de Neurología. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Walter Videtta.** Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva (UBA-SATI). Médico de Planta de la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos en el Hospital Nacional Alejandro Posadas de El Palomar, Buenos Aires. Profesor Universitario. Asesor del Comité de Neurointensivismo de la Sociedad Argentina de Terapia



Intensiva. Presidente del Consorcio Latinoamericano de Injuria Cerebral. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

**Gustavo Giovanni Domeniconi.** Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva (UBA-SATI). Profesor Universitario. Asesor del Comité de Neurointensivismo de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Argentina.

**César Marcelo Costilla.** Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva (UBA-SATI). Médico de Planta de la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos en el Hospital Nacional Alejandro Posadas de El Palomar, Buenos Aires. Miembro del Comité de Neurointensivismo de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Miembro del Consorcio Latinoamericano de Injuria Cerebral. Profesor Universitario. Coordinador de Unidad de Cuidados Intensivos del Sanatorio de la Trinidad Fleming de San Isidro. Buenos Aires. Argentina.

**Blanca Corina Pupo Bellini.** Doctora en Medicina. Neurointensivista. Profesora Agregada. Miembro del Grupo de Neurointensivismo del Consorcio Latinoamericano de Injuria Cerebral. Hospital de Clínicas de la Universidad de la Región de Montevideo, Uruguay. Universidad de Ciencias Médicas de Montevideo. Uruguay.

**Armando Cacciatori Castro.** Doctor en Ciencias. Instituto Nacional de Trasplante y Donación de Células, Tejidos y Órganos de Montevideo. Uruguay.

**Daniel Agustín Godoy.** Doctor en Ciencias. Especialista en Cuidados Neurointensivos de la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Sanatorio Pasteur de Catamarca, Argentina. Profesor Titular. Miembro del Grupo de Neuromonitoreo del Consorcio Latinoamericano de Injuria Cerebral. Universidad Nacional de Catamarca. Argentina.

**Daymara del Río Bazán.** Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Medicina Intensiva y Emergencias. Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.


**Marcos Luis García.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Neurología. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Miriam Batule Domínguez.** Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Neurología. Profesora Instructora. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Rafael Enrique Cruz Abascal.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Nefrología. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Juan Carlos Hernández San Blas.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

**Odalys Marrero Martínez.** Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid, set against a dark blue gradient background.

**Roberto Castellanos Gutiérrez.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Emilio Bustillo Solano.** Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Adjunto. Profesor Titular. Hospital Provincial Universitario Camilo Cienfuegos Gorriarán, Sancti Spíritus. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Cuba.

**Yenisey Quintero Méndez.** Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Asistente. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

**María Elena Rivas Alpízar.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigadora Agregada. Profesora Auxiliar. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

**Vivian de la Caridad Betancourt Rodríguez.** Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Endocrinología. Profesora Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Olga Lidia Alonso Mariño.** Doctora en Medicina. Máster en enfermedades Infecciosas y en Bioética. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Hematología. Investigadora Agregada. Profesora Auxiliar. Hospital Docente Asistencial Cestino Hernández Robau, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.


**Bárbaro Medina Rodríguez.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Hematología. Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Agnerys López Sacerio.** Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Hematología. Profesora Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Manuel Antonio Arce González.** Máster en Bioética y Psicología. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Hematología. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Berta Odalys Ferrera Morales.** Máster en Administración. Doctora en Medicina Veterinaria. Médica Veterinaria y Técnica de Distribución de Sangre y Derivados en el Banco de Sangre Provincial de Villa Clara. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Rolando Riera Santiesteban.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital General Docente Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.



**Carmen Bosch Costafreda.** Doctora en Medicina. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias en el Hospital General Docente Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba. Profesora Asistente e Investigadora Agregada. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

**Juan Antonio Suárez González.** Máster en Atención Integral a la Mujer. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Obstetricia y Ginecología. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Ginecoobstétrico Mariana Grajales, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Jorge Enrique Díaz Mayo†.** Doctor en Medicina. Especialista I Grado en Medicina Interna y de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente Enrique Cabrera Cossío, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Vicia Mercedes Sánchez Ávalos.** Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital General Docente Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

**Danilo Nápoles Méndez.** Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Obstetricia y Ginecología. Profesor Titular. Hospital General Docente Juan Bruno Zayas, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

**Juan Francisco Rocha Hernández.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.


**Manuel Maurilio Basulto Barroso.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna verticalizado en Medicina Intensiva. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Ascunce Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.

**Raúl Antonio Pérez Sarmiento.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna, verticalizado en Medicina Intensiva. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.

**Moisés Aramís Santos Peña.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

**Elías Guilarte García.** Máster en Virología. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de II Grado en Microbiología. Profesor Auxiliar. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Caridad Soler Morejón.** Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Investigadora Titular. Profesora Titular. Miembro del Consorcio Latinoamericano de Injurias Cerebrales. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid, which is slightly blurred and serves as a decorative element.

**José Francisco Martínez Delgado†.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Adriel Viera Paz.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital General Docente Héroes de Baire, Isla de la Juventud. Filial de Ciencias Médicas de la Isla de la Juventud. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Alexis Álvarez Plasencia.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital General Municipal Tomás Carrera Galiano, Trinidad, Sancti Spíritus. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Cuba.

**Alfredo Lázaro Marín Pérez.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Auxiliar. Profesor Titular en Universidad Técnica de Manabí. Ecuador.

**José Ramón Cartaya Irastorza.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Pediatría y Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Yamilet Segredo Molina.** Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Auxiliar. Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Julio César González Aguilera.** Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva. Profesor Titular. Hospital General Provincial Carlos Manuel de Céspedes, Bayamo, Granma. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Cuba.

**Richard Phillip Dellinger.** Doctor en Ciencias. Doctor en Medicina. Especializado en Enfermedades Pulmonares, Medicina Interna y Cuidados Intensivos. Profesor Titular de Medicina. Universidades de Cooper y Camden de Nueva Jersey. Estados Unidos.

**Pedro Ramón Nieto Prendes.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

**René Zamora Marín.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Berta Alejandrina González Muñoz.** Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Nefrología. Profesora Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Hilev Larrondo Muguercia.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Moisés Morejón García.** Máster en Enfermedades Infecciosas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar de Medicina Interna. Presidente de APUA Cuba. Hospital Docente Clínico Quirúrgico Comandante Manuel Fajardo, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Reynol Rubiera Jiménez.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Docente Clínico Quirúrgico Comandante Manuel Fajardo, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Gedy Leal Alpízar.** Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Instructora. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Humberto Guanche Garcel.** Máster en Epidemiología. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Epidemiología. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Provincial Joaquín Albarrán, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Rafael Suárez Domínguez.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

**Bárbara Haliberto Armenteros.** Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Cirugía General. Profesora Auxiliar. Hospital General Docente Vladimir Ilich Lenin, Holguín. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Cuba.


**Rodolfo Eliseo Morales Valdés.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Jorge Luiz da Rocha Paranhos.** Doctor en Medicina. Neurocirujano. Director de la Sección de Trauma de la Federación Latinoamericana de Neurocirugía (FLANC). Miembro del Consorcio Latinoamericano de Injurias Cerebrales. Intensivista Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de la Santa Casa de Sao Joao do Eei. Minas Gerais. Brasil.

**Francisco Urbay Ceballos.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Lázaro Sánchez Olazábal.** Máster en Ortopedia y Traumatología. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Asuncion Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.



The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid, which is slightly faded and serves as a decorative element.

**Pedro Manuel Bueno Rodríguez.** Máster en Ortopedia y Traumatología. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech, Camagüey. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Cuba.

**Haddel Garzón Cabrera.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Rolando Enrique Delis Fernández.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cirugía Maxilofacial. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Adrián Marcos Mellado Pérez.** Máster en Enfermedades Infecciosas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Gastroenterología. Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Yosvany Medina Garrido.** Máster en Enfermedades Infecciosas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**José Amadys Suárez Herrera.** Máster en Enfermedades Infecciosas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Gastroenterología. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Rey Cosme Rodríguez Vázquez.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Auxiliar y Consultante. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Francisco Cordié Muñoz.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Gustavo Alonso Pérez Zabala.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía General. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Leonel Fuentes Herrera.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna, verticalizado en Cuidados Intensivos. Profesor Asistente. Hospital Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Liván Santana Chil.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**David Wilfredo Suárez Prieto.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Instructor. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Francisco Gómez Peire.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Namibia Espinosa Nodarse.** Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Instructora. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Juan Carlos López González.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Juan Antonio Gutiérrez Martínez.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Instructor. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Maritza Pérez Silva.** Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Jesús Isaac de Armas Prado.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Rodríguez Leonardo.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Cirugía General. Diplomado en Desastres. Hospital Do Prenda de la República Popular de Angola. Profesor Asociado. Universidad Jean Paget. Angola.


**Cecilio González Benavides.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de II Grado en Angiología y Cirugía Vasculár. Profesor Asistente. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**Dalilis Druyet Castillo.** Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Daniel González Rubio.** Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Hubert Blas Rivero Martínez.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. Hospital General Docente Enrique Cabrera Cossío, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba

**Ángel Antonio Urbay Ruíz.** Máster en Urgencias Médicas y Educación Médica Superior. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid. The grid is composed of vertical and horizontal lines, creating a coordinate system. The ECG line shows several distinct peaks and troughs, characteristic of a heart's electrical activity.

**Milena Duque Vizcaíno.** Máster en Urgencias Médicas y en Infectología y Enfermedades Tropicales. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**José Manuel Torres Maceo.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Hospital Clínico Quirúrgico Ambrosio Grillo, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

**Irene Fiterre Lancís.** Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesora Auxiliar. Instituto de Nefrología Dr. Abelardo Buch López, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Rosa María Arocha Hernández.** Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesora Asistente. Hospital General Docente Enrique Cabrera Cossío, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Jorge Pérez Ávila.** Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Infectología Clínica. Profesor Auxiliar. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Jesús Valdés Casanova.** Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.


**Omar Batista Kuchinski.** Máster en Infectología y Enfermedades tropicales. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Becket Argüello López.** Máster en Dolor. Doctor en Medicina. Anestesiólogo e Intensivista de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central de Managua. Nicaragua.

**Cecilia del Pozo Hessing.** Máster en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesora Asistente. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora Torres, Santiago de Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

**Víctor René Navarro Machado.** Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cuba.

**Dalsy Torres Ávila.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Salvador Allende, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.



**Julio Alfredo Blanco Ruíz.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Idoris Cordero Escobar.** Doctora en Ciencias y Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesora Titular. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Marta María Pérez de Alejo Rodríguez.** Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesora Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milán Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**José Antonio González Gómez.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milán Castro, Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

**José Aquiles Camejo Pérez.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna, verticalizado en Cuidados Intensivos. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Cuba.

**Benito Saínz González de la Peña.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Julio César Gandarilla Sarmientos.** Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de I Grado en Cardiología. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Eleana Pacheco Álvarez.** Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Cardiología. Profesora Asistente. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

**Roberto Bermúdez Yera.** Máster en Urgencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

## DEDICATORIA

**D**esde su primera edición en 1989, este libro ha estado dedicado al Comandante en Jefe de la Revolución Cubana, Dr. Fidel Castro Ruz, por su extraordinario esfuerzo, desinterés personal, alta dosis de altruismo y dedicación en favor del pueblo de Cuba y de otros países del mundo. En esta ocasión, la obra saldrá publicada después de su desaparición física, tan sentida y sufrida por la mayoría del pueblo cubano y por millones de personas en el mundo. Por estas razones, el libro no puede tener otro agradecimiento; sin Fidel y sin la Revolución que él construyó, esta obra nunca hubiera existido.

*Muchas gracias,*

*¡Hasta la victoria siempre!*

*Dr. C. Armando Caballero López  
Dr. Mario Antonio Domínguez Perera  
Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez  
Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza*

## PRÓLOGO

**E**n las últimas décadas del siglo pasado y en lo que va del presente, los cuidados intensivos han experimentado un impetuoso desarrollo en todo el mundo. El descubrimiento de potentes antibióticos, el perfeccionamiento de equipos y novedosas técnicas de ventilación artificial, la monitorización de diferentes sistemas orgánicos basada en principios fisiopatológicos y enfocada en el paciente particular, los avanzados procedimientos depuradores, entre otros, forman parte del acontecer diario de las unidades de atención al paciente grave.

Además, los profesionales de la salud que atienden a pacientes críticos en las salas de cuidados intensivos enfrentan, con creciente frecuencia, retos que requieren una continua preparación teórica y la adquisición de habilidades y destrezas propias de la especialidad. La resistencia antimicrobiana, cada vez más difícil de tratar, las reacciones adversas a fármacos, la enfermedad tromboembólica, las complicaciones de la ventilación artificial mecánica, el ingreso cada vez más frecuente de grupos de pacientes con características particulares que requieren una atención diferenciada (gestantes y puérperas, pacientes de la tercera edad, con enfermedades malignas, entre otros) imponen un desafío permanente y un gasto de recursos materiales y humanos sin precedentes en la historia de la medicina.

Siempre he tenido la convicción de que un libro de cualquier rama de la medicina, pero particularmente de cuidados intensivos, debe cumplir tres objetivos para perdurar en el tiempo: mantener un equipo de autores y colaboradores comprometidos con la obra, incorporar los conocimientos más recientes de las ciencias médicas y cumplir el encargo social para la enseñanza de las nuevas generaciones. Por esta razón, cuando el profesor Armando Caballero me pidió escribir el prólogo de esta nueva edición de Terapia intensiva, que marca la mayoría de edad del proyecto, consideré varios aspectos que no podría soslayar.

En primer lugar, se impone destacar la necesidad de un texto como este que, a la luz de los más avanzados conocimientos internacionales, muestra también una perspectiva cubana, con adaptaciones a nuestras condiciones específicas y con la incorporación de resultados de investigaciones, guías de práctica clínica y protocolos asistenciales realizados por autores cubanos. Así, es preciso destacar el encomiable esfuerzo de los autores y colaboradores de la obra, encabezados por el profesor, Doctor en Ciencias, Armando Caballero López, gloria de los cuidados intensivos en Cuba y Latinoamérica, con muchos años de dedicación a la asistencia directa, la docencia y la investigación, quien realizó un titánico esfuerzo en la selección de autores, la actualización de los temas y la revisión exhaustiva de todos los capítulos de la obra. Junto a él, un nutrido grupo de especialistas de varias generaciones, seleccionados por todo el país por su

*reconocido prestigio, se enfrascaron en consolidar un texto que logra una difícil combinación en la literatura científica: ser ameno y a la vez enciclopédico, y que ya es de referencia para intensivistas y emergencistas cubanos y extranjeros.*

*La obra, constituida en la literatura básica para la especialidad de Medicina Intensiva y Emergencias en Cuba, puede ser utilizada también por estudiantes de medicina, residentes y especialistas de otras ramas de las ciencias médicas. Es, sin lugar a dudas, “nuestro” libro de Medicina Intensiva y Emergencias, uno de los mejores escritos en español, y debemos sentirnos orgullosos de ello. Redactado en un lenguaje claro, coherente, sin rebuscamientos ni frases o palabras superfluas, con Hemingway y no Víctor Hugo como ideal, está ordenado por sistemas y capítulos, lo que permite la búsqueda rápida de información, enfocada no solo a los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos, sino también con referencias actualizadas sobre la compleja fisiopatología de las enfermedades que a diario enfrentamos los intensivistas, pero sin olvidar las referencias a los procedimientos y técnicas propios de la especialidad.*

*Estamos convencidos que esta obra será de gran utilidad para nuestros profesionales de la salud, que tienen como misión fundamental la de brindar una asistencia médica altamente profesional, ética y humana a nuestro pueblo, al que nos debemos y del cual formamos parte indisoluble.*

*Dr. C. Albadío Pérez Assef*

*Doctor en Ciencias Médicas*

*Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana*

*Jefe del Grupo Nacional de Medicina Intensiva y Emergencias*

*Especialista de II Grado en Medicina Interna y Medicina Intensiva y Emergencias*

## PREFACIO

**D**espués de más de 30 años escribiendo sobre la terapia intensiva en Cuba, saldrá a la luz esta cuarta edición, la cual incluye importantes cambios en diseño, estructura y objetivos. En primer lugar, se quiso hacer un libro más cubano y a la vez universal, dirigido al mundo hispánico, y en este sentido se ha incorporado un mayor número de profesionales especializados en Medicina Intensiva y Emergencias, o estrechamente vinculados a esta especialidad, de casi todas las provincias cubanas y de nueve países extranjeros. Por primera vez se solicitaron opiniones sobre qué debía tener el libro y quiénes lo podían escribir, lo que motivó que en esta edición aparezcan varias secciones totalmente nuevas, como las de urgencias traumáticas, urgencias posoperatorias, enfermedades gastrointestinales y hepáticas, urgencias sépticas y enfermedades emergentes y reemergentes, así como también se ampliaron considerablemente las de generalidades, ventilación mecánica, urgencias cardiovasculares, urgencias nefrológicas, endocrinológicas, hematológicas y obstétricas. Se repiten títulos de capítulos pero no contenidos y, además, se ha disminuido el tamaño y la cantidad de páginas de los volúmenes con respecto a las ediciones anteriores, lo que los hace más manipulables. Así mismo, están divididos por especialidades, lo que facilita la lectura y la comodidad de transportación y manejo por el lector.

*Todo se ha renovado... De los 175 autores que participan en esta edición, solo dos participaron en la primera edición y 22 que participaron en la segunda. Las cifras de autores que han participado en estas ediciones han aumentado progresivamente, en pos de perfeccionar, actualizar y profundizar en nuestra obra común.*

*A diferencia de las ediciones anteriores, al profesor Caballero, clásico autor principal y fundador, acompañan en esta nueva edición cuatro autores principales, profesionales altamente calificados en terapia intensiva y colaboradores incondicionales en materia de la novedad y la calidad de esta edición. Además, hay un grupo numeroso de coordinadores de secciones que han desempeñado una importante función en la selección, la revisión y el perfeccionamiento de los 197 capítulos actuales, lo que convierte la obra en una especie de tratado de medicina intensiva. Se espera que este valioso y numeroso grupo de profesionales que ha contribuido a darle vida y vigencia al libro lo mantengan actualizado en un futuro próximo, como un apoyo considerable a la formación de los intensivistas y al incremento de la calidad de la medicina intensiva cubana y de otros países, y, con ello, a la satisfacción de las necesidades asistenciales de nuestros pueblos en cuanto a esta especialidad.*

*Una obra de tal magnitud hubiera sido imposible sin el encomiable esfuerzo y profesionalidad de este gran número de autores, lo que la hace integral, amplia, actualizada y respondedora de las necesidades asistenciales de la gran mayoría de los*



*pacientes graves que tienen posibilidades para recuperarse. Asimismo, se aportan conocimientos y experiencias necesarias para la formación de los intensivistas, y a la par se entrega un conveniente instrumento de consulta para impartir docencia y para mejorar la calidad de la asistencia médica.*

*Desde el comienzo de esta obra hemos recibido una inapreciable ayuda de las compañeras Lourdes Rodríguez Méndez y Odalys Águila García, así como la inapreciable y siempre presente ayuda de la dirección del Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas de Villa Clara y sus integrantes, y la valiosa ayuda del Ing. Eduardo González de la Universidad Central de Las Villas. Sin la ayuda de este valioso grupo de compañeros, esta obra no hubiera podido presentarse a la Editorial Ciencias Médicas, donde se desarrolló todo el proceso de edición, el cual estuvo encabezado por los editores principales: MSc. Tania Sánchez Ferrán, Ing. José Quesada Pantoja y Dra. Nancy Cheping Sánchez. Estos compañeros estuvieron auxiliados por el equipo de profesionales consagrados que integran la prestigiosa editorial cubana. A todos ellos llegue el máximo reconocimiento de los autores por haberle dado a la obra el toque final de un producto terminado que esperamos sea del agrado y la satisfacción de sus lectores.*

*Muchas gracias,*

*Dr. C. Armando Caballero López  
Villa Clara, 2018*

## PRÓLOGO A LA SEGUNDA EDICIÓN

**E**ste libro es el resultado del esfuerzo y la dedicación de un colectivo de galenos cubanos que ha sentado pautas en lo que se refiere a la asistencia médica, la docencia y la investigación en la medicina intensiva. Este grupo se ha multiplicado con especialistas hacia las provincias centrales y ha extendido sus resultados, habilidades y conocimientos. Además, ha proyectado en Villa Clara diferentes eventos de carácter nacional, en los cuales han participado los compañeros de mayor experiencia del país y también los especialistas jóvenes: esto ha permitido un fuerte intercambio que ha facultado la generalización de las mejores prácticas, por la calidad de las intervenciones.

*Este colectivo trabajó arduamente en el asesoramiento, enseñando y tutorando, en Villa Clara, al grupo de jóvenes médicos que hizo el primer pilotaje de la emergencia médica en ambulancias a lo largo del país; ellos laboraban, a la vez, en las unidades de cuidados intensivos y en las ambulancias, con elevada cantidad de horas extras. Esto permitió llegar al Sistema Integrado de Urgencias Médicas que existe hoy en todo el país porque la emergencia médica era el eslabón perdido de la cadena de la vida en el Sistema Nacional de Salud.*

*Con la presentación de esta importante obra se asumen vanas responsabilidades: primera, ejecutar una honrosa misión que no nos corresponde: segunda, hacerlo en nombre del profesor Sergio Rabell, quien, como padre de la Medicina Intensiva en Cuba, no pudo estar físicamente con nosotros en este momento para ajustar la proyección y el contenido del libro, y hacer su presentación, como el capitán que siempre ajustó las velas en cada tormenta: tercera, plantear que esta obra tiene condiciones para ser el libro de texto de la residencia en esta especialidad, tanto en Cuba como en otros países; cuarta, reconocer la valentía y perseverancia del profesor Caballero y su equipo, al proponerse una encomiable tarea y realizarla, superando con calidad todos los obstáculos y demostrando que si se puede.*

*En el material hay una seria y minuciosa revisión actualizada de cada tema, que ha sido posible gracias a la interacción entre el autor y los coautores. Por el amplio y profundo abordaje temático, no solo supera al libro que lo antecedió, sino que lo hace comparable a los diferentes textos clásicos de la medicina intensiva. La actualización de los temas tratados y la participación de algunos compañeros de otras provincias dentro del colectivo de autores viabilizan la posibilidad de que el libro se convierta en texto de estudio y consulta de todos los médicos de la isla, tanto en esta especialidad como en las especialidades afines.*

*Para el colectivo de autores debe constituir una meta la edición periódica de esta obra, con el fin de mantenerla actualizada, porque en este perfil los cambios son*

*constantes y, en muchos aspectos, los libros caducan rápidamente. A su vez, sería enriquecedor incorporar en cada nueva edición, dentro del colectivo de autores, a todos los especialistas del país que puedan brindar un aporte valioso y, de esta forma, superar con la nueva edición, la precedente.*

*Este libro es el mejor texto histórico que sobre medicina intensiva se haya escrito en Cuba; se considera entre los mejores en Latinoamérica y el más actualizado al alcance de nuestros médicos. Por tanto, mantener la actualidad y mejoría constante de cada edición debe ser el objetivo supremo, por tratarse de un material dirigido a los médicos de un Sistema de Salud organizado para brindar servicio gratuito y de calidad a todo un pueblo a lo largo y ancho de la isla, y cuyos autores constituyen una selección de esos mismos médicos. Si en cada edición se amplía con calidad el colectivo de autores, se mejorará el libro y también la asistencia médica al pueblo, que es el objetivo más sagrado. Además, por medio de este libro se podrá colaborar con otros pueblos, ya sea con nuestros propios médicos en la docencia y la asistencia, o simplemente, con el mensaje de educación y enseñanza que trasmite.*

*Dr. Álvaro Sosa Acosta  
Profesor Auxiliar. Especialista de II Grado en Terapia Intensiva  
Director Nacional del Sistema Integrado de Urgencias Médicas  
de la República de Cuba*



ecim  
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

## PREFACIO A LA SEGUNDA EDICIÓN

**A**l concluir la segunda edición de *Terapia Intensiva*, 17 años después de la primera, durante los cuales han ocurrido extraordinarios avances en esta especialidad, en el mundo y en nuestro país, es lógico pensar que los cambios en la concepción de esta obra y en sus objetivos y alcance también sean de consideración.

De los 46 colaboradores que participaron en la primera edición, 13 vuelven a colaborar en esta segunda edición: entre las ausencias lamentamos, muy especialmente, la desaparición física de tres eminentes profesores villaclareños: Ángel Medel Díaz Alba, Rolando Cuadrado Machado y Teodoro Machado Agüero, pilares de la medicina revolucionaria cubana y ejemplos inolvidables como artífices de los avances y el desarrollo de la medicina en esta provincia; otros han pasado a desarrollar diferentes actividades en el campo de la medicina, que los han alejado un tanto del intensivismo.

No obstante, los colaboradores en esta edición se incrementan a 82, en representación de 22 especialidades de la medicina, en lugar de las 13 de la edición anterior; por otra parte, el hecho de que en los años que transcurrieron entre el comienzo de la primera edición y la terminación de la segunda, se formaran en Villa Clara más de 150 intensivistas, posibilitó que el número de colaboradores directamente relacionados con la atención del enfermo grave, a tiempo completo, aumentara de forma considerable, a pesar de la inclusión, por primera vez, de colaboradores en las especialidades de ginecología y obstetricia, farmacología, inmunología, bioquímica, neumología, cardiocirugía, angiología, electrofisiología y psicología, en estrecha vinculación con la atención al paciente grave.

La estructura del libro se ha modificado de manera tal que no hay en esta edición ningún capítulo idéntico a los de la anterior: todos se han actualizado, se han modificado muchos títulos y, sobre todo, se han incluido nuevos capítulos que abarcan, de forma integral, los aspectos principales de la medicina intensiva. El número de capítulos se ha elevado de 45 a 125 y se han agrupado en 14 secciones, entre las que se encuentra una dedicada a la información básica sobre los mecanismos de lesión y muerte celular, que es totalmente nueva.

La bibliografía, al igual que en la edición anterior, no se ha acotado: solo se pretende que el lector con afán de profundizar en algún tema en particular disponga de una bibliografía básica que le permita lograr sus objetivos.

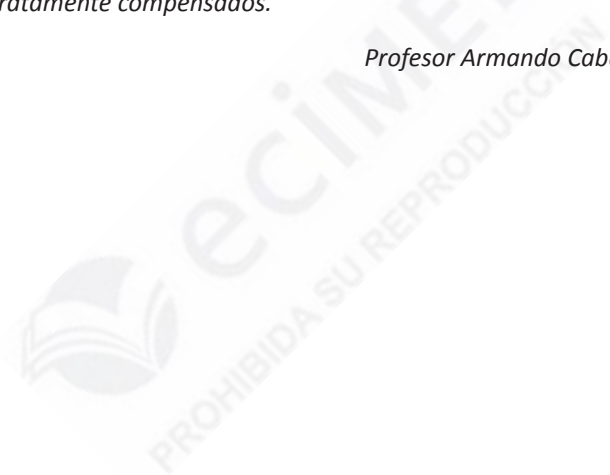
La terminación de una obra de esta naturaleza implica enormes sacrificios y desvelos por parte de los autores y el personal auxiliar que colabora en la mecanografía, la fotografía, la confección de gráficos y las revisiones ortográficas y filológicas, así como un intensivo trabajo de edición e impresión. Por tal motivo, quiero agradecer a todos

*los que han hecho posible que esta obra sea una realidad y, particularmente, a Lourdes Rodríguez Méndez, quien ha dedicado innumerables horas de trabajo profesional a la presentación de la obra.*

*La medicina intensiva es una especialidad en constante avance científico-técnico, de manera que es imposible lograr en un libro la actualización permanente en todos sus temas. Por esa razón, la obra está especialmente dirigida a los que comienzan la especialidad y a especialistas jóvenes, pero, sin lugar a duda, la revisión constante de la literatura actualizada siempre será un componente obligado al estudiar los capítulos aquí presentados.*

*Si con la lectura de este texto se logra contribuir a la formación de las nuevas generaciones de intensivistas cubanos, quienes tendrán la misión de mejorar y optimizar los resultados de la atención al paciente grave en nuestro país, los esfuerzos de los autores serán gratamente compensados.*

*Profesor Armando Caballero López*



## PRÓLOGO A LA PRIMERA EDICIÓN


**E**l desarrollo incesante de la ciencia y la técnica en nuestros días incorpora constantemente nuevos adelantos al quehacer del ejercicio médico, y constituye un reto que obliga a recibir un nivel mínimo de información para poder dar respuesta a las exigencias de la medicina moderna. Esta necesidad es tanto más imposable cuando se trata de la atención al paciente grave, la mayoría de los cuales son atendidos actualmente en las llamadas unidades de terapia intensiva.

El médico responsabilizado con esta modalidad de atención asistencial y actualizada no tiene habitualmente a mano la extensa literatura necesaria que permita en un momento determinado ofrecer la orientación más atinada para decidir una estrategia urgente en un paciente grave. Resolver esta interrogante constituye hasta hace poco una necesidad hondamente sentida en nuestro país para este grupo de profesionales. Por ello, la feliz iniciativa del profesor Caballero de hacer esta obra no solo ha permitido colmar esta exigencia, sino además intentar organizar y poner al día todo ese caudal de información concerniente a esa temática. Reconocemos, sin embargo, que con anterioridad se habían realizado serios esfuerzos por divulgar estos aspectos, desde los intentos iniciales del profesor Rabel hasta este que nos ocupa hoy, pasando por el importante aporte del grupo del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

Prologar esta obra de texto es siempre una honrosa misión, pero es también contraer un serio compromiso cuya responsabilidad no soslayamos si tenemos en cuenta que esto es algo que uno también quiso hacer alguna vez (recopilar un amplio nivel de información avalado por una dilatada experiencia para ponerla a disposición de los demás). En otras palabras, sentirse socialmente útil de un modo más trascendente y perdurable.

La satisfacción que nos produce divulgar esta obra de amplio vuelo científico, producto del esfuerzo mancomunado de un grupo de abnegados trabajadores en diversos perfiles de la medicina y la enfermería, se justifica cuando recordamos que muchos de ellos fueron nuestros antiguos alumnos de la Facultad y otros reconocidos valores de esta y otras provincias.

La importancia de que el mayor peso en la confección de los temas corresponda a compañeros de las principales unidades provinciales (especialmente de Vila Clara) es una prueba elocuente e irrefutable no solo del desarrollo científico alcanzado, sino también de la interiorización de esa responsabilidad que compete al hombre a transmitir la vivencia que pueda ser útil y necesaria para la conservación de la vida de otros seres humanos. Todo ello nos llena de satisfacción y de justificado y revolucionario orgullo sin ninguna traza de regionalismo.



*Ha sido mérito de su autor principal el haber podido aglutinar a un grupo selecto de profesionales especializados en disciplinas distintas y con reconocida experiencia en ellas, pero afines en los objetivos finales propuestos, lo que ha permitido elaborar una concatenada relación de temas fundamentales para la comprensión de los problemas clínicos y del adecuado tratamiento de los pacientes que precisan atención intensiva. La experiencia del profesor Caballero durante largos años al frente de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico de Santa Clara, sus relaciones con los intensivistas de todo el país, su desarrollo científico técnico en cursos de entrenamiento en el extranjero, su dinamismo, entusiasmo y dedicación han sido factores que han facilitado la cristalización de esta tarea.*

*Hemos revisado los 44 capítulos con que cuenta la obra y consideramos muy acertada su distribución en tres tomos: en el primero se definen los aspectos conceptuales, sin su dominio no es comprensible el resto de la obra, a ello se dedican los primeros 13 capítulos. El segundo tomo está dedicado a los aspectos clínicos y comprende del capítulo 14 al 28. El tercero comprende del capítulo 29 al 38 en los que se tratan los aspectos cardiovasculares, y finalmente del capítulo 39 al 44 se analizan los aspectos quirúrgicos.*

*El numeroso grupo de colaboradores revisó con profundidad los temas que les fueron asignados en los diversos capítulos, lo que permitió acopiar una numerosa y actualizada bibliografía, que será de gran utilidad para los estudiosos.*

*Un libro debe justificarse por sí mismo, transmitir un mensaje y llenar una necesidad y este, por su contenido y proyecciones se ha ganado esos derechos.*

*Tarea de tal envergadura, conlleva un pretencioso horizonte, cuyas dificultades fueron paulatinamente sorteadas con especial habilidad, el contexto general de la obra permitió desarrollar iniciativas y creatividad, pero, aun así, su autor principal, con su honestidad característica, expresa su inconformidad final. Que el lógico desarrollo dialéctico obligara en la práctica a revisar y perfeccionar en futuras ediciones.*

*No vacilamos en recomendar su adquisición y estudio al numeroso grupo de profesionales de todas las especialidades y disciplinas relacionadas con la atención al paciente grave.*

*Sera muy útil a los iniciados, que encontraran en esta actualizada información, orientación y apoyo; para los ya formados será una refrescante revisión de conocimientos.*

*Consideramos que constituye un valioso aporte a la literatura médica nacional y un esfuerzo más, dirigido a materializar los pronunciamientos de Fidel Castro para convertir a Cuba en una potencia médica mundial.*

*Dr. Daniel S. Codorniú Pruna  
Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular.  
Villa Clara, 1988*

## PREFACIO A LA PRIMERA EDICIÓN

**L**a terapia intensiva en nuestro país data de aproximadamente 20 años y ha ido desarrollándose paulatinamente, hasta tener en los últimos años un alcance nacional, gracias al incuestionable impulso y atención que le ha prestado la revolución y en particular nuestro Comandante en Jefe Fidel Castro.

*Todos los que —hace más o menos tiempo— hemos comenzado a dar los primeros pasos en esta apasionante especialidad, confrontamos las dificultades de no disponer de una literatura nacional que reúna la información necesaria adaptadas a las particularidades y recursos de nuestras unidades de terapia intensiva, si se tiene en cuenta lo difícil y pluridisciplinario de las afecciones que se atienden en este tipo de unidades.*

*A mediados de la década del 70, el profesor Sergio Rabel y un grupo de sus colaboradores, dieron a conocer las Normas de Cuidados Intensivos, cuya utilidad quedo demostrada por la avidéz con que fue recibida, particularmente por los médicos más jóvenes de la especialidad; sin embargo, es de todos conocido que los avances científico técnicos dentro de la terapia intensiva, se producen a una velocidad tal, que hacen más prematuro el envejecimiento de los textos médicos que tratan sobre esta amplia y diversa especialidad.*

*Con el ánimo de ayudar a resolver esta situación, un grupo de compañeros comenzamos a vislumbrar la posibilidad de realizar una obra modesta, actualizada según nuestra problemática y experiencia, y con la amplitud suficiente en el desarrollo de los temas tratados, que permitiera, al menos tratar algunos aspectos básicos, cuya vigencia se verificara por algunos años, a sabiendas de que parte de lo escrito, a causa de la lógica tardanza del proceso editorial, pudiera incluso perder actualidad.*

*En este empeño nos acompañó el optimismo, aunque sin la suficiente experiencia, y pudimos reunir un valioso grupo de compañeros, representativo de cinco provincias del país y de 13 especialidades médicas que trabajaron tesoneramente y supieron vencer las dificultades con que tropezamos en esta difícil tarea.*

*Después de dos años de labor paciente concluimos esta obra, sin haber experimentado una total satisfacción, por lo que llegamos a la conclusión de que nunca la íbamos a sentir completamente, según nuestros deseos. No obstante, nos decidimos a publicar el trabajo, pues consideramos que a pesar de los defectos que pudiera tener, iba a ser de utilidad, sobre todo para los que comienzan a andar por el escabroso camino de la terapia intensiva.*

*Dr. Armando Caballero López  
Villa Clara, 1988*



# CONTENIDO GENERAL

## GENERALIDADES

*Dr. C. Armando Caballero López y Dr. C. José Ramón Ruiz Hernández*

**Capítulo 1.** Surgimiento, desarrollo y organización de los cuidados intensivos

*Dr. C. Armando Caballero López y Dr. C. José Ramón Ruiz Hernández*

**Capítulo 2.** Ética y bioética en cuidados intensivos

*Dr. C. Alfredo Espinosa Brito*

**Capítulo 3.** Sistemas de valoración pronóstica en medicina intensiva

*Dr. Abdel Elicio Peña Quijada y Dr. Amaury Chang Cruz*

**Capítulo 4.** Aspectos psicológicos del paciente hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos

*Lic. Yanet Silva Albear y Dr. C. Armando Caballero López*

**Capítulo 5.** El familiar acompañante en la unidad de cuidados intensivos

*Dr. Alejandro Aréu Regateiro, Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez  
y Dra. Nora Lim Alonso*

**Capítulo 6.** ¿Quiénes ingresan y egresan en las unidades de cuidados intensivos?

*Dr. C. Armando Caballero López*

**Capítulo 7.** Consentimiento informado en la unidad de cuidados intensivos

*Dr. Jorge Luis Pico Peña, Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez y Dra. Nora Lim Alonso*

**Capítulo 8.** Calidad de la atención médica al paciente en estado crítico

*Dra. Tania María Fernández Hernández*

**Capítulo 9.** Cómo formar o enseñar a los intensivistas

*Dr. C. Armando Caballero López*

**Capítulo 10.** Pruebas inmunológicas en el paciente grave. Uso e interpretación

*Dr. Celestino Fusté Jiménez*

## IMAGENOLÓGIA EN EL PACIENTE GRAVE

*Dr. José Luis Rodríguez Monteagudo y Dr. Luis Sergio Quevedo Sotolongo*

**Capítulo 11.** Radiografía de tórax en el paciente grave

*Dr. José Luis Rodríguez Monteagudo*

**Capítulo 12.** Ultrasonido abdominal en el paciente grave

*Dra. Isabel Cristina Marimón Carrazana*

**Capítulo 13.** Tomografía axial computarizada. Algunas consideraciones en el paciente grave

*Dr. José Luis Rodríguez Monteagudo*

**Capítulo 14.** Resonancia magnética en el paciente neurocrítico

*Dr. Luis Sergio Quevedo Sotolongo*

**Capítulo 15.** Ecografía pulmonar en cuidados intensivos

*Dr. Ricardo Arturo Arteaga Mora*

## MEDIO INTERNO

*Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Armando David Caballero Font*

### **Capítulo 16.** Trastornos del equilibrio hídrico

*Dr. C. Armando Caballero López*

### **Capítulo 17.** Trastornos del equilibrio electrolítico

*Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Jorge Alain Caballero Font*

### **Capítulo 18.** Trastornos del equilibrio ácido-básico

*Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Armando David Caballero Font*

### **Capítulo 19.** Nutrición parenteral en el paciente crítico

*Dr. David Orlando León Pérez*

### **Capítulo 20.** Nutrición enteral

*Dr. C. Wilfredo Hernández Pedroso y Dr. Roberto Héctor Henry Knight*

### **Capítulo 21.** Nutrición en situaciones especiales

*Dr. David Orlando León Pérez*

## URGENCIAS RESPIRATORIAS

*Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Wilder Reinoso Fernández*

### **Capítulo 22.** Aspectos anatomofisiológicos del aparato respiratorio

*Dr. Víctor Navarrete Zuazo y Dr. Wilder Reinoso Fernández*

### **Capítulo 23.** Manejo de la vía aérea artificial difícil

*Dr. Víctor Navarrete Zuazo*

### **Capítulo 24.** Oximetría de pulso

*Dr. Armando David Caballero Font y Dr. C. Armando Caballero López*

### **Capítulo 25.** Medición del dióxido de carbono espirado o capnografía

*Dr. Víctor Navarrete Zuazo*

### **Capítulo 26.** Broncoscopia en la unidad de cuidados intensivos

*Dr. Adrián Gómez Alemán*

### **Capítulo 27.** Traqueostomía: técnica, indicaciones y manejo en cuidados intensivos

*Dr. Wilder Reinoso Fernández*

### **Capítulo 28.** Insuficiencia respiratoria aguda

*Dr. Carlos Herrera Cartaya y Dr. Mario Fernando Acosta Caba*

### **Capítulo 29.** Síndrome de distrés respiratorio agudo

*Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Armando David Caballero Font*

### **Capítulo 30.** Asma aguda grave

*Dr. Orellys Gómez González y Dr. C. Armando Caballero López*

### **Capítulo 31.** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

*Dr. Jorge Alain Caballero Font y Dr. C. Armando Caballero López*

### **Capítulo 32.** Evaluación de la oxigenación, ventilación y difusión

*Dr. Wilder Reinoso Fernández*

## VENTILACIÓN MECÁNICA

*Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Wilder Reinoso Fernández*

**Capítulo 33.** Historia de la ventilación artificial mecánica

*Dr. C. Armando Caballero López*

**Capítulo 34.** Clasificación de los ventiladores mecánicos

*Dr. C. Volfredo Camacho Assef*

**Capítulo 35.** Principios básicos de diseño de los ventiladores mecánicos

*Dr. C. Armando Caballero López e Ing. Ernesto Martínez Orellana*

**Capítulo 36.** Ventilación asistocontrolada

*Dr. Wilder Reinoso Fernández*

**Capítulo 37.** Ventilación mandatoria intermitente

*Dr. C. Volfredo Camacho Assef*

**Capítulo 38.** Ventilación con presión soporte

*Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri*

**Capítulo 39.** Ventilación con presión control

*Dr. Iván Moyano Alfonso*

**Capítulo 40.** Ventilación bifásica intermitente con presión positiva de la vía aérea

*Dr. Wilder Reinoso Fernández*

**Capítulo 41.** Ventilación con relación I:E inversa

*Dr. Iván Moyano Alfonso*

**Capítulo 42.** Presión positiva al final de la espiración/presión positiva continua en la vía aérea

*Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Armando David Caballero Font*

**Capítulo 43.** Ventilación con liberación de presión de la vía aérea

*Dr. C. Volfredo Camacho Assef*

**Capítulo 44.** Ventilación asistida proporcional

*Dr. C. Volfredo Camacho Assef*

**Capítulo 45.** Ventilación asistida neuralmente ajustada

*Dr. C. Volfredo Camacho Assef*

**Capítulo 46.** Hipercapnia permisiva

*Dr. C. Armando Caballero López*

**Capítulo 47.** Ventilación de alta frecuencia

*Dr. C. Volfredo Camacho Assef*

**Capítulo 48.** Ventilación no invasiva

*Dra. Zadis Navarro Rodríguez y Dr. Antonio Esquinas Rodríguez*

**Capítulo 49.** Soporte vital extracorpóreo

*Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza, Dr. C. Antolín Romero Suárez,*

*Dra. Juliette Suárez López y Dr. Emi Hernández Fernández*

**Capítulo 50.** Eliminación extracorpórea de dióxido de carbono

*Dr. Osvaldo González Alfonso*

**Capítulo 51.** Ventilación pulmonar independiente

*Dr. C. Armando Caballero López*

**Capítulo 52.** Complicaciones de la ventilación mecánica

*Dr. Wilder Reinoso Fernández*

**Capítulo 53.** Proceso de destete de la ventilación artificial mecánica

*Dra. C. Nuria Rosa Iglesias Almanza*

**Capítulo 54.** Humidificación en ventilación mecánica en pacientes críticos

*Dr. Antonio Esquinas Rodríguez y Dr. Alejandro Úbeda Iglesias*

**Capítulo 55.** Fisioterapia respiratoria en cuidados intensivos

*Dra. Nora Lim Alonso y Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez*

**Capítulo 56.** Maniobras de reclutamiento alveolar

*Dr. C. Julio Guirola de la Parra*

**Capítulo 57.** Sincronía paciente-ventilador

*Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri*

**Capítulo 58.** Monitorización de la ventilación mecánica

*Dr. Vinko Tomić Flores*

**Capítulo 59.** Ética en el paciente ventilado

*Dr. C. Alfredo Espinosa Brito y Dr. C. Armando Caballero López*

## URGENCIAS CARDIOVASCULARES

*Dr. Ramiro Ramos Ramírez y Dr. Jesús Arturo Satorre Ygualada*

**Capítulo 60.** Fisiología cardiovascular básica

*Dr. Raimundo Carmona Puerta*

**Capítulo 61.** Accesos vasculares

*Dr. Mauro López Ortega*

**Capítulo 62.** Monitoreo hemodinámico no invasivo en cuidados intensivos

*Dr. José Turrent Figueras*

**Capítulo 63.** Monitorización hemodinámica avanzada del paciente en estado crítico

*Dr. Osvaldo González Alfonso*

**Capítulo 64.** Paro cardiorrespiratorio

*Dr. C. Armando Caballero López y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri*

**Capítulo 65.** Enfermedades del pericardio

*Dr. Carlos Angulo Elers*

**Capítulo 66.** Marcapasos electrónicos en situaciones de emergencia

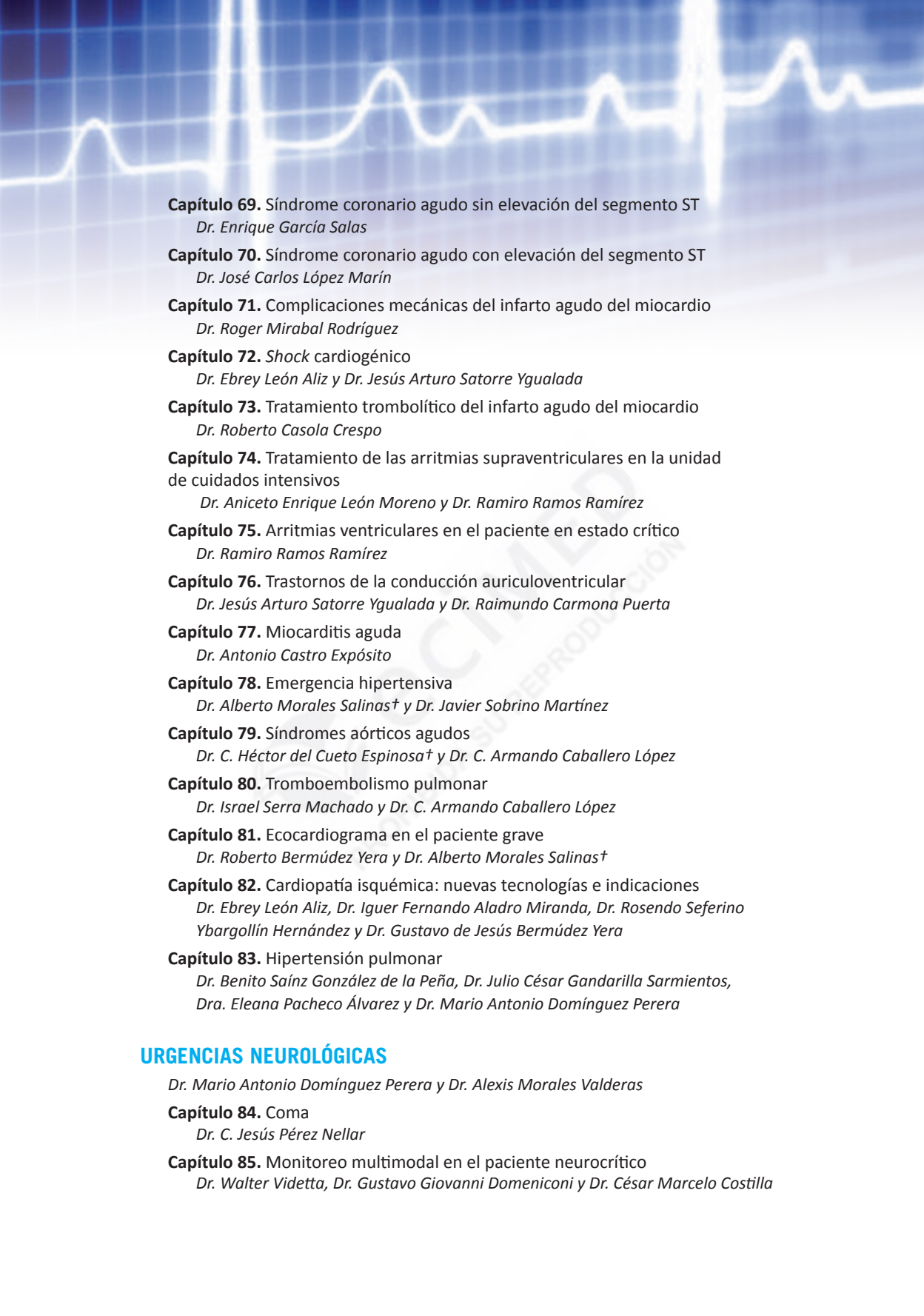
*Dr. Ramiro Ramos Ramírez*

**Capítulo 67.** Marcapasos permanentes. Interpretación del electrocardiograma en situaciones de emergencia

*Dr. Roberto Casola Crespo y Dr. Lázaro José Ramírez Lana*

**Capítulo 68.** Insuficiencia cardiaca

*Dr. Francisco Luis Moreno Martínez*

- 
- The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid, which is slightly faded and serves as a decorative element.
- Capítulo 69.** Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST  
*Dr. Enrique García Salas*
- Capítulo 70.** Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST  
*Dr. José Carlos López Marín*
- Capítulo 71.** Complicaciones mecánicas del infarto agudo del miocardio  
*Dr. Roger Mirabal Rodríguez*
- Capítulo 72.** Shock cardiogénico  
*Dr. Ebrey León Aliz y Dr. Jesús Arturo Satorre Ygualada*
- Capítulo 73.** Tratamiento trombolítico del infarto agudo del miocardio  
*Dr. Roberto Casola Crespo*
- Capítulo 74.** Tratamiento de las arritmias supraventriculares en la unidad de cuidados intensivos  
*Dr. Aniceto Enrique León Moreno y Dr. Ramiro Ramos Ramírez*
- Capítulo 75.** Arritmias ventriculares en el paciente en estado crítico  
*Dr. Ramiro Ramos Ramírez*
- Capítulo 76.** Trastornos de la conducción auriculoventricular  
*Dr. Jesús Arturo Satorre Ygualada y Dr. Raimundo Carmona Puerta*
- Capítulo 77.** Miocarditis aguda  
*Dr. Antonio Castro Expósito*
- Capítulo 78.** Emergencia hipertensiva  
*Dr. Alberto Morales Salinas† y Dr. Javier Sobrino Martínez*
- Capítulo 79.** Síndromes aórticos agudos  
*Dr. C. Héctor del Cueto Espinosa† y Dr. C. Armando Caballero López*
- Capítulo 80.** Tromboembolismo pulmonar  
*Dr. Israel Serra Machado y Dr. C. Armando Caballero López*
- Capítulo 81.** Ecocardiograma en el paciente grave  
*Dr. Roberto Bermúdez Yera y Dr. Alberto Morales Salinas†*
- Capítulo 82.** Cardiopatía isquémica: nuevas tecnologías e indicaciones  
*Dr. Ebrey León Aliz, Dr. Iguer Fernando Aladro Miranda, Dr. Rosendo Seferino Ybargollín Hernández y Dr. Gustavo de Jesús Bermúdez Yera*
- Capítulo 83.** Hipertensión pulmonar  
*Dr. Benito Saínz González de la Peña, Dr. Julio César Gandarilla Sarmientos, Dra. Eleana Pacheco Álvarez y Dr. Mario Antonio Domínguez Perera*

## URGENCIAS NEUROLÓGICAS

*Dr. Mario Antonio Domínguez Perera y Dr. Alexis Morales Valderas*

**Capítulo 84.** Coma

*Dr. C. Jesús Pérez Nellar*

**Capítulo 85.** Monitoreo multimodal en el paciente neurocrítico

*Dr. Walter Videtta, Dr. Gustavo Giovanni Domeniconi y Dr. César Marcelo Costilla*

**Capítulo 86.** Hemorragia subaracnoidea

*Dra. Blanca Corina Pupo Bellini*

**Capítulo 87.** Evaluación y cuidados generales del paciente con ictus isquémico agudo

*Dr. C. Jesús Pérez Nellar*

**Capítulo 88.** Hemorragia intracerebral espontánea

*Dr. C. Armando Cacciatori Castro y Dr. C. Daniel Agustín Godoy*

**Capítulo 89.** Estado epiléptico

*Dr. Mario Antonio Domínguez Perera*

**Capítulo 90.** Infecciones del sistema nervioso central

*Dr. Mario Antonio Domínguez Perera*

**Capítulo 91.** Crisis miasténica

*Dra. Daymara del Río Bazán, Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez y Dra. Nora Lim Alonso*

**Capítulo 92.** Síndrome de Guillain Barré

*Dr. Marcos Luis García y Dr. C. Armando Caballero López*

**Capítulo 93.** Muerte encefálica

*Dra. Blanca Corina Pupo Bellini*

**Capítulo 94.** Polineuropatía y miopatía en el paciente en estado crítico

*Dra. Miriam Batule Domínguez*

**Capítulo 95.** Síndrome neuroléptico maligno

*Dr. Alexis Morales Valderas*

**Capítulo 96.** Neuroprotección

*Dr. Alexis Morales Valderas*

**Capítulo 97.** Encefalopatía metabólica

*Dr. C. Jesús Pérez Nellar*

## URGENCIAS ENDOCRINAS

*Dr. Pedro Padilla Frías y Dr. Marcos Castro Alos*

**Capítulo 98.** Cetoacidosis diabética

*Dr. C. Emilio Bustillo Solano*

**Capítulo 99.** Síndromes hiperosmolares

*Dr. Pedro Padilla Frías y Dr. Marcos Castro Alos*

**Capítulo 100.** Urgencias tiroideas

*Dra. Yenisey Quintero Méndez y Dra. María Elena Rivas Alpízar*

**Capítulo 101.** Disfunción suprarrenal aguda del paciente grave

*Dra. Vivian de la Caridad Betancourt Rodríguez y Dr. C. Armando Caballero López*

## DISFUNCIÓN GASTROINTESTINAL

*Dra. Ana Luisa Alonso Mariño y Dr. Mario Orlando Hernández Cuba*

**Capítulo 102.** Gastrostomía percutánea endoscópica

*Dr. Mario Orlando Hernández Cuba*

**Capítulo 103.** Enfermedad vascular intestinal. Colitis isquémica

*Dr. Adrián Marcos Mellado Pérez*

**Capítulo 104.** Megacolon tóxico

*Dr. Yosvany Medina Garrido*

**Capítulo 105.** Insuficiencia hepática crónica agudizada

*Dr. Ana Luisa Alonso Mariño y Dr. Haddel Garzón Cabrera*

**Capítulo 106.** Insuficiencia hepática aguda

*Dr. José Aquiles Camejo Pérez*

**Capítulo 107.** Hemorragia digestiva alta grave

*Dr. Ana Luisa Alonso Mariño y Dr. José Amadys Suárez Herrera*

**Capítulo 108.** Pancreatitis aguda

*Dr. C. Julio César González Aguilera, Dr. Rey Cosme Rodríguez Vázquez  
y Dr. Francisco Cordié Muñoz*

## URGENCIAS HEMATOLÓGICAS

*Dr. Carlos Herrera Cartaya y Dr. José Luis Aparicio Suárez*

**Capítulo 109.** Fisiología de la coagulación

*Dr. José Luis Aparicio Suárez*

**Capítulo 110.** Trastornos de la coagulación en el paciente grave

*Dr. José Luis Aparicio Suárez y Dr. Carlos Herrera Cartaya*

**Capítulo 111.** Púrpura trombocitopénica trombótica

*Dr. Olga Lidia Alonso Mariño*

**Capítulo 112.** Trombocitopenia en la unidad de cuidados intensivos

*Dr. Bárbaro Medina Rodríguez*

**Capítulo 113.** Anticoagulantes

*Dr. Agnerys López Sacerio*

**Capítulo 114.** Complicaciones del paciente con anemia drepanocítica

*Dr. Manuel Antonio Arce González*

**Capítulo 115.** Medicina transfusional

*Dr. José Luis Aparicio Suárez, Dr. Carlos Herrera Cartaya  
y Dra. Berta Odalys Ferrera Morales*

## URGENCIAS OBSTÉTRICAS

*Dr. C. Armando Caballero López y Dr. C. Alexis Corrales Gutiérrez*

**Capítulo 116.** Ictericia y hepatopatías en la gestación

*Dr. Rolando Riera Santiesteban y Dra. Carmen Bosch Costafreda*

**Capítulo 117.** Sangrado en el tercer trimestre del embarazo, el parto y sus complicaciones

*Dr. C. Alexis Corrales Gutiérrez y Dr. Juan Antonio Suárez González*

**Capítulo 118.** Preeclampsia-eclampsia

*Dr. Juan Antonio Suárez González y Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo†*

**Capítulo 119.** Embolismo del líquido amniótico o síndrome anafilactoide del embarazo

*Dra. Vicia Mercedes Sánchez Ávalos*

**Capítulo 120.** Infección puerperal

*Dr. C. Alexis Corrales Gutiérrez*

**Capítulo 121.** Transferencia transplacentaria de drogas

*Dr. C. Danilo Nápoles Méndez*

**Capítulo 122.** Estenosis mitral y embarazo

*Dr. Juan Francisco Rocha Hernández, Dr. Manuel Maurilio Basulto Barroso y Dr. Raúl Antonio Pérez Sarmiento*

**Capítulo 123.** Miocardiopatía en el periparto

*Dr. Moisés Aramís Santos Peña*

## URGENCIAS SÉPTICAS

*Dr. Mario Antonio Domínguez Perera*

**Capítulo 124.** Características microbiológicas de las infecciones del paciente grave

*Dr. Elías Guilarte García*

**Capítulo 125.** Presión intraabdominal. Síndrome compartimental del abdomen

*Dr. C. Caridad Soler Morejón*

**Capítulo 126.** Fiebre en el paciente crítico

*Dr. José Francisco Martínez Delgado†*

**Capítulo 127.** Neumonía comunitaria grave

*Dr. Adriel Viera Paz*

**Capítulo 128.** Neumonía asociada a la ventilación

*Dr. Mario Antonio Domínguez Perera y Dr. Alexis Álvarez Plasencia*

**Capítulo 129.** Endocarditis infecciosa

*Dra. Ana Luisa Alonso Mariño*

**Capítulo 130.** Peritonitis

*Dr. Alfredo Lázaro Marín Pérez*

**Capítulo 131.** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

*Dr. José Ramón Cartaya Irastorza y Dra. Yamilet Segredo Molina*

**Capítulo 132.** Sepsis en el paciente en estado crítico

*Dr. C. Julio César González Aguilera*

**Capítulo 133.** Shock séptico

*Dr. C. Richard Phillip Dellinger*

**Capítulo 134.** Disfunción orgánica múltiple

*Dr. Pedro Ramón Nieto Prendes*

**Capítulo 135.** Síndrome de disfunción mitocondrial y microvascular

*Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo†*

**Capítulo 136.** Estrategia antimicrobiana en la unidad de cuidados intensivos de un hospital clinicoquirúrgico complejo

*Dr. René Zamora Marín, Dra. Berta Alejandrina González Muñoz y Dr. Hilev Larrondo Muguercia*



**Capítulo 137.** Pautas para el tratamiento antibiótico empírico de las infecciones en la unidad de cuidados intensivos

*Dr. Moisés Morejón García*

**Capítulo 138.** Tratamiento de la candidiasis invasiva en cuidados intensivos

*Dr. Reynol Rubiera Jiménez*

**Capítulo 139.** Infecciones graves de tejidos blandos

*Dr. Alfredo Lázaro Marín Pérez*

**Capítulo 140.** Vigilancia y prevención de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios en unidades de cuidados intensivos

*Dra. Geydy Leal Alpízar y Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza*

## URGENCIAS TRAUMÁTICAS

*Dr. Mario Antonio Domínguez Perera*

**Capítulo 141.** Epidemiología de las lesiones traumáticas

*Dr. Humberto Guanche Garcel y Dr. Mario Antonio Domínguez Perera*

**Capítulo 142.** Respuesta fisiológica al trauma

*Dr. Rafael Suárez Domínguez*

**Capítulo 143.** Atención inicial al paciente politraumatizado

*Dr. Mario Antonio Domínguez Perera y Dr. Alexis Álvarez Plasencia*

**Capítulo 144.** Shock hipovolémico

*Dr. José Turrent Figueras y Dra. Bárbara Haliberto Armenteros*

**Capítulo 145.** Trauma torácico

*Dr. Rodolfo Eliseo Morales Valdés y Dr. Mario Antonio Domínguez Perera*

**Capítulo 146.** Traumatismo craneoencefálico grave

*Dr. Mario Antonio Domínguez Perera y Dr. Jorge Luiz da Rocha Paranhos*

**Capítulo 147.** Síndrome de embolia grasa

*Dr. C. Armando Caballero López*

**Capítulo 148.** Trauma de la pelvis y extremidades inferiores

*Dr. Francisco Urbay Ceballos, Dr. Lázaro Sánchez Olazábal  
y Dr. Pedro Manuel Bueno Rodríguez*

**Capítulo 149.** Trauma abdominal

*Dr. Hisyovi Cárdenas Suri y Dr. Haddel Garzón Cabrera*

**Capítulo 150.** Traumatismos faciales

*Dr. Rolando Enrique Delis Fernández*

## URGENCIAS POSOPERATORIAS

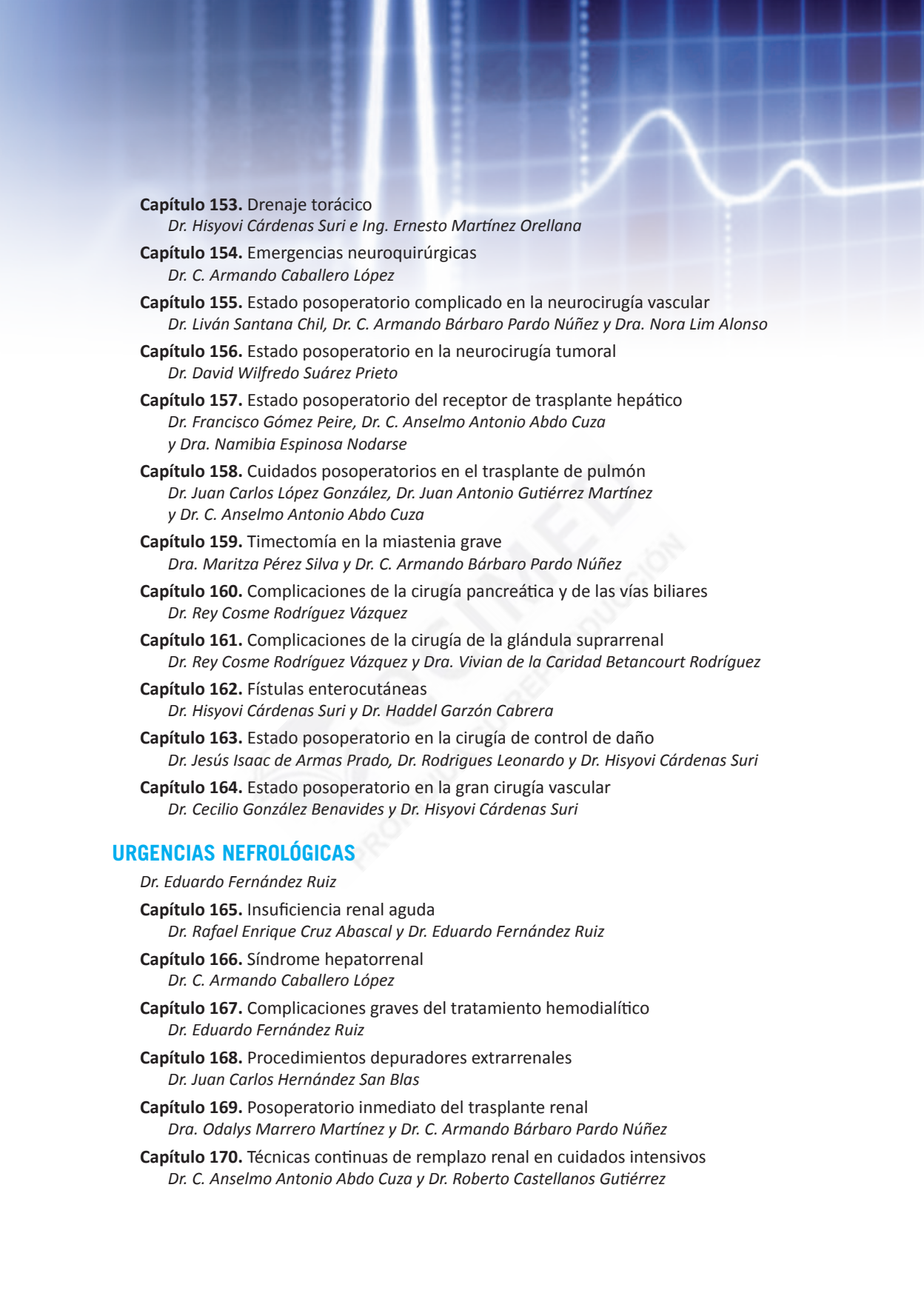
*Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri*

**Capítulo 151.** Estado posoperatorio del paciente con cirugía torácica

*Dr. Haddel Garzón Cabrera y Dr. Gustavo Alonso Pérez Zabala*

**Capítulo 152.** Estado posoperatorio en la cirugía cardiovascular

*Dr. Leonel Fuentes Herrera y Dr. Gustavo de Jesús Bermúdez Yera*

- 
- Capítulo 153.** Drenaje torácico  
*Dr. Hisyovi Cárdenas Suri e Ing. Ernesto Martínez Orellana*
- Capítulo 154.** Emergencias neuroquirúrgicas  
*Dr. C. Armando Caballero López*
- Capítulo 155.** Estado posoperatorio complicado en la neurocirugía vascular  
*Dr. Liván Santana Chil, Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez y Dra. Nora Lim Alonso*
- Capítulo 156.** Estado posoperatorio en la neurocirugía tumoral  
*Dr. David Wilfredo Suárez Prieto*
- Capítulo 157.** Estado posoperatorio del receptor de trasplante hepático  
*Dr. Francisco Gómez Peire, Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza y Dra. Namibia Espinosa Nodarse*
- Capítulo 158.** Cuidados posoperatorios en el trasplante de pulmón  
*Dr. Juan Carlos López González, Dr. Juan Antonio Gutiérrez Martínez y Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza*
- Capítulo 159.** Timectomía en la miastenia grave  
*Dra. Maritza Pérez Silva y Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez*
- Capítulo 160.** Complicaciones de la cirugía pancreática y de las vías biliares  
*Dr. Rey Cosme Rodríguez Vázquez*
- Capítulo 161.** Complicaciones de la cirugía de la glándula suprarrenal  
*Dr. Rey Cosme Rodríguez Vázquez y Dra. Vivian de la Caridad Betancourt Rodríguez*
- Capítulo 162.** Fístulas enterocutáneas  
*Dr. Hisyovi Cárdenas Suri y Dr. Haddel Garzón Cabrera*
- Capítulo 163.** Estado posoperatorio en la cirugía de control de daño  
*Dr. Jesús Isaac de Armas Prado, Dr. Rodríguez Leonardo y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri*
- Capítulo 164.** Estado posoperatorio en la gran cirugía vascular  
*Dr. Cecilio González Benavides y Dr. Hisyovi Cárdenas Suri*

## URGENCIAS NEFROLÓGICAS

*Dr. Eduardo Fernández Ruiz*

- Capítulo 165.** Insuficiencia renal aguda  
*Dr. Rafael Enrique Cruz Abascal y Dr. Eduardo Fernández Ruiz*
- Capítulo 166.** Síndrome hepatorenal  
*Dr. C. Armando Caballero López*
- Capítulo 167.** Complicaciones graves del tratamiento hemodialítico  
*Dr. Eduardo Fernández Ruiz*
- Capítulo 168.** Procedimientos depuradores extrarrenales  
*Dr. Juan Carlos Hernández San Blas*
- Capítulo 169.** Posoperatorio inmediato del trasplante renal  
*Dra. Odalys Marrero Martínez y Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez*
- Capítulo 170.** Técnicas continuas de remplazo renal en cuidados intensivos  
*Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza y Dr. Roberto Castellanos Gutiérrez*

## ENFERMEDADES EMERGENTES Y REEMERGENTES

*Dra. Lilia María Ortega González y Dr. C. Armando Caballero López*

**Capítulo 171.** Dengue

*Dra. Dalilis Druyet Castillo y Dr. C. Armando Caballero López*

**Capítulo 172.** Fiebres hemorrágicas virales

*Dra. Lilia María Ortega González y Dr. Wilder Reinoso Fernández*

**Capítulo 173.** Enfermedades por hantavirus

*Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo† y Dr. Jorge Alain Caballero Font*

**Capítulo 174.** Chikungunya

*Dr. C. Daniel González Rubio*

**Capítulo 175.** Síndrome respiratorio grave agudo

*Dr. Hubert Blas Rivero Martínez y Dr. Jorge Alain Caballero Font*

**Capítulo 176.** Gripe aviar y nuevos subtipos de virus respiratorios

*Dra. Milena Duque Vizcaíno*

**Capítulo 177.** Influenza A (H1N1)

*Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo† y Dr. Jorge Alain Caballero Font*

**Capítulo 178.** Cólera

*Dr. José Manuel Torres Maceo y Dr. C. Armando Caballero López*

**Capítulo 179.** Leptospirosis grave

*Dr. Ángel Antonio Urbay Ruíz y Dr. C. Armando Caballero López*

**Capítulo 180.** Paludismo en unidades de cuidados intensivos

*Dr. Ángel Antonio Urbay Ruíz y Dr. C. Armando Caballero López*

**Capítulo 181.** Legionelosis

*Dra. Irene Fiterre Lancís y Dr. Armando David Caballero Font*

**Capítulo 182.** Ántrax

*Dra. Lilia María Ortega González*

**Capítulo 183.** Viruela

*Dra. Irene Fiterre Lancís y Dr. Armando David Caballero Font*

**Capítulo 184.** Botulismo

*Dra. Rosa María Arocha Hernández y Dr. Armando David Caballero Font*

**Capítulo 185.** Complicaciones del síndrome de inmunodeficiencia adquirida

*Dra. Lilia María Ortega González, Dr. Omar Batista Kuchinski, Dr. Jesús Valdés Casanova y Dr. Jorge Pérez Ávila*

## OTRAS URGENCIAS

*Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez y Dr. C. Armando Caballero López*

**Capítulo 186.** Analgesia, sedación y *delirium* en el paciente en estado crítico

*Dr. Becket Argüello López*

**Capítulo 187.** Intoxicaciones exógenas

*Dr. C. Armando Caballero López*

**Capítulo 188.** Ahorcamiento incompleto

*Dra. Cecilia del Pozo Hessing*

**Capítulo 189.** Ahogamiento incompleto

*Dra. Cecilia del Pozo Hessing*

**Capítulo 190.** Lesiones provocadas por la electricidad

*Dr. C. Víctor René Navarro Machado*

**Capítulo 191.** Trastornos de la termorregulación

*Dr. Dalsy Torres Ávila*

**Capítulo 192.** Atención al donante de órganos en la unidad de cuidados intensivos

*Dr. Julio Alfredo Blanco Ruíz, Dr. C. Armando Bárbaro Pardo Núñez  
y Dra. Nora Lim Alonso*

**Capítulo 193.** Rabdomiólisis

*Dr. Ángel Antonio Urbay Ruíz*

**Capítulo 194.** Traslado intrahospitalario del paciente grave

*Dra. Yenisey Quintero Méndez*

**Capítulo 195.** Uso de bloqueadores neuromusculares en el paciente en estado crítico

*Dr. Cs. Idoris Cordero Escobar*

**Capítulo 196.** Síndrome antifosfolípido catastrófico

*Dra. Marta María Pérez de Alejo Rodríguez y Dr. José Antonio González Gómez*

**Capítulo 197.** Enfermedades disbáricas

*Dr. Alexis Morales Valderas*



E-CUMED  
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

# CONTENIDO

## **Capítulo 124. Características microbiológicas de las infecciones del paciente grave/ 3**

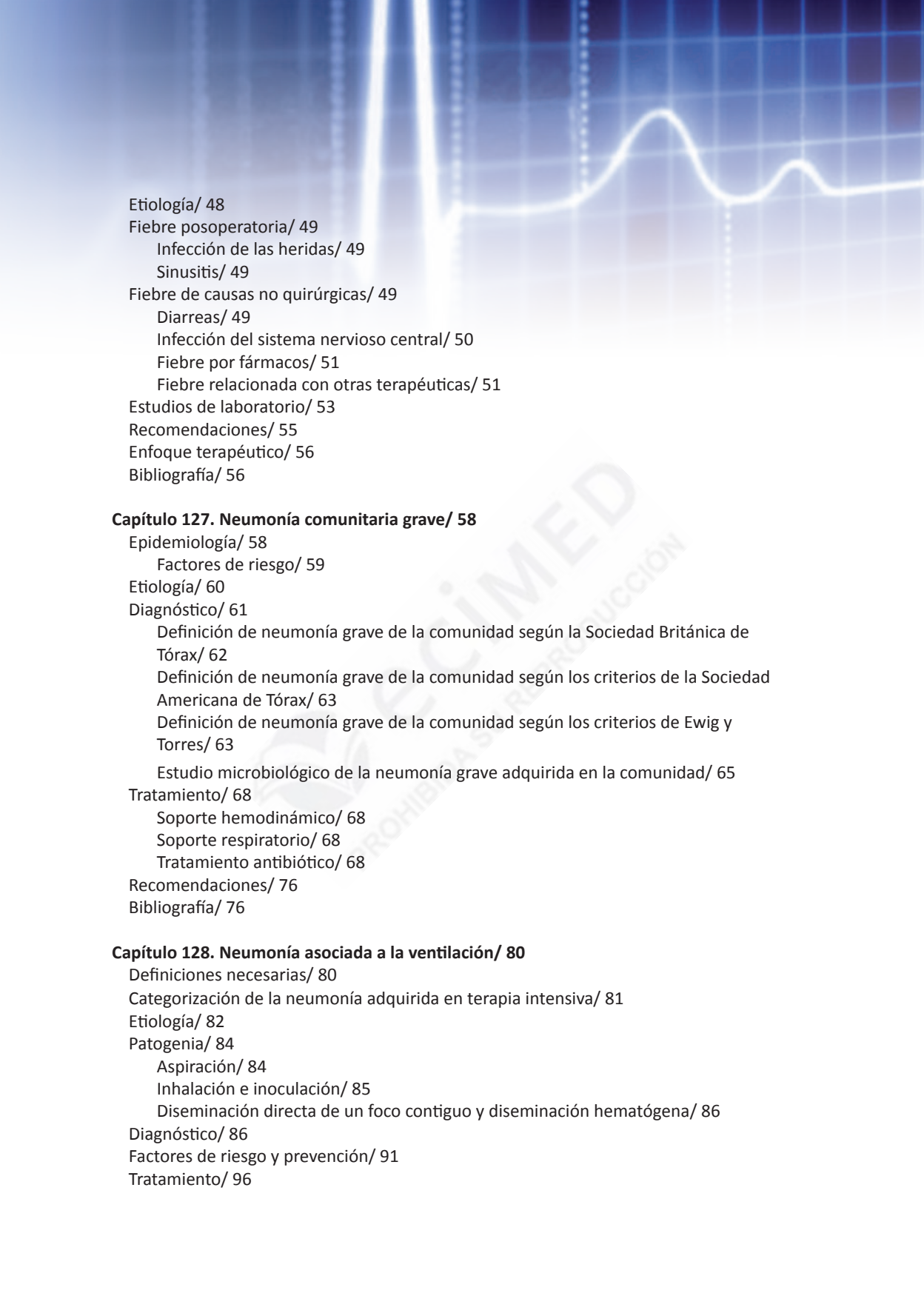
- Flora normal, residente y transitoria/ 3
  - Flora basal o residente y flora transitoria/ 3
  - Colonización y enfermedad/ 4
- Relación entre el intensivista y el laboratorio de microbiología/ 4
- Selección, recolección y transporte de muestras ¿Cuál, cuándo, cuánto y cómo?/ 5
  - Principios generales para la toma de muestras/ 5
  - Procedimientos específicos para la recolección de muestras frecuentes en los servicios de cuidados intensivos/ 6
- Infección asociada a catéteres intravasculares/ 9
  - Toma de muestra de infecciones de piel y tejidos blandos/ 9
  - Toma de muestra de líquidos biológicos/ 10
  - Toma de muestra para el diagnóstico de infecciones del tracto respiratorio inferior/ 11
- Actualización de procedimientos diagnósticos en microbiología/ 13
  - Automatización del laboratorio de microbiología/ 13
  - Diagnóstico molecular/ 13
  - Técnicas inmunodiagnósticas/ 16
- Multirresistencia en el entorno de la unidad de cuidados intensivos/ 18
  - Resistencia intrínseca frente a resistencia adquirida/ 18
  - Principales microorganismos multirresistentes y mecanismos relacionados/ 19
- Consideraciones finales/ 22
- Bibliografía/ 22

## **Capítulo 125. Presión intraabdominal. Síndrome compartimental del abdomen/ 25**

- Presión intraabdominal/ 25
- Hipertensión abdominal/ 27
- Síndrome compartimental del abdomen/ 28
  - Nuevas definiciones/ 29
  - Fisiopatología/ 30
  - Medición de la presión intraabdominal/ 34
  - Tratamiento/ 36
- Resumen/ 42
- Bibliografía/ 42

## **Capítulo 126. Fiebre en el paciente crítico/ 47**

- Concepto/ 47
- Fisiopatología/ 47
- Estadística/ 48

The background of the page features a stylized ECG (heart rate) line in white and light blue, set against a dark blue grid. The line shows a regular rhythm with distinct P waves, QRS complexes, and T waves. The grid consists of vertical and horizontal lines, with the vertical lines being more prominent.

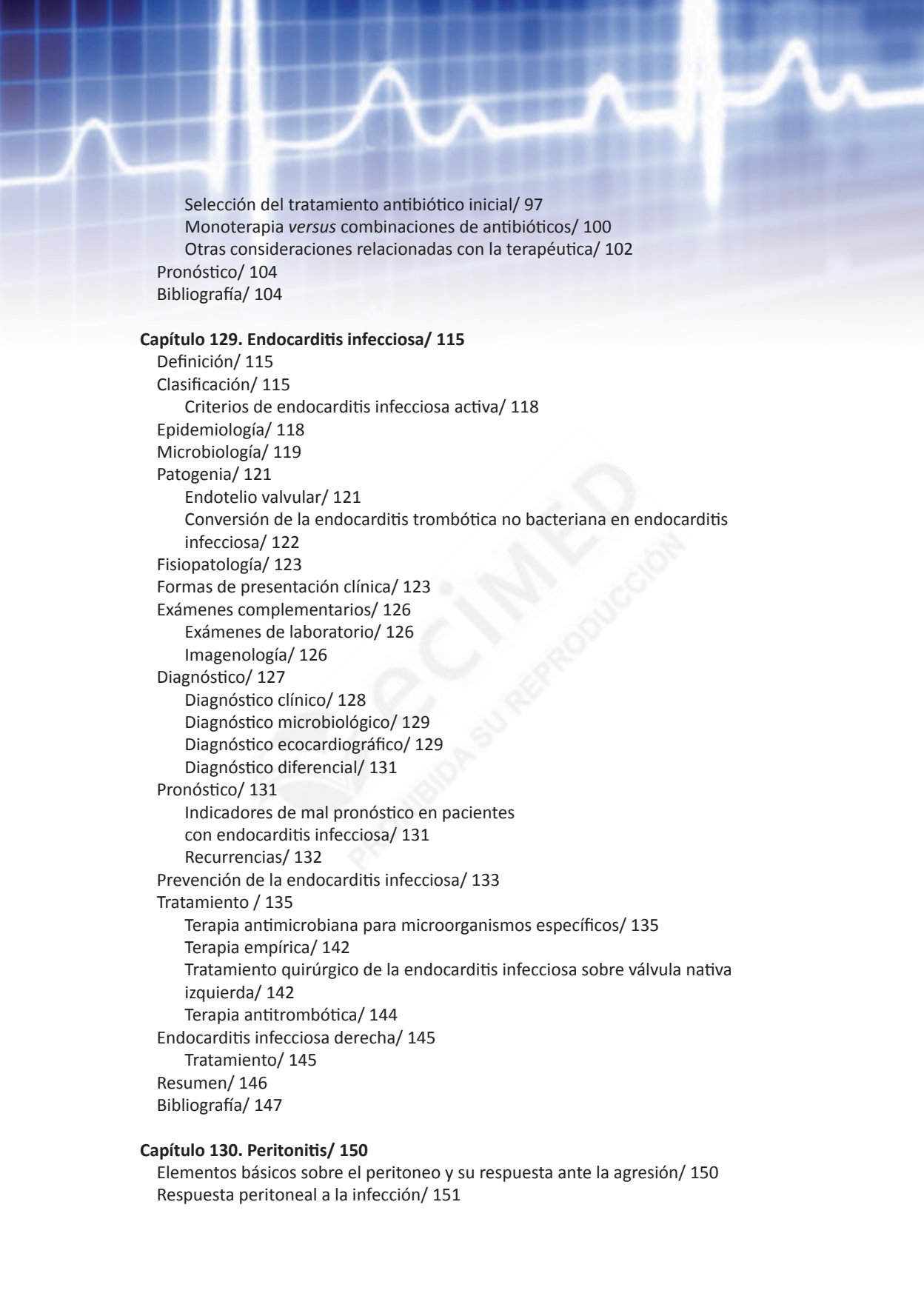
Etiología/ 48  
Fiebre posoperatoria/ 49  
    Infección de las heridas/ 49  
    Sinusitis/ 49  
Fiebre de causas no quirúrgicas/ 49  
    Diarreas/ 49  
    Infección del sistema nervioso central/ 50  
    Fiebre por fármacos/ 51  
    Fiebre relacionada con otras terapéuticas/ 51  
Estudios de laboratorio/ 53  
Recomendaciones/ 55  
Enfoque terapéutico/ 56  
Bibliografía/ 56

### **Capítulo 127. Neumonía comunitaria grave/ 58**

Epidemiología/ 58  
    Factores de riesgo/ 59  
Etiología/ 60  
Diagnóstico/ 61  
    Definición de neumonía grave de la comunidad según la Sociedad Británica de Tórax/ 62  
    Definición de neumonía grave de la comunidad según los criterios de la Sociedad Americana de Tórax/ 63  
    Definición de neumonía grave de la comunidad según los criterios de Ewig y Torres/ 63  
    Estudio microbiológico de la neumonía grave adquirida en la comunidad/ 65  
Tratamiento/ 68  
    Soporte hemodinámico/ 68  
    Soporte respiratorio/ 68  
    Tratamiento antibiótico/ 68  
Recomendaciones/ 76  
Bibliografía/ 76

### **Capítulo 128. Neumonía asociada a la ventilación/ 80**

Definiciones necesarias/ 80  
Categorización de la neumonía adquirida en terapia intensiva/ 81  
Etiología/ 82  
Patogenia/ 84  
    Aspiración/ 84  
    Inhalación e inoculación/ 85  
    Diseminación directa de un foco contiguo y diseminación hematógena/ 86  
Diagnóstico/ 86  
Factores de riesgo y prevención/ 91  
Tratamiento/ 96



Selección del tratamiento antibiótico inicial/ 97  
Monoterapia *versus* combinaciones de antibióticos/ 100  
Otras consideraciones relacionadas con la terapéutica/ 102  
Pronóstico/ 104  
Bibliografía/ 104

### **Capítulo 129. Endocarditis infecciosa/ 115**

Definición/ 115  
Clasificación/ 115  
    Criterios de endocarditis infecciosa activa/ 118  
Epidemiología/ 118  
Microbiología/ 119  
Patogenia/ 121  
    Endotelio valvular/ 121  
    Conversión de la endocarditis trombótica no bacteriana en endocarditis infecciosa/ 122  
Fisiopatología/ 123  
Formas de presentación clínica/ 123  
Exámenes complementarios/ 126  
    Exámenes de laboratorio/ 126  
    Imagenología/ 126  
Diagnóstico/ 127  
    Diagnóstico clínico/ 128  
    Diagnóstico microbiológico/ 129  
    Diagnóstico ecocardiográfico/ 129  
    Diagnóstico diferencial/ 131  
Pronóstico/ 131  
    Indicadores de mal pronóstico en pacientes con endocarditis infecciosa/ 131  
    Recurrencias/ 132  
Prevención de la endocarditis infecciosa/ 133  
Tratamiento / 135  
    Terapia antimicrobiana para microorganismos específicos/ 135  
    Terapia empírica/ 142  
    Tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa izquierda/ 142  
    Terapia antitrombótica/ 144  
Endocarditis infecciosa derecha/ 145  
    Tratamiento/ 145  
Resumen/ 146  
Bibliografía/ 147

### **Capítulo 130. Peritonitis/ 150**

Elementos básicos sobre el peritoneo y su respuesta ante la agresión/ 150  
Respuesta peritoneal a la infección/ 151

Respuesta local a la infección/	151
Respuesta sistémica a la infección peritoneal/	153
Peritonitis primaria/	154
Ascitis neutrocítica con cultivo negativo/	156
Bacteriascitis monomicrobiana no neutrocítica/	157
Bacteriascitis polimicrobiana/	157
Tratamiento/	157
Peritonitis secundaria/	157
Atención a los pacientes con peritonitis secundaria/	161
Diferencia entre peritonitis primaria y secundaria/	166
Complicaciones de las peritonitis secundarias/	167
Peritonitis terciaria/	170
Bibliografía/	174

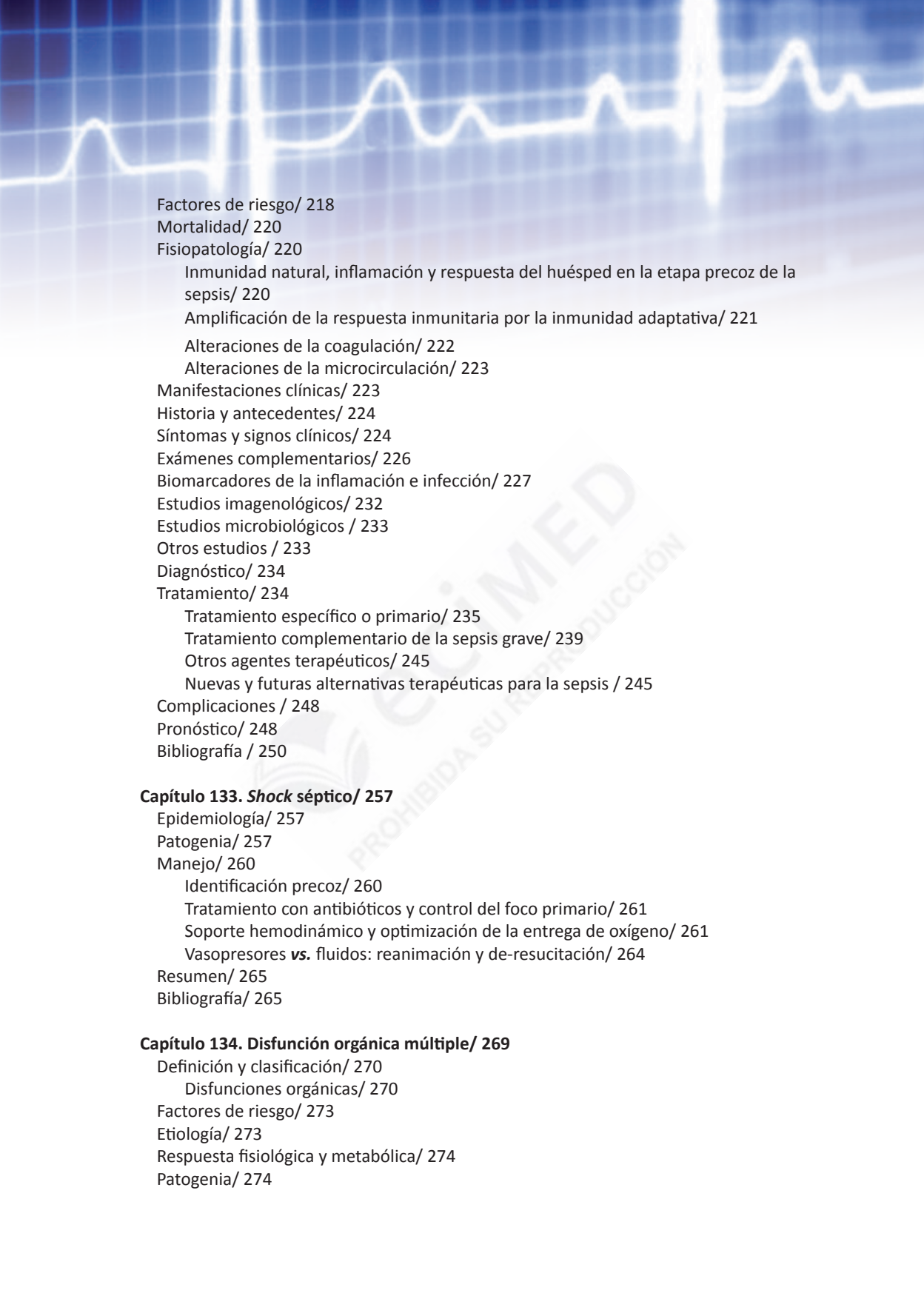
### **Capítulo 131. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica/ 179**

Epidemiología/	179
Terminología/	180
Definiciones y clasificación de la sepsis/	180
Definiciones actuales/	182
Criterios de disfunción de órganos /	183
Fisiología de la inflamación/	184
Fisiopatología del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica/	185
Utilización deficiente de oxígeno/	186
Respuesta hemodinámica variable/	187
Activación de los elementos celulares y mediadores biológicos/	188
Otros conceptos dentro del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica/	192
Evaluación inicial y diagnóstico/	194
Tratamiento/	196
Manejo terapéutico del <b>shock</b> séptico/	196
Resucitación inicial con volumen/	198
Optimización de la vía aérea y la respiración/	199
Terapia cardiovascular con fármacos vasopresores y/o inotrópicos y vasodilatadores/	199
Tratamiento antibiótico/	201
Otras medidas terapéuticas que intervienen en la evolución del paciente/	202
Otras terapéuticas empleadas en la sepsis grave y el <b>shock</b> séptico/	203
Bibliografía/	206

### **Capítulo 132. Sepsis en el paciente en estado crítico/ 213**

Definiciones de sepsis y sus estadios/	213
Epidemiología/	215
Incidencia/	215
Etiología/	216
Microorganismos causales/	217





Factores de riesgo/ 218  
Mortalidad/ 220  
Fisiopatología/ 220  
    Inmunidad natural, inflamación y respuesta del huésped en la etapa precoz de la sepsis/ 220  
    Amplificación de la respuesta inmunitaria por la inmunidad adaptativa/ 221  
    Alteraciones de la coagulación/ 222  
    Alteraciones de la microcirculación/ 223  
Manifestaciones clínicas/ 223  
Historia y antecedentes/ 224  
Síntomas y signos clínicos/ 224  
Exámenes complementarios/ 226  
Biomarcadores de la inflamación e infección/ 227  
Estudios imagenológicos/ 232  
Estudios microbiológicos / 233  
Otros estudios / 233  
Diagnóstico/ 234  
Tratamiento/ 234  
    Tratamiento específico o primario/ 235  
    Tratamiento complementario de la sepsis grave/ 239  
    Otros agentes terapéuticos/ 245  
    Nuevas y futuras alternativas terapéuticas para la sepsis / 245  
Complicaciones / 248  
Pronóstico/ 248  
Bibliografía / 250

### **Capítulo 133. Shock séptico/ 257**

Epidemiología/ 257  
Patogenia/ 257  
Manejo/ 260  
    Identificación precoz/ 260  
    Tratamiento con antibióticos y control del foco primario/ 261  
    Soporte hemodinámico y optimización de la entrega de oxígeno/ 261  
    Vasopresores *vs.* fluidos: reanimación y de-resucitación/ 264  
Resumen/ 265  
Bibliografía/ 265

### **Capítulo 134. Disfunción orgánica múltiple/ 269**

Definición y clasificación/ 270  
    Disfunciones orgánicas/ 270  
Factores de riesgo/ 273  
Etiología/ 273  
Respuesta fisiológica y metabólica/ 274  
Patogenia/ 274

Principales mediadores en la génesis del síndrome de disfunción múltiple de órganos/	275
Mecanismos de disfunción orgánica/	275
Lesión por isquemia/reperfusión/	275
Liberación de mediadores de respuesta inflamatoria /	276
Activación de sistemas celulares inmunes /	278
Hipótesis del intestino/	279
Prevención/	280
Tratamiento /	281
Medidas para optimizar el transporte de oxígeno/	281
Apoyo nutricional/	282
Medidas para evitar la traslocación bacteriana/	282
Medidas que contribuyen a la conservación de la pared intestinal/	283
Medidas de apoyo dirigidas a la disfunción de órganos específicos/	283
Terapéuticas contra endotoxinas/	284
Bloqueo y eliminación de citoquinas /	284
Medidas para bloquear otros mediadores/	284
Otras medidas terapéuticas /	284
Tratamiento futuro/	285
Pronóstico/	285
Consideraciones finales/	285
Bibliografía/	285

### **Capítulo 135. Síndrome de disfunción mitocondrial y microvascular/ 287**

Estructura y función mitocondrial/	288
Definición del síndrome de disfunción mitocondrial y de la microcirculación/	291
Trastornos del metabolismo energético celular/	291
Disminución en la liberación de piruvato dentro del ciclo del ácido tricarbóxico/	291
Inhibición de enzimas claves implicadas en el ciclo del ácido tricarbóxico o en la cadena transportadora de electrones/	292
Activación de la poli (ADP-ribosa) polimerasa-1/	292
Factor inducible por la hipoxia 1 alfa/	293
Disfunción mitocondrial/	293
Microcirculación/	294
Tratamiento del síndrome de disfunción mitocondrial y de la microcirculación /	297
Bibliografía/	299

### **Capítulo 136. Estrategia antimicrobiana en las unidades de cuidados intensivos de un hospital clínicoquirúrgico complejo/ 302**

Breve recuento adecuado a la realidad del Comité Antibiótico/	303
Política antimicrobiana/	304
Premisas de la estrategia de trabajo/	304
Algunas consideraciones metodológicas/	305
Infecciones fúngicas en los cuidados intensivos/	306
Líneas generales aplicables en unidades de terapia intensiva/	307

Antibiótico estratégico y de utilización cotidiana/	308
Mecanismo de acción de los antibióticos/	312
Tiempo de utilización de los antimicrobianos/	315
Resistencia bacteriana/	316
Interacción paciente-germen-antimicrobiano/	324
Futuro de nuevos antibióticos/	328
Antivirales en la terapéutica de los cuidados intensivos/	333
Clasificación de los fármacos antivirales/	333
Consideraciones económicas de los antimicrobianos/	342
Resistencia a los antibióticos según las directivas de la Organización Mundial de la Salud/	344
Adaptación del concepto de antimicrobianos a la realidad de los cuidados intensivos/	346
Bibliografía/	361

**Capítulo 137. Pautas para el tratamiento antibiótico empírico de las infecciones en la unidad de cuidados intensivos/ 366**

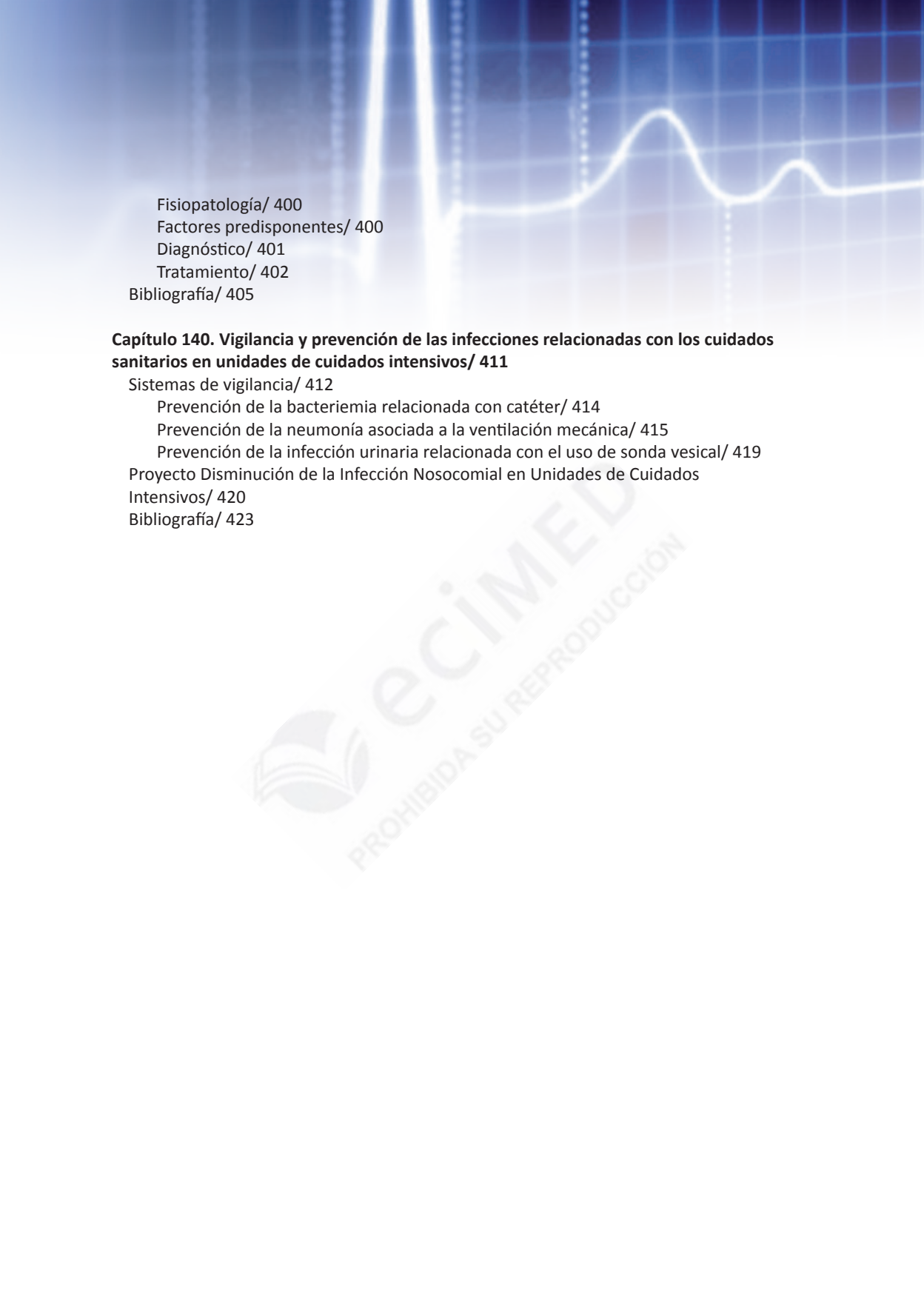
Normas y estrategias para la selección de antibióticos/	366
Factores que se consideran para la selección de la antibioticoterapia empírica/	367
Bibliografía/	374

**Capítulo 138. Tratamiento de la candidiasis invasiva en cuidados intensivos/ 376**

Conceptos/	376
Epidemiología/	377
Factores de riesgos/	378
Patogenia/	379
Clínica/	380
Diagnóstico/	380
Sospecha clínica/	380
Tratamiento/	382
Polienos/	383
Azoles/	383
Equinocandinas/	384
Duración del tratamiento/	386
Bibliografía/	386

**Capítulo 139. Infecciones graves de tejidos blandos/ 389**

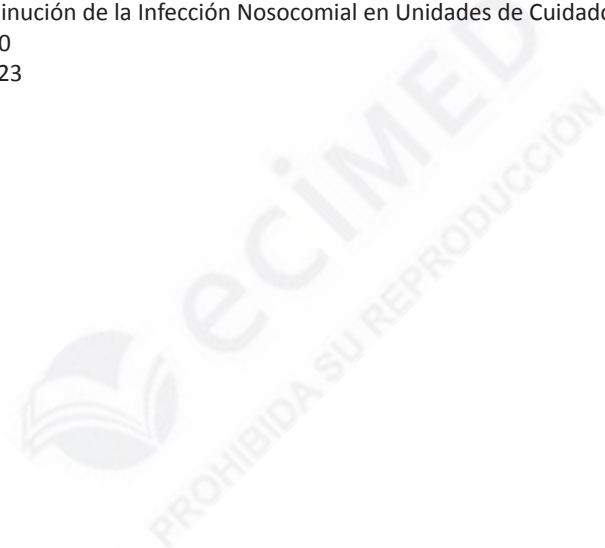
Gangrena gaseosa/	389
Gangrena gaseosa por causa traumática (mionecrosis por clostridios)/	390
Gangrena espontánea/	395
Fascitis necrotizante/	396
Epidemiología/	396
Fascitis necrotizante tipo I/	397
Fascitis necrotizante del neonato/	399
Fascitis necrotizante tipo II/	399
Fascitis necrotizante tipo III/	399

The background of the page features a white ECG (heart rate) line on a blue grid. The grid is composed of vertical and horizontal lines, with the vertical lines being more prominent. The ECG line shows a regular rhythm with distinct P waves, QRS complexes, and T waves. The overall color scheme is blue and white.

Fisiopatología/ 400  
Factores predisponentes/ 400  
Diagnóstico/ 401  
Tratamiento/ 402  
Bibliografía/ 405

**Capítulo 140. Vigilancia y prevención de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios en unidades de cuidados intensivos/ 411**

Sistemas de vigilancia/ 412  
    Prevención de la bacteriemia relacionada con catéter/ 414  
    Prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica/ 415  
    Prevención de la infección urinaria relacionada con el uso de sonda vesical/ 419  
Proyecto Disminución de la Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos/ 420  
Bibliografía/ 423



# SIGLAS Y ABREVIATURAS

## A

AMPc	adenosín monofosfato cíclico
APRV	ventilación de liberación de presión de la vía aérea
AP-t	activador del plasminógeno de origen tisular
AT III	antitrombina III

## B

BET	bifásica exponencial truncada
BiPAP	presión positiva binivel
BRL	bifásica rectilínea

## C

CaO <sub>2</sub>	contenido de oxígeno arterial
CAP	catéter en la arteria pulmonar
CCE	índice de estrés cardiaco
CDC	Centro para el Control de las Enfermedades
CDE	<i>compliance</i> dinámica efectiva
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
COHb	carboxihemoglobina
CPAP	presión continua en vías aéreas
CtCO <sub>2</sub>	concentración total de dióxido de carbono

## D

DA-aO <sub>2</sub>	diferencia alveoloarterial de oxígeno
Da-vyO <sub>2</sub>	diferencia en la saturación arterio-venosa yugular de oxígeno
DBA	déficit de base actual
DLO <sub>2</sub>	difusión del pulmón para el oxígeno
DO <sub>2</sub>	disponibilidad de oxígeno

## E

ECCO <sub>2</sub> -R	eliminación extracorpórea de dióxido de carbono
ECMO	oxigenación por membrana extracorpórea
EDT	ecografía Doppler transesofágica
EELV	volumen de fin de espiración
ELISA	ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
ETCO <sub>2</sub>	dióxido de carbono al final de la espiración
ET-CO <sub>2</sub>	dióxido de carbono al final de la inspiración
EVLW	medición del agua extravascular pulmonar

## F

FEV <sub>1</sub>	volumen espiratorio máximo en el primer segundo
FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FHbO <sub>2</sub>	fracción de oxyhemoglobina
FiO <sub>2</sub>	fracción inspiratoria de oxígeno
FmetHb	fracción de metahemoglobina
FSHb	fracción de sulfahemoglobina
FvW	factor von Willebrand

## G

GAT	globulina antitrombocítica
GMPC	guanosín monofosfato cíclico

## H

Hb S	hemoglobina S
Hb	hemoglobina
HbO <sub>2</sub>	hemoglobina ligada al oxígeno
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HbR	hemoglobina reducida
HH	humidificación activa

HHb	deoxyhemoglobina o hemoglobina reducida
HME	intercambiador de humedad y calor
HNF	heparina no fraccionada

### I

IAP-1	inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1
IL	interleucina
IMV	ventilación mandatoria intermitente
INR	razón normalizada internacional ( <i>internacional normalized ratio</i> , por sus siglas en inglés)
ITBV	índice de volumen sanguíneo intratorácico

### K

KAPM	kininógeno de alto peso molecular
------	-----------------------------------

### M

MCP-1	proteína quimioatrayente de monocitos 1
MetHb	metahemoglobina
MHI	hiperinsuflación manual
MMV	ventilación mandatoria máxima
MTt	periodo medio de paso
MVO <sub>2</sub>	consumo de oxígeno miocárdico

### N

NAV	neumonía asociada a la ventilación
NAVA	ventilación asistida ajustada neuronalmente
NEEP	presión espiratoria final negativa
NHSN	Red Nacional para la Seguridad en la Atención Sanitaria de los Estados Unidos

### O

OBP	ondas bifásicas pulsadas
-----	--------------------------

### P

PACO <sub>2</sub>	presión alveolar de dióxido de carbono
PaCO <sub>2</sub>	presión arterial de dióxido de carbono
Pa-ETCO <sub>2</sub>	diferencia alveoloarterial normal de presión de dióxido de carbono
PAI-1	inhibidor del activador del plasminógeno 1
PAO <sub>2</sub>	presión alveolar oxígeno
PaO <sub>2</sub>	presión arterial de oxígeno
PAP	plasmina-α 2 antiplasmina
PbO <sub>2</sub>	presión cerebral de oxígeno
Pcap	presión capilar pulmonar
PCO <sub>2</sub>	presión parcial de anhídrico carbónico
PCV	ventilación con control de presión
PEEP	presión positiva al final de la espiración
PEEPI	presión positiva al final de la espiración intrínseca
PiO <sub>2</sub>	presión inspirada de oxígeno
PMR	potencial de membrana en reposo
PO <sub>2</sub>	presión parcial de oxígeno
PPI	presión positiva intermitente
PsICO <sub>2</sub>	presión parcial de anhídrico carbónico sublingual
PSV	ventilación con presión de soporte
PTCO <sub>2</sub>	presión parcial de anhídrico carbónico gástrica
PvCO <sub>2</sub>	presión venosa de dióxido de carbono

PvO <sub>2</sub>	presión venosa de oxígeno
PVPI	índice de permeabilidad vascular pulmonar
Px	presión de extracción arterial de oxígeno

## R

RCP-C	reanimación cardiopulmocerebral
ROP	índice de respiración superficial rápida de oclusión

## S

SaO <sub>2</sub>	saturación arterial de oxígeno
ScO <sub>2</sub>	saturación cerebral de oxígeno
SHb	sulfahemoglobina
SIMV	ventilación mandatoria intermitente sincronizada
SpCO	saturación parcial de monóxido de carbono
SpO <sub>2</sub>	saturación parcial de oxígeno
SpO <sub>2</sub>	saturación pulsátil de oxígeno
SvcO <sub>2</sub>	saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada
SvjO <sub>2</sub>	saturación venosa yugular de oxígeno
SvO <sub>2</sub>	saturación venosa de oxígeno
SvyO <sub>2</sub>	saturación venosa yugular de oxígeno

## T

TAFI	inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina
TCL	triglicéridos de cadena larga
TCM	triglicéridos de cadena media
TNF-α	factor de necrosis tumoral alfa

TO <sub>2</sub>	transporte de oxígeno
TPTa	tiempo de tromboplastina parcial activada

## V

V/Q	ventilación/perfusión
VAM	ventilación artificial mecánica
VAPS	presión de soporte con volumen asegurado
VEF <sub>1</sub>	volumen espiratorio forzado en 1 s
VILI	ventilación inducida por lesión pulmonar o <i>Ventilation Induced Lung Injury</i>
VISA	vancomycin intermediate <i>Staphylococcus aureus</i> , por sus siglas en inglés
VMNI	ventilación mecánica no invasiva
VNI	ventilación no invasiva
VPIA	ventilación pulmonar independiente asincrónica
VPIs	ventilación pulmonar independiente sincronizada
VPPI	ventilación a presión positiva intermitente
VPS	presión de soporte variable
VSF	volumen sistólico final
Vt	volumen corriente
Vtesp	volumen corriente espirado
VVS	porcentaje de variación en el área

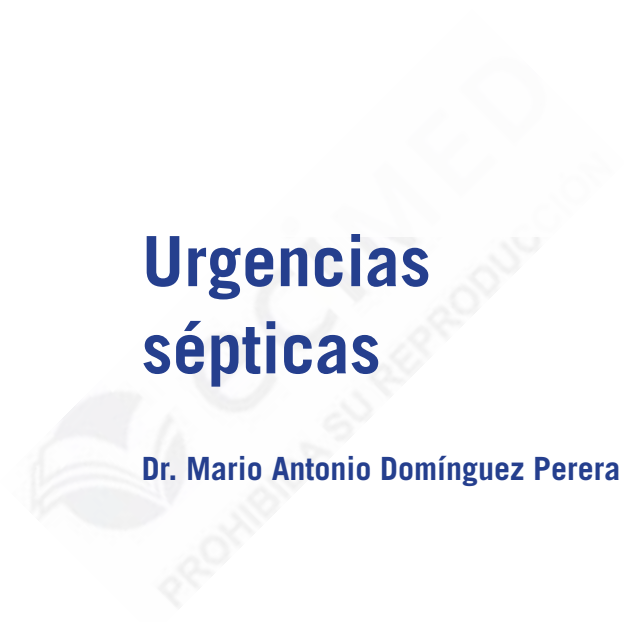
## W

WSACS	Sociedad Mundial de Síndrome de Compartimiento Abdominal
-------	--



# **Urgencias sépticas**

**Dr. Mario Antonio Domínguez Perera**





## CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LAS INFECCIONES DEL PACIENTE GRAVE

Dr. Elías Guilarte García

---

Una era caracterizada por la emergencia de gérmenes multirresistentes, la necesidad de elevar la calidad de los servicios, las políticas de antibióticos cada vez más precisas y la reivindicación del control de las infecciones, demanda que el médico intensivista posea mayor bagaje de conocimientos sobre microbiología. Su contraparte, los médicos microbiólogos, deben estar al tanto de los problemas y las necesidades derivados de la atención a pacientes en estado crítico. Una activa comunicación entre el microbiólogo y el intensivista es imprescindible para elevar significativamente las probabilidades de éxito en el tratamiento del paciente con infección grave, admitido en este tipo de servicios.

### Flora normal, residente y transitoria

La flora humana normal o microbiota humana normal es el conjunto de microorganismos que conviven con el huésped en estado normal, sin causarle enfermedad. Su composición es característica para la especie humana, tanto en los gérmenes que la componen, como en su número y distribución en el organismo.

### Flora basal o residente y flora transitoria

La flora residente es la propia de cada región del organismo y está constituida por gérmenes que siempre están presentes en ese sector; por ejemplo, *Staphylococcus epidermidis* en la piel o *Escherichia coli* en el intestino. En cambio, la flora transitoria es variable de un ser humano a otro y ante determinadas situaciones; está compuesta por gérmenes que colonizan en forma intermitente un determinado sector. Esta flora transitoria puede contener bacterias potencialmente patógenas para el propio individuo u otras personas que entran en contacto con él. El intensivista y en general todo médico debe estar familiarizado con los agentes microbianos típico de las diferentes áreas del cuerpo humano; este conocimiento es indispensable durante el análisis de los resultados y en la toma de decisiones para el tratamiento.

### Importancia de la microbiota normal

La flora humana normal representa un importante mecanismo de defensa del huésped: contribuye a una adecuada respuesta inmunológica en el organismo y previene la colonización de la piel y las mucosas por bacterias que pueden ser patógenas y que compiten por receptores celulares, nutrientes o generan un ambiente inapropiado para el desarrollo de agentes dañinos.

## Factores que afectan la flora normal

La microbiota humana normal es susceptible a numerosos factores y se mantiene cambiando durante toda la vida. Entre los factores que la afectan están la edad, la dieta y la higiene personal; igualmente los cambios del estado de salud y la capacidad de respuesta inmunitaria pueden alterar gravemente el delicado equilibrio que existe entre el ser humano y los microorganismos que subsisten en su interior. La hospitalización de un paciente puede hacer que los microorganismos normales de la orofaringe sean sustituidos por bacilos gramnegativos (p. ej., *Klebsiella* o *Pseudomonas*) que pueden invadir los pulmones y causar neumonía. De igual modo, la proliferación de *Clostridium difficile* en el aparato digestivo se encuentra controlada por las bacterias presentes en el intestino; sin embargo, en presencia de antibióticos se elimina esta microbiota indígena y *C. difficile* es capaz de proliferar, provocar diarrea y colitis.

## Colonización y enfermedad

Se debe diferenciar entre colonización y enfermedad. Se denomina colonización al establecimiento y la multiplicación de microorganismos en número suficiente, durante un determinado período sin alterar las funciones normales del organismo ni generar respuesta clínica o inmunológica por parte del huésped. La enfermedad o infección aparece cuando la interacción entre el microorganismo y el ser humano ocasiona un proceso patológico que provoca daños en el anfitrión o respuesta inmunitaria por parte de este último, detectable por medios serológicos.

La colonización puede ser el paso inicial de una infección. La colonización respiratoria de pacientes en estado crítico intubados puede ocurrir durante horas; las nuevas poblaciones bacterianas suelen ser agentes seleccionados bajo presión antibiótica, portadores de genes de multi-resistencia, como el *Acinetobacter baumannii*, un cocobacilo aerobio gramnegativo, considerado en la actualidad el paradigma de las infecciones nosocomiales debido a su enorme facilidad para el desarrollo de resistencias frente al tratamiento antimicrobiano. La relación entre colonización previa e infección se ha demostrado ampliamente en la neumonía asociada a ventilación mecánica.

Discernir entre colonización y posible infección puede resultar complicado en determinados casos; entre los elementos que se deben considerar están: presencia de manifestaciones clínicas atribuibles a la infección (fiebre, deterioro del estado general, broncorrea, evidencia clínica de un foco infeccioso o reactantes de fase aguda) y los resultados de cultivos cuantitativos y semicuantitativos realizados en el laboratorio. Es útil también valorar el estado del paciente, la presencia o no de complicaciones asociadas y las condiciones de toma de la muestra.

## Relación entre el intensivista y el laboratorio de microbiología

Las infecciones bacterianas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos; la tasa de infecciones calculada en sus pacientes es de 5 a 10 veces más alta que en otros servicios, y a este tipo de unidades corresponde aproximadamente el 24 % de las infecciones nosocomiales notificadas en un hospital. Esta situación es el resultado de un amplio número de factores predisponentes: coexistencia en el paciente de otras enfermedades graves, uso habitual de dispositivos y procedimientos invasivos, frecuente y prolongado empleo de antibióticos de amplio espectro que generan elevada presión selectiva en la microbiota endógena y medioambiental de la unidad.

# Selección, recolección y transporte de muestras

## ¿Cuál, cuándo, cuánto y cómo?

En las salas de cuidados intensivos la selección, recogida y el rápido transporte de la muestra al laboratorio son mayormente responsabilidad del equipo médico-enfermera; el microbiólogo se encargará de la selección de los medios de cultivo apropiados y los sistemas o procedimientos diagnósticos que va a emplear en cada caso. Sin embargo, el microbiólogo debe estar listo para asistir y orientar al médico respecto al tipo de muestra, el procedimiento de recolección más apropiado y las posibles alternativas según el diagnóstico y las condiciones del paciente. Todo esto destaca una vez más que ambos servicios deben mantener estrecha relación.

### Principios generales para la toma de muestras

*El material debe provenir del sitio real de infección.* Aunque parece obvio que la mejor muestra es la tomada en el sitio de mayor concentración del organismo infectante, no siempre es así; de manera que la selección debe basarse en el conocimiento del agente infeccioso o los posibles agentes infecciosos involucrados. Valga de ejemplo la legionelosis (*Legionella pneumophila*), cuadro neumónico donde la detección de antígenos en la orina resulta un método sencillo, rápido y sensible para el serotipo 1 (el más frecuente), en comparación con el aislamiento a partir de muestras respiratorias, técnica difícil y de numerosos requerimientos.

También se debe tener en cuenta que el hallazgo de un determinado agente patógeno en una muestra no implica necesariamente una relación de causa y efecto entre el agente y la enfermedad. La detección de adenovirus en un exudado nasofaríngeo, sobre todo mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP), puede significar solo un proceso concurrente, dada la extraordinaria sensibilidad de estos métodos y los frecuentes reportes de persistencia del virus a bajos niveles; igualmente el aislamiento de reconocidos agentes patógenos bacterianos en muestras respiratorias altas, pueden representar procesos transitorios de colonización. Sin embargo, cada uno de estos hallazgos debe ser valorado con sumo cuidado y discutidos entre el médico microbiólogo y el intensivista.

*Establecer los tiempos óptimos de recolección para mejorar las posibilidades de recuperar el agente causal.* Existen pocos ejemplos tan ilustrativos como la fiebre tifoidea y su progresión clínica para demostrar la necesidad de tomar la muestra apropiada en el momento adecuado.

*Recolectar la muestra con un mínimo de contaminación de los tejidos y las secreciones circundantes.* La aplicación de este principio puede hacer más o menos preciso el diagnóstico microbiológico; en una muestra muy contaminada con agentes de flora normal será mucho más difícil detectar al verdadero agente causal; en muchos casos este tipo de muestras será rechazada por el laboratorio, reportada como posiblemente contaminada o portadora de flora normal. En acápites posteriores de este capítulo se abundará en este principio en particular.

*Obtener cantidades suficientes de la muestra para la realización de los procedimientos diagnósticos solicitados.* Con demasiada frecuencia llegan a los laboratorios muestras con escaso volumen, de las cuales se pretenden un sinnúmero de investigaciones, para hallar bacterias, micobacterias, infecciones fúngicas y virales. Este punto en particular cobra mayor importancia cuando se trata de muestras valiosas de pacientes graves o muy debilitados, niños pequeños o recién nacidos y especímenes colectados por métodos invasivos, difíciles de obtener nuevamente. Sería útil tener a mano en cada servicio guías rápidas de toma de muestra acordes con las capacidades del laboratorio de cada institución. Cabe añadir que no son raros los casos donde resulta difícil o imposible coleccionar la cantidad adecuada de la muestra; esta situación debe ser comunicada al laboratorio, quienes deben brindar orientación respecto a las prioridades o los métodos alternativos.

*Emplear dispositivos de toma de muestra y recipientes adecuados.* Todos los instrumentos de toma de muestra y recipientes deben ser estériles. Se debe tener en cuenta su diseño y empleo, manipularlos de manera adecuada, así como cerciorarse de que cierren herméticamente, a fin de evitar derrames posteriores y contaminación. Debe evitarse el empleo de hisopos para todas las muestras que puedan ser colectadas por aspiración, punción o drenaje. Aunque resulte cómodo y fácil, el empleo de hisopos para este tipo de muestras limita de forma considerable la cantidad de espécimen disponible y se contaminan fácilmente.

Siempre que sea posible debe obtenerse la muestra antes de iniciar el tratamiento antibiótico.

*El recipiente con la muestra debe estar correctamente rotulado y acompañado de la información necesaria.* Además de las implicaciones lógicas de identificar bien la muestra, los médicos asistentes deben comprender que una breve reseña del paciente del que proviene la muestra, puede llegar a ser decisivo para evaluar un determinado aislamiento y, como consecuencia, realizar un diagnóstico correcto; además, esta información influirá en la cantidad y calidad del informe que proveerá el laboratorio.

*Una vez que las muestras clínicas han sido recolectadas, deben ser transportadas al laboratorio tan pronto como sea posible.* Esto asegura la sobrevivencia y el aislamiento de microorganismos fastidiosos, previene el sobrecrecimiento de otros microorganismos presentes en la muestra, disminuye el tiempo de contacto de los microorganismos con agentes anestésicos locales que pudieran haber sido utilizados durante la recolección y favorece un diagnóstico más preciso del proceso infeccioso. Idealmente, todos los recipientes que contengan muestras clínicas deben ser transportados en bolsas plásticas selladas, con dos compartimientos separados: uno para el recipiente y otro para la documentación.

## Procedimientos específicos para la recolección de muestras frecuentes en los servicios de cuidados intensivos

### Hemocultivos

La detección de la bacteriemia y la funguemia constituye una de las prioridades del Servicio de Microbiología Clínica. Su identificación temprana y precisa es de vital importancia dada su elevada mortalidad que oscila entre el 20 y el 50 %. El diagnóstico definitivo de la bacteriemia se establece cuando se aísla el microorganismo causal en la sangre del enfermo mediante el cultivo de esta. Un aislamiento positivo en sangre permite identificar el agente causal, su sensibilidad a los antimicrobianos y administrar el tratamiento o hacer las modificaciones necesarias a la terapia empírica ya establecida.

Múltiples son las situaciones en las que se requiere extraer hemocultivos, pero, de forma general, deben realizarse siempre que exista sospecha clínica de sepsis, meningitis, osteomielitis, pielonefritis, infección intraabdominal, artritis, infecciones graves de la piel y los tejidos blandos, neumonía, endocarditis y fiebre de origen desconocido (absceso oculto, fiebre tifoidea, brucelosis, tularemia, etc.); y antes de la administración de la terapia antimicrobiana sistémica, si el tratamiento ya ha comenzado, las muestras aún pueden ser colectadas, pero los resultados negativos deben interpretarse con cuidado.

La probabilidad de que el resultado de los hemocultivos positivos represente una bacteriemia verdadera aumenta cuando la muestra se obtiene adecuadamente y, en este punto, el personal asistencial desempeña un papel determinante. Entre los elementos que deben tenerse

en cuenta están el momento de la colección, el número e intervalo de extracciones, el volumen y en especial la metodología empleada durante la extracción.

*Momento de la extracción.* Teniendo en cuenta que la fiebre es a menudo una respuesta retrasada respecto al ingreso de las bacterias en el torrente sanguíneo y que las bacterias son eliminadas rápidamente de la sangre por las células del sistema reticuloendotelial, se sugiere de modo general que el momento óptimo para la extracción de hemocultivos es exactamente antes del inicio de la fiebre y los escalofríos. Sin embargo, dado que dicho momento es difícil de predecir con exactitud existen alternativas de acuerdo con el tipo de bacteriemia sospechada. Si la bacteriemia es continua como en la endocarditis, el momento de la extracción de la muestra de sangre es indiferente; sin embargo, si la bacteriemia es intermitente como ocurre en algunas infecciones, o transitoria, que suele producirse después de manipulaciones en superficies mucosas no estériles (procedimientos dentales o urológicos y endoscopias), en tejidos infectados (abscesos, forúnculos, celulitis), que constituyen la mayoría de las bacteriemias, la muestra de sangre debe extraerse lo más cerca posible del pico febril, preferiblemente antes del comienzo de este.

*Procedimiento.* La metodología detallada para la colección de la muestra para hemocultivo se ha descrito en varios textos y publicaciones disponibles; en este acápite solo se referirán los elementos más importantes.

La muestra de sangre para hemocultivo debe extraerse de una vena, generalmente las del antebrazo. La utilización de sangre arterial no ha demostrado ventajas sobre la venosa. Salvo en pocas excepciones, se desaconseja realizar la extracción de sangre a través de catéteres intravenosos o intraarteriales permanentes. La obtención de esta muestra mediante catéteres centrales puede estar indicada cuando el acceso periférico no es posible y en los casos donde se sospeche bacteriemia asociada a catéter, en cuyo caso se deberá recolectar una segunda muestra periférica para comparar los resultados en el laboratorio de microbiología.

Asepsia de la piel. El principal problema para la interpretación correcta de los hemocultivos es su contaminación con la microbiota cutánea durante la extracción. Para reducir la probabilidad de introducir microorganismos contaminantes desde la piel, el sitio donde se realizará la venopunción puede prepararse según se describe:

- Después de la palpación de la vena elegida para la punción, se limpiará la zona con alcohol isopropílico o etílico al 70 % durante 30 s (también se recomienda previamente lavar con jabón y enjuagar con agua estéril).
- Seguidamente se aplicará una solución yodada (tintura de yodo al 1-2 % durante 30 s o povidona yodada al 10 % durante 1-2 min), cubriendo un área circular de 2 a 4 cm de diámetro. Es importante dejar secar el compuesto yodado para que ejerza su acción oxidante y evitar tocar con los dedos el lugar de la venopunción, así como hablar o toser mientras se realiza la extracción; el personal sanitario casi siempre está apurado, por tanto, tiene la fuerte tentación de no permitir el contacto prolongado que se requiere con estas soluciones.
- Si se debe palpar nuevamente el sitio, luego de la preparación con yodo y alcohol, se debe emplear un guante estéril. En pacientes alérgicos a los compuestos yodados se deben realizar dos limpiezas con alcohol isopropílico.

Extracción de la muestra e inoculación de los frascos de hemocultivo. Antes de proceder a la extracción se limpiarán los tapones de los frascos de hemocultivo con un antiséptico que se dejará secar para evitar su entrada en el interior del frasco al inocular la sangre. Se ha demostrado que la introducción de pequeñas cantidades de antiséptico en el frasco puede inhibir el crecimiento bacteriano. Seguidamente, se insertará la aguja en la vena elegida y se extraerá el volumen de sangre sin utilizar anticoagulante. No debe ponerse algodón u otro material no estéril sobre la aguja en el momento de sacarla de la vena. Los frascos de hemocultivo deben inocularse rápidamente para evitar la coagulación de la sangre en la jeringa, atravesándolos con la aguja

en posición vertical. Se inoculará en primer lugar el frasco anaerobio, y se evitará la entrada de aire, seguido del aerobio, invirtiéndolos varias veces para mezclar la sangre y el medio de cultivo.

Por muchos años ha sido una práctica habitual, e incluso recomendado el cambio de agujas antes de inocular las botellas de hemocultivo, hoy existen múltiples estudios donde se evidencia que emplear la misma aguja de la extracción para inocular los frascos no incrementa significativamente el riesgo de contaminación; sin embargo, un reciente metaanálisis mostró un ligero incremento en la tasa de contaminaciones cuando las agujas no fueron cambiadas. A pesar de lo anterior, todos concluyen que el riesgo de un pinchazo accidental es mucho mayor que las ventajas obtenidas por el cambio de agujas.

*Número e intervalo de extracciones.* Se considera una extracción para hemocultivo a la sangre extraída de una única venopunción, con independencia de los frascos en los que sea inoculada, casi siempre dos (aerobio y anaerobio). El número de extracciones considerado óptimo para la documentación de un episodio de bacteriemia es de 2 a 3, y siempre se usarán lugares diferentes de venopunción. De esta manera, logran detectarse más del 95 % de las bacteriemias.

En pacientes adultos no debe colectarse una única muestra, esta práctica resulta en un volumen de cultivo insuficiente y dificulta mucho la interpretación de algunos resultados. Una vez colectado diversos hemocultivos, no debería repetirse el procedimiento durante 2 a 5 días, debido a que la sangre no se hace estéril de forma inmediata. Un mayor número de extracciones no se recomienda desde el punto de vista costo-beneficio e incrementa innecesariamente el trabajo del laboratorio. No obstante, en los pacientes con sospecha de endocarditis sobre prótesis, en quienes puede ser difícil interpretar el aislamiento repetido de estafilococos coagulasa negativa, o en casos de endocarditis con hemocultivos negativos al inicio, que se deben a microorganismos de difícil crecimiento, puede ser útil la disponibilidad de un número mayor de extracciones.

*Volumen y dilución de la sangre.* La proporción entre el volumen de sangre obtenida y el volumen de caldo de cultivo debe estar en una relación de 1:5 a 1:10. Para determinar el volumen de sangre que se debe colectar en cada venopunción puede tenerse en cuenta la edad del paciente o el peso; para ello existen diferentes guías y normativas. En general, se recomienda extraer de 10 a 20 mL en adultos, e inocular de 8 a 10 mL en cada frasco; en el caso de los niños, la extracción será de volúmenes entre 1 y 5 mL, incluso menores en el caso de los neonatos.

*Transporte y almacenamiento temporal.* Los frascos, con su debida identificación, deben transportarse al laboratorio de inmediato. Solo deben mantenerse a temperatura ambiente durante cortos periodos para no afectar la posterior recuperación de los microorganismos. Si no pueden ser enviados inmediatamente al laboratorio se incubarán en una estufa de 35 a 37 °C hasta ese momento. Los hemocultivos que van a ser procesados en sistemas automáticos pueden mantenerse a temperatura ambiente a 35-37 °C. El tiempo máximo que pueden permanecer a esta temperatura antes de introducirlos en el sistema no se ha definido con exactitud, pero nunca debe superar las 18 h. Si se han incubado a 35-37 °C, deben ser introducidos en los aparatos automáticos antes de que transcurran 12 h.

*Los hemocultivos nunca deben ser refrigerados.*

*Microorganismos y situaciones especiales.* Por último, existe un grupo de situaciones y microorganismos especiales, ante los cuales la colaboración entre el clínico y el microbiólogo cobra aún mayor importancia. En estos casos, es imprescindible que el médico asistente transmita al microbiólogo la sospecha de una infección por un agente infrecuente. Muchos de estos microorganismos tienen requerimientos especiales para su aislamiento, o procedimientos específicos, o un periodo de incubación prolongada; en otros casos son necesarias condiciones de bioseguridad no disponibles en la mayoría de los laboratorios hospitalarios. Tal es el caso de

agentes como *Brucella*, *Leptospira*, o ante la sospecha de una posible funguemia, sobre todo por hongos dimórficos o filamentosos, entre otros ejemplos menos comunes.

## Infección asociada a catéteres intravasculares

En la actualidad existen dos estrategias básicas para el diagnóstico de las bacteriemias asociadas a los catéteres: una requiere la eliminación del catéter y la otra, no.

*Procedimientos sobre catéteres retirados.* La sugerencia inicial para el diagnóstico, y probablemente el enfoque más común aún hoy, es el procedimiento semicuantitativo, denominado cultivo semicuantitativo de punta de catéter (técnica de Maki). La muestra que se va a procesar es el segmento distal del catéter intravascular (3-5 cm) en pacientes con sospecha de infección sistémica o signos locales de infección. Este segmento debe enviarse al laboratorio de microbiología en un frasco estéril, preferentemente de boca ancha. Es recomendable extraer dos hemocultivos: uno a través del propio catéter y el segundo desde un sitio periférico separado; también puede ser útil (si existen signos de infección local) realizar un frotis del exudado para tinción de Gram y cultivo. Entre las limitaciones propias de esta técnica se ha señalado que tiene menor sensibilidad que los métodos cuantitativos; sin embargo, la simplicidad del método la han convertido en el enfoque más común para este tipo de diagnóstico. El procedimiento semicuantitativo de Maki sigue siendo el estándar para el uso cotidiano.

*Procedimientos con mantenimiento del catéter.* Diversos estudios han demostrado que más del 70 % de los catéteres retirados por sospecha de infección son estériles y que, por lo tanto, se retiran innecesariamente. Además, la retirada del catéter intravascular (CIV) puede ser una decisión comprometida en pacientes en estado crítico, en niños pequeños y en pacientes con acceso difícil al espacio intravascular, entre otras circunstancias. Se han sugerido y ensayado varios tipos de técnicas como los cultivos superficiales semicuantitativos y los cultivos cuantitativos de sangre aspirada por el catéter.

Los cultivos superficiales semicuantitativos se fundamentan en la aplicación del conocimiento de las dos vías principales de acceso de los microorganismos a la punta del catéter, la piel circundante al punto de entrada y la conexión como vía de acceso a una progresión endoluminal. La técnica consiste en la detección de microorganismos en cualquiera de los dos puntos en recuento "significativo" mediante hisopados y cultivos semicuantitativos.

Los cultivos y tinciones de sangre aspirada por el catéter están basados en la búsqueda de bacterias en la sangre aspirada por un catéter supuestamente infectado, por lo que se realizan tinciones de preparaciones de esta y cultivos que son comparados con los tomados de la sangre periférica no obtenida por el catéter.

## Toma de muestra de infecciones de piel y tejidos blandos

En este acápite se analiza la toma de muestras en las heridas superficiales, los abscesos abiertos y profundos, las heridas quirúrgicas y las quemaduras.

Antes de la toma de muestras debe procederse a la limpieza y desinfección del área que se va a analizar. En las biopsias y heridas cerradas se recomienda desinfectar la piel con clorhexidina al 2 % o etanol al 70 %, después se "pinta" con povidona yodada al 10 %, se deja secar y se elimina el yodo con etanol antes de colectar la muestra. En las heridas abiertas se aconseja eliminar el material necrótico y los tejidos desvitalizados, y lavar "a chorro" con suero salino estéril.

Siempre se debe obtener la muestra antes de iniciar un tratamiento antibiótico empírico.

*Obtención de la muestra.* Abscesos cerrados. Se debe aspirar el pus con jeringa y aguja, preferiblemente a través de una zona de piel sana. Si de ese modo no se obtuviera una muestra, es posible inyectar suero salino estéril subcutáneo, y volver a aspirar. Seguidamente, se puede descargar el contenido en un contenedor adecuado, como un vial de transporte para anaerobios, un recipiente estéril, o de forma alternativa se puede tapar el cono de la jeringa con un tapón, asegurarlo bien y enviar así la muestra al laboratorio.

Heridas abiertas. Con una torunda se debe muestrear un área aproximadamente de 1 cm del tejido celular subcutáneo de los bordes de la herida o de la base de la lesión. No se debe frotar con fuerza para evitar el sangrado. En el caso de heridas muy secas, hay que impregnar la torunda con suero salino estéril antes de realizar la toma. La muestra se enviará en un medio de transporte microbiológico (p. ej., Amies, Stuart o medio de transporte para anaerobios). Cuando las muestras son colectadas mediante hisopado es conveniente (siempre que sea posible) coleccionar dos especímenes; uno se empleará para inocular los medios de cultivo y el otro para realizar la extensión, tinción de Gram.

*Muestras de tejidos y biopsias.* Se recomienda obtener suficiente muestra de tejido viable infectado y no de restos superficiales o necróticos. En determinadas heridas (como las quemaduras o las heridas crónicas) se debe recoger más de una muestra, de diferentes zonas de la herida, porque una única muestra puede no reflejar todos los microorganismos productores de la infección. Los fragmentos colectados se introducen y son enviados en contenedores estériles sobre una gasa estéril humedecida en suero salino estéril para evitar su desecación.

## Toma de muestra de líquidos biológicos

*Líquido cefalorraquídeo.* La muestra del líquido cefalorraquídeo (LCR) se tomará mediante punción lumbar (casi siempre en los espacios intervertebrales L3-L4 o L4-L5) realizada en condiciones de asepsia rigurosa. Para ello se limpiará la piel en la zona de la punción, abarcando una superficie de unos 10 cm con alcohol y después se aplicará una solución antiséptica como alcohol yodado, povidona yodada o solución alcohólica de clorhexidina al 0,5 %, que se dejará actuar durante 1 min. Se recogerá en tres tubos, sin conservantes, con tapón de rosca. El primer tubo es el que debe enviarse para el estudio bioquímico, el segundo para el estudio microbiológico y el tercero para investigación de células (este suele ser el más transparente, aunque la punción haya sido traumática). El volumen mínimo de la muestra estará condicionado por las pruebas que se vayan a realizar: de esta manera para un estudio bacteriológico rutinario es suficiente 1 mL; si se requieren estudios virológicos, este volumen puede ser insuficiente de modo que es preferible siempre disponer de volúmenes mayores; si se solicita la identificación de micobacterias y hongos, se necesitarán 2 mL adicionales por cada estudio.

Siempre que sea posible, el LCR debe obtenerse antes de la administración del tratamiento antibiótico.

Si se sospecha de meningitis o encefalitis virales es aconsejable tomar muestras de sangre para la obtención de suero en el mismo momento de la toma del líquido cefalorraquídeo, a fin de poder realizar estudios serológicos y moleculares.

El transporte se realizará de forma inmediata tras la obtención de la muestra, la entrega es directamente al microbiólogo, no debe esperar para su procesamiento, o se empleará para ello sistemas de transporte automatizados, como el tubo neumático. En caso de que la muestra no sea posible procesarla de inmediato, se conservarán en la estufa a  $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  o a temperatura ambiente hasta su análisis en un plazo máximo de 24 h. Las muestras de líquido cefalorraquídeo para investigación de virus se conservarán refrigeradas de 2 a 8 °C.



El resultado de la observación del líquido cefalorraquídeo mediante tinción de Gram puede ser muy orientador para el médico asistente, por lo tanto, este informe deberá estar disponible en la mayor brevedad, idealmente en 30 min. La detección de antígeno se realiza en pocos minutos y es una técnica al alcance de cualquier laboratorio de microbiología; sin embargo, es mucho menos sensible y específica que la detección de ácidos nucleicos mediante reacción en cadena de la polimerasa; ambos ensayos permiten obtener resultados diagnósticos en breve tiempo. El cultivo del líquido cefalorraquídeo es el método óptimo de confirmación y hoy continúa siendo el método de referencia.

*Otros líquidos biológicos: peritoneal (ascitis), pericárdico, pleural y articular.* La técnica de toma de muestra varía según el líquido corporal de que se trate, pero siempre deberá seguirse una técnica rigurosamente aséptica. La muestra se obtiene por punción y se coloca en recipientes adecuados para su envío al laboratorio. A veces se pueden realizar tomas de estas localizaciones en el transcurso de intervenciones quirúrgicas. En esta circunstancia (como en las anteriores) *se desaconseja el uso de hisopos*, por lo que es preferible la aspiración; se emplearán hisopos solo si el contenido no puede ser aspirado.

El volumen de muestra necesario para el estudio bacteriano sistemático es de 1 a 10 mL. Cuando se requiera la investigación de *Mycobacterium spp* u hongos, se enviará un volumen superior a 10 mL. Los recipientes idóneos para el envío son tubos estériles de tapón de rosca o de presión negativa sin conservantes. Estos se llenarán hasta cerca del tapón, de esta forma pueden ser útiles para el estudio de anaerobios.

## Toma de muestra para el diagnóstico de infecciones del tracto respiratorio inferior

Las muestras útiles para el diagnóstico microbiológico del tracto respiratorio inferior pueden clasificarse según el método de obtención, en invasivos y no invasivos. Cabe destacar que existen otras muestras no propias de las vías respiratorias bajas que también son útiles en el diagnóstico de estas infecciones, como el hemocultivo, el suero, entre otros, para la detección de antígenos, realización de reacción en cadena de la polimerasa o ensayos serológicos.

*Muestras obtenidas mediante procedimientos no invasivos: esputos, aspirados de secreciones endotraqueales.* Esputos. En las condiciones habituales de la clínica diaria, el esputo no es una muestra representativa de la situación existente en el tracto respiratorio inferior, por su mezcla con secreciones procedentes de todo el árbol traqueobronquial y con la flora saprófita de la orofaringe. El esputo es un método fácil y rápido, cuyo valor diagnóstico depende en gran medida de su correcta obtención, del control de calidad que hace el microbiólogo del espécimen, el tipo de agente que se pretenda detectar y la valoración adecuada del resultado.

Obtención de la muestra. Enjuagar la boca con agua destilada estéril o solución salina; después se obtendrá el esputo producto de una expectoración profunda luego de un esfuerzo de tos, preferentemente matinal. La muestra debe provenir del sector bajo del tracto respiratorio. La saliva es una muestra no útil para realizar este estudio. Si no hay expectoración espontánea, puede inducirse el esputo con nebulizaciones de suero fisiológico estéril tibio (15 mL durante 10 min); también es útil realizar un drenaje postural o fisioterapia respiratoria. Deberán coleccionarse de 2 a 10 mL. Si se solicita realizar baciloscopia, se pueden recoger hasta tres muestras durante 3 días sucesivo.

Aspirado de secreciones traqueales. Esta muestra se utiliza fundamentalmente para valorar la colonización del tracto respiratorio en el paciente ventilado; tiene valor análogo al esputo por su posible contaminación con la flora orofaríngea; no obstante, un resultado de cultivo semicuantitativo con significación se correlaciona bien con la causa de la neumonía en el paciente ventilado. Esta muestra se obtiene mediante sonda de aspiración manipulada por personal bien

entrenado. El aspirado traqueal puede considerarse como un esputo a los efectos de tinción y cultivo, y deberán aplicársele los mismos requerimientos para el transporte y el procesamiento. La calidad suficiente corresponde a un puntaje con más de 25 leucocitos polimorfonucleares y menos de 10 células epiteliales por campo (100x en la tinción de Gram); en caso contrario, salvo excepciones, la muestra no debe ser estudiada.

El cultivo cualitativo del aspirado endotraqueal tiene muy buena sensibilidad (90-100 %) respecto a otras técnicas, como el lavado broncoalveolar, ya que en este crecen todos los organismos encontrados en estas últimas, pero tiene una especificidad y capacidad de discriminación muy baja. Además, del cultivo cuantitativo o semicuantitativo de estos especímenes, es posible obtener resultados bastante superiores en cuanto a especificidad, comparables incluso a los obtenidos con el lavado broncoalveolar.

*Muestras obtenidas mediante procedimientos invasivos.* Estas son muestras obtenidas mediante fibrobroncoscopia:

- Cepillado bronquial mediante catéter telescópico protegido.
- Lavado broncoalveolar.

Existen además técnicas no fibrobroncoscópicas como las denominadas técnicas a ciegas (aspirado bronquial ciego, minilavado broncoalveolar y el catéter telescópico no broncoscópico), y las muestras obtenidas por abordaje percutáneo (biopsia por punción transtorácica y la punción pleural).

El empleo de métodos invasivos (fibrobroncoscopia) tiene por objeto la obtención de muestras representativas del tracto respiratorio inferior sin contaminación con la microbiota de la orofaringe o, al menos, con la menor contaminación posible. Los más empleados son el cepillado bronquial y el lavado broncoalveolar. El cepillado bronquial se indica en el diagnóstico de la neumonía bacteriana. Una vez extraído el fibroscopio, se corta el cepillo en condiciones estériles y se introduce en un tubo que contiene 1 mL de suero fisiológico estéril.

Durante el lavado broncoalveolar el broncoscopio se enclava en el bronquio del segmento pulmonar afectado y se instilan volúmenes variables de suero fisiológico estéril en cantidades que oscilan entre 20 y 100 mL. Después de cada instilación, se hace una aspiración para recuperar el máximo volumen de líquido posible. La primera porción de líquido aspirado debe descartarse para el estudio microbiológico, ya que suele contener un exceso de células escamosas y ciliadas. El último líquido aspirado es el que mejor representa el contenido alveolar. El lavado broncoalveolar es una muestra representativa del fluido alveolar, por lo que está indicada en infecciones que afectan a enfermos inmunodeprimidos, sobre todo por microorganismos oportunistas como *P. jiroveci*, es además la muestra de elección para el diagnóstico de neumonía viral.

La combinación de estos sistemas de obtención de la muestra con el cultivo cuantitativo o semicuantitativo consigue niveles de sensibilidad y especificidad muy elevados, y permite establecer puntos de corte en el crecimiento bacteriano que faciliten la diferenciación entre colonización e infección.

Transporte y almacenamiento de la muestra. El transporte al laboratorio debe realizarse de forma rápida, y no demorarse la llegada de la muestra en más de 1 h. En los casos en que no sea posible deben guardarse las muestras a temperatura entre 2 y 8 °C. Para las muestras de aspirado traqueal y lavado broncoalveolar se utilizarán contenedores estériles de boca ancha y tapón de rosca. Para las muestras obtenidas por catéter telescópico (cepillado) o biopsia pulmonar, se usarán tubos estériles con 1 mL de suero fisiológico.

Entre los estudios que se deben solicitar destacan el examen microscópico del frotis mediante diversas tinciones de acuerdo con posibles agentes causales que el médico asistente debe señalar; le siguen los cultivos, la detección de antígenos mediante pruebas rápidas y ELISA, la inmunofluorescencia y el diagnóstico molecular mediante reacción en cadena de la polimerasa.

La interpretación de los resultados de cultivos de esputo y aspirado endotraqueal debe ser muy cuidadosa y realizarse siempre a la luz de la información clínica; en ocasiones, puede resultar todo un desafío diferenciar un agente causal de una colonización, e incluso, de una contaminación. El resultado de la tinción de Gram practicada a la muestra, la realización de cultivos cuantitativos o semicuantitativos, las características del cuadro clínico y el paciente, así como la experiencia del microbiólogo y el médico asistente tendrán un papel decisivo para la toma de decisiones.

## Actualización de procedimientos diagnósticos en microbiología

### Automatización del laboratorio de microbiología

La automatización del laboratorio es una realidad que, aunque no alcanza la mayoría de los laboratorios, deberá poco a poco ser la regla más que la excepción. Las ventajas derivadas de esta revolución tecnológica conciernen positivamente toda la práctica asistencial basada en el diagnóstico microbiológico, pero su impacto es aún mayor en los servicios de terapia intensiva.

### Nuevos sistemas para hemocultivos

Actualmente se emplean sistemas automatizados como BactAlert 3D (bioMérieux, Francia) o el Bactec (BD-Becton Dickinson) para la detección del crecimiento microbiano en hemocultivos y líquidos estériles (líquido cefalorraquídeo, pericárdico, pleural, amniótico, ascítico, articular, etc.). Estas tecnologías permiten niveles muy superiores de sensibilidad en la detección de agentes patógenos, con bajos niveles de falsos positivos y menor número de contaminaciones, gracias a la escasa manipulación que requieren; tales equipos mantienen una observación constante sobre el desarrollo del crecimiento microbiano y producen alertas en cuanto estas son detectadas y hacen posible detectar microorganismos patógenos en muestras de pacientes sometidos a tratamiento antimicrobiano, previo gracias al empleo de resinas o carbón activado en las botellas de colección.

### Sistemas automáticos de identificación y antibiograma

Los nuevos sistemas automáticos para identificación y determinación de susceptibilidad antimicrobiana como Vitek (bioMérieux), Microscan (Siemens) o Phoenix (BD-Becton Dickinson) han permitido acortar el tiempo requerido para estos procesos de las 24 a 48 h que habitualmente demoran los métodos convencionales a lapsos de 2 a 7 h. Además de la rapidez, estos sistemas aportan sensibilidad analítica, producen amplios y precisos informes sobre el aislamiento en cuestión y su perfil de sensibilidad, lo que permite detectar de manera oportuna fenotipos de resistencia de gran interés clínico.

Abreviar los tiempos de respuesta por parte del laboratorio favorece el establecimiento temprano del tratamiento específico y sustituye el empírico (poco eficaz en múltiples ocasiones). Esto repercute en la reducción de la morbilidad y mortalidad, la estancia hospitalaria, disminuye el uso indebido de antimicrobianos y reduce los costos hospitalarios.

### Diagnóstico molecular

Los métodos de diagnóstico molecular están basados en la detección del genoma del patógeno en el organismo. Los más importantes que se utilizan en el diagnóstico de enfermedades infecciosas son reacción en cadena de la polimerasa (RCP), la secuenciación y la electrofore-

sis de campo pulsante. Existen además tecnologías y plataformas aún más modernas como los denominados microarreglos (*microarrays*) y la pirosecuenciación, entre otros, que no cuentan aún con una aplicación tan extendida como los anteriores. Estos métodos indican la presencia o ausencia del material genético del patógeno y, por ende, la presencia o ausencia del patógeno en el paciente.

## Reacción en cadena de la polimerasa

La reacción en cadena de la polimerasa es una técnica de biología molecular, cuyo objetivo es detectar la presencia de una determinada secuencia de ácido desoxinucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) en la muestra. Expresado de una manera muy simple, la reacción en cadena de la polimerasa consiste en producir un gran número de copias de un fragmento de ácido desoxinucleico en particular (amplificación), a partir de una concentración mínima en la muestra; en teoría basta partir de una única copia de ese fragmento original o molde. Para esta reacción, entre otros componentes, se requiere una enzima (ácido desoxinucleico polimerasa) capaz de replicar hebras de ácido desoxinucleico y al menos un par de oligonucleótidos (segmentos cortos de ácido desoxinucleico o ácido ribonucleico) o “cebadores”, que reconocen, fijan y permiten la replicación del segmento específico de ácido desoxinucleico o ácido ribonucleico que se pretende detectar, como puede ser un gen de resistencia, o el gen que codifica la síntesis de cierta proteína viral. Si el agente que se pretende diagnosticar está presente en la muestra (por escasa que sea su presencia), el producto final de esta reacción de amplificación será cientos de miles, incluso millones, de copias del segmento molde.

Este producto (amplicones) puede detectarse y hasta cuantificarse, ya que proporciona una medida de la carga viral o bacteriana presente en la muestra. Los métodos tradicionales empleaban electroforesis en geles de agarosa teñidos con bromuro de etidio, un procedimiento trabajoso y con riesgos de toxicidad, pero hoy la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real ha venido a suplantarse tales procedimientos, reduciendo los tiempos de detección y haciendo más eficiente el proceso.

*Reacción en cadena de la polimerasa múltiples* y reacción en cadena de la polimerasa *en tiempo real*. Las “Multiplex PCR” o reacción en cadena de la polimerasa múltiples se refieren a reacciones en las que más de un conjunto de cebadores se incorporan en la mezcla de reacción, lo que permite la detección de múltiples dianas, es decir, a diferencia de una reacción en cadena de la polimerasa convencional simple, diseñada por ejemplo para detectar un solo agente, en las reacciones múltiples se buscan simultáneamente varios agentes en una misma muestra y un mismo recipiente de reacción. Este tipo de procedimientos ha hecho mucho más eficiente la técnica de estas reacciones, ya que permite diseñar ensayos con enfoque sindrómico, o sea, reacción en cadena de la polimerasa para la detección simultánea de múltiples agentes que pueden causar el mismo síndrome clínico. De esta manera, existen ensayos múltiples para la detección conjunta de numerosos virus respiratorios, o para el diagnóstico de un grupo de agentes virales capaces de originar meningitis o encefalitis, entre otros, no solo enfocados al diagnóstico virológico, sino también bacteriano e, incluso, combinaciones de ambos.

En la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, a diferencia de la reacción en cadena de la polimerasa convencional, en la que los procesos de amplificación y detección transcurren por separado, uno a continuación de otro, ambos procesos se realizan de forma simultánea mediante sistemas automatizados completamente cerrados. La mayoría de los ensayos actuales se han desplazado a este tipo de plataforma. Su primera gran ventaja es la rapidez, puesto que no se necesita ningún método adicional de detección; además, dado que utilizan sistemas cerrados, el riesgo de contaminación cruzada entre las muestras disminuye de forma notable. Estos sistemas permiten la cuantificación del ácido nucleico presente en las muestras de manera mucho más sencilla y precisa.

*Toma de muestras para estudios moleculares.* Prácticamente en todos los especímenes biológicos se pueden investigar agentes infecciosos por técnicas de biología molecular mediante la detección de los ácidos nucleicos de los microorganismos o sus productos. Como el número de técnicas disponibles es muy amplio y por ser muestras con requerimientos específicos en cuanto a tipo de producto biológico a analizar, conservación (cadena de frío) y transporte, su realización debe ser coordinada antes con el laboratorio de microbiología.

De modo general puede decirse que todas las muestras procedentes de fluidos, biopsias o muestras de tejidos deben ser colectadas en recipientes estériles y transportadas a 4 °C a la mayor brevedad al laboratorio. Si se requiere más tiempo podrán ser conservadas por periodos más largos entre -20 y -70 °C. En cuanto a los hisopados, deberán emplearse hisopos específicos para la colección; debe evitarse el uso de hisopos de algodón y madera, y los hisopos deberán ser transportados dentro de recipientes con medios apropiados de conservación, bajo las mismas condiciones de temperatura y guardando todas las medidas de bioseguridad disponibles.

*Ventajas, limitaciones y consideraciones sobre la reacción en cadena de la polimerasa.* Las técnicas moleculares en general y las basadas en la amplificación de ácidos nucleicos en particular gozan de gran popularidad y desarrollo, debido a sus importantes ventajas: gran sensibilidad que les permite detectar la presencia de un agente aun cuando este se encuentre a muy baja concentración, o luego de iniciado el tratamiento e incluso en muestras totalmente descompuestas, de ahí sus aplicaciones en medicina forense; otra de sus virtudes como ya fue señalado, son la rapidez y notable especificidad, así como su versatilidad (reacción en cadena de la polimerasa sindrómicas, de caracterización y tipado, etc.), sin embargo, existen algunas limitaciones y elementos que deben tenerse en cuenta.

Dado que es una técnica basada en la amplificación existe un riesgo de contaminación cruzada entre las muestras, lo que resultaría en falsos positivos, situación que prácticamente desaparece con el empleo de sistemas cerrados de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. Además, existen agentes que afectan la reacción, bien por alteración del ADN/ARN como por inhibición de la propia reacción, entre ellos el formol, la luz ultravioleta, el calor exagerado, las radiaciones y las sustancias inhibitoras cuya acción se disminuye empleando los hisopos y medios de transporte específicos para este tipo de muestras.

Otro elemento importante que pudiera considerarse una limitante es que las reacción en cadena de la polimerasa detectan ácidos nucleicos, lo cual no siempre implica viabilidad del patógeno en cuestión o causalidad directa con la enfermedad. Entre las implicaciones que derivan de este planteamiento está la posibilidad de tener una prueba positiva en un paciente que ya ha rebasado la infección, pero en el que aún es posible detectar trazas del ADN/ARN del agente causal, debido a la tremenda sensibilidad de este tipo de ensayos; también es posible detectar agentes que podrían no estar vinculados al cuadro actual del paciente, como los que causan infecciones latentes; asimismo se debe considerar que, en los casos en que se detectan genes que codifican toxinas u otros factores de virulencia, la presencia del gen no implica que la proteína esté siendo producida, por lo que deberían aplicarse, siempre que sea posible, métodos bioquímicos o inmunológicos que ayudarán a esclarecer la situación.

La limitante principal que ha tenido la difusión de las técnicas basadas en reacción en cadena de la polimerasa es su elevado costo, necesidad de equipamiento sofisticado y personal altamente especializado; valga destacar que, aunque la mayoría de estas técnicas moleculares aún no se encuentran ampliamente distribuidas en Cuba, muchas están disponibles en centros de atención terciaria y alcance nacional como el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, donde se presta este tipo de servicio diagnóstico. Es también pertinente señalar que existen muchos mecanismos para la remisión y el transporte de muestras desde todas las provincias del país.

# Técnicas inmunodiagnósticas

Es un conjunto de pruebas, basadas en la reacción antígeno-anticuerpo, que se aplican en el estudio del proceso infeccioso. Su utilidad consiste en detectar antígenos o anticuerpos en muestras biológicas (principalmente suero) para diagnosticar una infección aguda o una respuesta inmunológica a una infección pasada o a una vacuna.

## Detección de antígenos

Un antígeno puede definirse como la molécula estructural o metabólica de origen microbiano que es reconocida como extraña por el organismo humano y que es capaz de provocar una respuesta inmunitaria.

Un anticuerpo es una gammaglobulina sintetizada por las células plasmáticas como respuesta a la estimulación ejercida por un antígeno, con el que reacciona de forma específica, gracias a la correspondencia en la configuración molecular de ambas estructuras.

Las técnicas de detección de antígeno son métodos inmunológicos que se fundamentan en la afinidad (reacción) antígeno-anticuerpos. Si en una muestra clínica (líquido cefalorraquídeo, orina, esputo o suero) está presente un determinado microorganismo, al añadirle anticuerpos (debidamente marcados) específicos contra él, se fijarán al microorganismo y se producirá el efecto o la señal correspondiente.

La detección de antígenos directamente a partir de las muestras se ha convertido en un componente esencial del repertorio diagnóstico de cualquier laboratorio de microbiología clínica. Muchas son técnicas sencillas, económicas y sobre todo rápidas, capaces de proveer un diagnóstico en minutos o pocas horas tras ser recibido el espécimen. Su valor diagnóstico varía de un método a otro, pero en algunos casos llegan a ser confirmatorias e incluso pruebas de referencia.

Entre las técnicas más empleadas actualmente se encuentran:

- **Técnicas de aglutinación:** sobre una tarjeta de reacción se mezclan la muestra clínica que debe contener el antígeno investigado con el reactivo que contiene los anticuerpos específicos; al entrar en contacto se producen entramados de muchas moléculas de antígeno-anticuerpos y esta aglutinación forma grumos visibles. Suelen ser técnicas muy rápidas (2-10 min), pero en general poco sensibles. Entre sus aplicaciones está la detección de antígenos bacterianos en líquido cefalorraquídeo (*H. influenzae* tipo B, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*), suero y orina.
- **Ensayos inmunocromatográficos:** existen numerosas variantes, se diseñan para que la reacción antígeno-anticuerpo genere un producto insoluble y coloreado, que por lo general puede ser leído visualmente. En este grupo se encuentran muchas pruebas rápidas que suelen ser utilizadas en la cabecera del paciente, diseñadas a modo de tiras rápidas o pequeños casetes. Los casos positivos generan dos líneas visibles: una de control y otra que evidencia la presencia del antígeno en la muestra. Son muy útiles como ensayos de cribado, pero también adolecen de baja sensibilidad y requieren confirmación posterior.
- **Inmunofluorescencia:** estas pruebas se basan en la adición de anticuerpos específicos marcados con fluorocromos sobreextendidos de la muestra sobre una lámina portaobjetos. La muestra es observada bajo un microscopio de fluorescencia, y la presencia de puntos fluorescentes sobre un fondo oscuro constata organismos o células infectadas. La inmunofluorescencia se emplea en el diagnóstico de muchas enfermedades como la encefalitis rábica (técnica más empleada), infección respiratoria por *Pneumocystis jirovecii*, entre otras tantas.
- **Enzimoinmunoanálisis de absorción (ELISA, del acrónimo inglés Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay):** son un grupo de técnicas de inmunoensayo, con diversos diseños, en las cuales la detección tiene lugar en placas de poliestireno, donde los anticuerpos específicos están fijados sobre la superficie de los pocillos. Estos anticuerpos retienen los antígenos presentes en la muestra y su presencia es revelada más tarde mediante la utilización de anti-

cuerpos, también específicos, del antígeno conjugados con enzimas. Estas enzimas provocan un cambio de color al interactuar con el sustrato específico.

Los ELISA son posiblemente el método de inmunoensayo más extendido en los laboratorios de microbiología, ya que su versatilidad permite su aplicación a la detección de antígenos y anticuerpos, así como el diseño de ensayos cualitativos y cuantitativos (titulación). Suelen gozar de buena especificidad y sensibilidad, por lo que casi siempre sus resultados tienen un elevado valor diagnóstico. Estas se emplean en el diagnóstico de una variedad de entidades como la infección por *C. difficile* (detección de las toxinas A y B), detección de antígeno de *Escherichia coli* O157 en heces, *Cryptococcus neoformans* a partir de suero o líquido cefalorraquídeo, en el diagnóstico del VIH (determinación de proteína p24), y de la hepatitis B.

**Serología.** Dentro del diagnóstico microbiológico el término serología se refiere a la determinación y cuantificación de anticuerpos generados contra un agente infeccioso, a partir de suero principalmente.

La serología permite identificar el agente responsable de la infección, evaluar la evolución de esta o determinar su naturaleza: infección primaria frente a reinfección o aguda frente a crónica. Los datos serológicos de una infección se obtienen a partir del tipo y el título de los anticuerpos, y la identidad de las dianas antigénicas. Para diferenciar entre una infección aguda y una antigua en ocasiones es posible determinar anticuerpos de clase IgM, otras veces es necesario hacer dos determinaciones en muestras diferentes extraídas entre 2 y 3 semanas de intervalo: si en la segunda muestra los títulos son al menos cuatro veces superiores (seroconversión), demuestra infección aguda. Se considera título a la concentración relativa de anticuerpos específicos en una muestra determinada. Un título es el inverso de la mayor dilución, o menor concentración (p. ej., dilución de 1:64 = título de 64). Las aplicaciones abarcan el diagnóstico de dengue, hepatitis A, B y C, rubéola, sarampión, infecciones por herpes virus, por VIH, enfermedad de Lyme, sífilis, tularemia e infección por *Brucella*, entre muchas otras.

Independientemente de la técnica serológica que se vaya a emplear, para la mayoría se requieren 10 mL de sangre sin anticoagulante en un tubo seco estéril. Siempre es conveniente antes de extraer la sangre, preguntar en el laboratorio acerca del agente que se quiere investigar, disponibilidad de reactivos y número de muestras (pueden requerirse dos muestras seriadas con una separación de 15 a 21 días). Las muestras pueden conservarse entre 4 y 8 °C durante días y a -20 °C durante meses o años.

**Consideraciones sobre los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA).** Son técnicas relativamente rápidas que permiten disponer de un diagnóstico definitivo en el plazo de pocas horas, a diferencia de los cultivos que toman días. El empleo generalizado de anticuerpos monoclonales, así como ensayos de amplificación de señal y sistemas automatizados de lectura, garantiza en la actualidad elevados estándares de especificidad y sensibilidad; además, dado que estas técnicas detectan antígenos y no microorganismos vivos, suelen ser útiles aun cuando el paciente haya recibido antibióticos y los cultivos sean negativos; permiten también el diagnóstico de infecciones activas (detección de antígenos, detección de IgM y seroconversión), así como el seguimiento durante el tratamiento y la convalecencia, y conocer en cualquier momento el estado inmunitario de un individuo y su nivel de protección respecto a una infección.

En no pocas ocasiones el diagnóstico serológico requiere un cuidadoso análisis de sus resultados, por lo que deben tenerse en cuenta circunstancias inherentes a la evolución serológica de la infección, así como las derivadas del estado del paciente (inmunodeprimidos, recién nacidos, embarazadas, ancianos, vacunación o exposición previa), que pueden condicionar interpretaciones erróneas de los resultados.

Aunque estas técnicas son cada vez más específicas y muchos centros suelen emplear pruebas confirmatorias, en la práctica existe siempre la posibilidad de obtener falsos positivos y falsos negativos (Véase tabla 124.1).

**Tabla 124.1.** Causas de resultados falsos en los ensayos inmunoenzimáticos

Causas de falsos positivos	Causas de falsos negativos
Interferencia de anticuerpos generados en procesos autoinmunitarios, o en el transcurso de infecciones simultáneas	Periodo de incubación de la infección o enfermedad aguda antes de la seroconversión (periodo ventana)
Vacunación previa	
Insuficiencia renal crónica y trasplante renal	Rotura de los equipos, pérdida de estabilidad de los reactivos o error humano
Anticuerpos adquiridos de forma pasiva, p. ej., mediante inmunoglobulinas o multitransfundidos	Tratamientos inmunosupresores intensivos o prolongados
Estados de hipersensibilidad como el síndrome de Stevens-Johnson y procesos hematológicos malignos	Plasmaféresis, exanguinotransfusión, trasplantes de médula ósea Disfunción de células B
Enfermedades del hígado como hepatopatía alcohólica grave, cirrosis biliar primaria o colangiítis esclerosante	Disfunción de las células B

## Multiresistencia en el entorno de la unidad de cuidados intensivos

La resistencia a los antimicrobianos es el fenómeno por el cual un microorganismo deja de ser afectado por un antimicrobiano al que antes era sensible; es consecuencia de la capacidad de algunos microorganismos (p. ej., bacterias y virus) de neutralizar el efecto de los medicamentos, como los antibióticos. La resistencia surge por la mutación del microorganismo o por la adquisición del gen de resistencia.

Se definen como microorganismos multiresistentes aquellos microorganismos (principalmente bacterias) que son resistentes a una o más clases de antibióticos, aunque es necesario que esa resistencia tenga relevancia clínica (que pueda suponer una dificultad para el tratamiento) y epidemiológica (posibilidad de brotes epidémicos, transmisión del mecanismo de resistencia, etc.).

### Resistencia intrínseca frente a resistencia adquirida

La resistencia antibiótica puede ser natural (intrínseca) o adquirida. La resistencia natural es propia de cada familia, especie o grupo bacteriano. Por ejemplo, todos los gérmenes gramnegativos son resistentes a la vancomicina, y esta situación no es variable. Entre los gramnegativos existen múltiples ejemplos: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Serratia spp.*, *Hafnia alvei*, *Proteus vulgaris* y *P. penneri*. Presentan una betalactamasa cromosómica inducible con actividad cefalosporinasa que, en general, les confiere resistencia intrínseca a las aminopenicilinas y cefalosporinas de primera generación.

La resistencia adquirida es variable y como su nombre lo indica es incorporada por una cepa de una especie bacteriana. Así, existen cepas de neumococo que han adquirido resistencia a la penicilina, cepas de *Escherichia coli* resistentes a la ampicilina y cepas de estafilococos resistentes a la metilicina. Esta resistencia adquirida es la que se analiza en el laboratorio y se informa al clínico. La resistencia adquirida es la que puede llevar a un fracaso terapéutico cuando se utiliza un antibiótico supuestamente activo sobre el germen que produce la infección.

La resistencia a los antimicrobianos se ve facilitada por el uso inadecuado de los medicamentos, como cuando se toman dosis insuficientes o no se finalizan los tratamientos prescritos. Los



medicamentos de mala calidad, las prescripciones erróneas y las deficiencias de la prevención, así como el control de las infecciones son otros factores que facilitan la aparición y la propagación de la farmacorresistencia. La falta de empeño de los gobiernos en la lucha contra estos problemas, las deficiencias de la vigilancia y la reducción del arsenal de instrumentos diagnósticos, terapéuticos y preventivos también dificultan el control de la farmacorresistencia.

## Principales microorganismos multirresistentes y mecanismos relacionados

Existe un grupo de agentes que por su elevada frecuencia e impacto merecen una atención especial. Los microorganismos grampositivos de mayor trascendencia clínica pertenecen a los géneros *Staphylococcus*, principalmente *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA, siglas en inglés), pero también especies de *Enterococcus* resistentes a vancomicina (VRE, siglas en inglés) y varias especies de *Streptococcus*, entre las que destaca *Streptococcus pneumoniae*.

Entre los microorganismos gramnegativos se pueden mencionar las enterobacterias productoras de betalactamasas con espectro extendido (BLEE, siglas en inglés), bacterias productoras de carbapenemasas y bacilos gramnegativos no fermentadores como *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a distintos grupos de antimicrobianos.

*S. aureus* resistente a *meticilina*. Las primeras cepas reconocidas de *S. aureus* resistente a meticilina se observaron por primera vez en Inglaterra en 1961, en aislamientos nosocomiales. Desde entonces se han diseminado gradualmente a todo el mundo, y se las encuentra principalmente en las instituciones que brindan atención especializada. Se ha estimado que solo en el 2011 en los EE.UU. ocurrieron más de 80 000 infecciones invasivas por *S. aureus* resistente a meticilina y unas 11 000 muertes relacionadas. La incidencia varía de una región a otra, pero en general se considera que entre el 30-50 % de las cepas de *S. aureus* son resistentes a la meticilina, porcentaje que alcanza el 70 % en las salas de cuidados intensivos.

La resistencia en los *S. aureus* resistente a *meticilina* se debe a la adquisición del gen *mecA* que codifica la proteína fijadora de penicilina (PBP) PBP2a, con muy baja afinidad por los betalactámicos. La resistencia a la *meticilina* implica resistencia a todos los betalactámicos, incluyendo las penicilinas, combinaciones de betalactámico con inhibidor de betalactamasa, cefalosporinas (con la excepción de las cefalosporinas ceftobiprole y ceftarolina), monobactamas y carbapenemas. La ceftoxitina es un potente inductor de la expresión del gen *mecA*, por lo que su empleo en el laboratorio es muy útil y de elección para detectar las cepas *S. aureus* resistente a *meticilina*.

*S. aureus* resistente a *la mupirocina*. La mupirocina o ácido pseudomónico es un antimicrobiano de uso tópico que se utiliza ampliamente para la descolonización de portadores nasales de *S. aureus*. El uso inadecuado de este antimicrobiano ha conducido en algunos centros a porcentajes del 70% de resistencia en cepas de *S. aureus* resistente a *meticilina*, lo que invalida su empleo para la descolonización de pacientes infectados por este tipo de agentes.

*S. aureus* con *sensibilidad disminuida a glucopéptidos*. Hasta hace poco tiempo, el único antibiótico que había mantenido su actividad de manera uniforme frente a los estafilococos era la vancomicina, el antibiótico de elección en la actualidad como tratamiento de las infecciones graves por estafilococos resistentes a *meticilina*. Sin embargo, durante los últimos años se han venido aislando cepas de *S. aureus* con resistencia a este antibiótico, considerado dentro de los últimos recursos para tratar este tipo de infecciones.

Los estafilococos en general mantienen una elevada sensibilidad a los glucopéptidos, de manera que lo más frecuente es que sean sensibles a la vancomicina y a la teicoplanina. Sin embargo, existen cepas con sensibilidad disminuida a ambos antimicrobianos. Hoy se define una cepa como *vancomycin intermediate Staphylococcus aureus* (VISA) cuando la concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina frente a esta cepa, determinada por el método de

microdilución en caldo, es de 4 a 8 mg/L según los criterios del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Asimismo, se considera que una cepa es resistente a la vancomicina si la concentración mínima inhibitoria de vancomicina es mayor que 16 mg/L.

La presencia de cepas VISA se comunicó por vez primera en Japón y más tarde se aislaron en otras áreas geográficas (EE.UU., Europa, Hong Kong, Corea y España). Estas cepas se aíslan con una baja frecuencia y casi siempre después de un tratamiento prolongado con glucopéptidos. La resistencia en las cepas con este fenotipo se debe a alteraciones en la estructura del peptidoglicano que conducen a un engrosamiento de la pared bacteriana, lo que determina un secuestro de las moléculas del glucopéptido e impide su unión a los restos D-alanina-D-alanina, diana de actuación de estos antimicrobianos.

*Enterococos resistentes a vancomicina.* En 1989 se describió por primera vez la resistencia a la vancomicina en el género *Enterococcus* y desde entonces se ha observado un aumento de este tipo de cepas resistentes entre los aislamientos clínicos, principalmente en EE.UU. y, sobre todo, en pacientes ingresados en las unidad de cuidados intensivos. Dado que los enterococos tienen resistencia intrínseca a la mayor parte de los antibióticos de uso común (cefalosporinas, fluoroquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol, aminoglicósidos en baja concentración, clindamicina), la resistencia a la vancomicina representa una sensible pérdida en el arsenal de tratamiento.

De acuerdo con los datos publicados por el European Antimicrobial Resistance Surveillance System para 2008, en España el porcentaje de enterococos resistentes a la vancomicina oscilaba entre el 1 y el 5 % para los aislamientos invasivos de *E. faecium* y era menor que el 1 % en los de *E. faecalis*, aunque en países como Portugal, Irlanda o Inglaterra los porcentajes eran superiores (10-50 %).

Según National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) de enero a diciembre de 2003 más del 28 % de los aislamientos de enterococos en cuidados intensivos con más de 300 hospitales en EE.UU. fueron *enterococcus* resistentes a vancomicina.

También en Cuba se han notificado aislamientos de cepas de enterococos con resistencia a glucopéptidos, aunque con baja tasa de prevalencia (1 %).

*Betalactamasas de espectro extendido.* De entre todos los problemas actuales de multirresistencia en enterobacterias, probablemente el de mayor interés es el causado por la producción de betalactamasas de espectro extendido (betalactamasas de espectro extendido). El denominativo BLEE se refiere a un grupo de organismos, en particular enterobacterias que poseen enzimas betalactamasas de espectro extendido. Las betalactamasas de espectro extendido son enzimas de configuración plasmídica, producidas principalmente por enterobacterias que hidrolizan los antibióticos betalactámicos, incluidas las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y el aztreonam, pero no cefamicinas (cefoxitina) ni carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem), y que son inhibidas por el ácido clavulánico y otros inhibidores de betalactamasas. Estas enzimas derivan por mutación de las betalactamasas de amplio espectro presentes en la mayor parte de enterobacterias y se encuentran con mayor frecuencia en *Klebsiella pneumoniae* y en *Escherichia coli*, aunque se han identificado también en otras especies de gramnegativos como *Proteus*, *Serratia* o *Salmonella spp.*

Las cepas de bacilos gramnegativos productoras de betalactamasas de espectro extendido, en particular *K. pneumoniae*-BLEE, son frecuentes responsables de infecciones nosocomiales graves, sobre todo en pacientes en estado crítico con presión antibiótica significativa, que evolucionan muchas veces con bacteriemia; aunque naturalmente pueden producirse también infecciones con menor gravedad, p. ej., del tracto urinario por *E. coli*-BLEE, observadas en pacientes ambulatorios.

El perfil de multirresistencia antibiótica observada en estas cepas, sobre todo en el ámbito hospitalario, es un problema terapéutico de notables dimensiones y escasas alternativas de tratamiento. Los genes que codifican las betalactamasas de espectro extendido y los que codifican la resistencia a otros antimicrobianos suelen residir en el mismo plásmido y por lo tanto, se tras-

miten juntos de un microorganismo a otro, por lo que confieren perfiles de resistencia antibiótica múltiple, lo cual reduce de manera significativa las opciones terapéuticas a la mano del médico.

La verdadera prevalencia de betalactamasas de espectro extendido se desconoce y parece estar subestimada por las dificultades de su detección en el laboratorio. Sin embargo, está demostrado que los microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido están distribuidos mundialmente y su prevalencia va en aumento. Estudios recientes han demostrado que las tasas de prevalencia de cepas de *K. pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido son mayores en América Latina, seguida de la región Asia/Pacífico, Europa y Norteamérica (44,0 %, 22,4 %, 13,3 % y 7,5 %), lo mismo sucede para cepas de *E. coli*-BLEE (13,5 %, 12,0 %, 7,6 %, y 2,2 %), respectivamente.

*Organismos productores de carbapenemasas.* Los carbapenémicos se han mantenido durante los últimos años como la principal alternativa terapéutica frente a las infecciones graves por bacterias gramnegativas multirresistentes, por lo que constituyen el último escalón de tratamiento, en un momento en que no se prevé la aparición de ningún nuevo antimicrobiano frente a estos microorganismos.

Las carbapenemasas son una familia de betalactamasas presentes en microorganismos gramnegativos capaces de inactivar carbapenemes y que en su gran mayoría hidrolizan casi todos los betalactámicos de uso clínico. Hasta la década de los 90 las carbapenemasas eran cromosomales y específicas según la especie. Las carbapenemasas de este grupo son predecibles y aparecen en un grupo menos frecuente de organismos (*S. maltophilia*, *Aeromonas spp.*, *Chryseobacterium spp.*, entre otros); sin embargo, en la actualidad las carbapenemasas se identifican frecuentemente ligadas a elementos genéticos móviles, los cuales, han permitido la diseminación interespecie y la emergencia de este mecanismo de resistencia como grave amenaza a la salud mundial.

Las carbapenemasas se clasifican en dos grandes grupos de acuerdo con el mecanismo hidrolítico de su sitio activo: el primer grupo son las carbapenemasas que poseen serina; en este grupo se encuentran las carbapenemasas clase A y clase D. El segundo grupo son las metalobetalactamasas (MBL) las cuales necesitan átomos de zinc, que es utilizado como metal cofactor para su actividad enzimática, y se conocen como carbapenemasas clase B.

Dentro de una variedad de carbapenemasas de clase A, las KPC (del inglés, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas) son las más importantes desde el punto de vista clínico. Estas enzimas son capaces de hidrolizar los carbapenemes, así como cefalosporinas, penicilinas y aztreonam; además, son inhibidas de forma débil por el ácido clavulánico. Los microorganismos productores de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas son por lo general resistentes a múltiples fármacos y se asocian a infecciones con tasas de mortalidad superiores al 50 %.

Las primeras enzimas tipo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas fueron encontradas en 1996 en los EE.UU., son predominantes en *K. pneumoniae*, aunque se han notificado en *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter freundii*, *K. oxytoca*, *Salmonella spp.*, *E. coli* y en menor proporción en *A. baumannii* y *P. aeruginosa*. En la actualidad, las *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas tienen distribución mundial, y se han identificado en países de Europa, Asia, Medio Oriente, América del Sur, Centroamérica, el Caribe y en el 2011 se halló en Cuba.

El segundo grupo, las metalobetalactamasas se caracterizan por la habilidad de hidrolizar los carbapenemes y los inhibidores de betalactámicos, excepto el aztreonam; son además susceptibles a la inhibición por agentes quelantes como EDTA. Dentro de este grupo se encuentran las denominadas Nueva Delhi metalobetalactamasas (NDM). Estas carbapenemasas fueron identificadas en 2008 en Suecia en un paciente previamente hospitalizado en la India, de donde reciben el nombre; desde entonces se han distribuido por todo el mundo entre diferentes especies de enterobacterias (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*) y bacilos gramnegativos no fermentadores (*A. baumannii* y *P. aeruginosa*). Las Nueva Delhi metalobetalactamasas fueron notificadas por primera vez en América Latina en 2011 en aislamientos de cepas de *K. pneumoniae*.

Los plásmidos que portan el gen Nueva Delhi metalobetalactamasas son diversos y pueden albergar un gran número de genes de resistencia asociados con otros genes de carbapenemasas, así como genes de betalactamasa de espectro extendido, genes de resistencia a aminoglucósidos, a macrólidos, rifampicina y genes de resistencia a sulfametoxazol. La asociación de un número tan elevado de genes de resistencia en aislamientos individuales no es frecuente y constituye todo un reto al arsenal de antibióticos disponibles hoy día. Muchos productores de Nueva Delhi metalobetalactamasas son susceptibles solo a la tigeciclina, colistina y en menor medida a la fosfomicina.

## Consideraciones finales

Durante la última década, los patrones de resistencia a los agentes antimicrobianos han cambiado de forma drástica, sobre todo debido a la creciente prevalencia de la meticilina-resistente a *Staphylococcus aureus*, así como la creciente resistencia a los antimicrobianos observada en múltiples especies de gramnegativos. La naturaleza única del ambiente en una unidad de cuidados intensivos convierte estas salas en focos de aparición y propagación de muchos patógenos multirresistentes. Los pacientes en este entorno se exponen con frecuencia a agentes antimicrobianos de amplio espectro, y abundan las oportunidades para la transmisión cruzada de bacterias resistentes de un paciente a otro. No es sorprendente el aumento observado en los últimos años en las tasas de resistencia para la mayoría de los patógenos nosocomiales detectados en pacientes ingresados de las unidades de cuidados intensivos, ni que estas tasas sean casi universalmente mayores entre los pacientes de estas unidades que entre los pacientes ingresados fuera de este tipo de unidades.

Para detener o enlentecer la aparición de resistencia microbiana es necesario el uso juicioso de antibióticos, establecer intervenciones en el control de infecciones y una política de antibióticos adaptados a las necesidades de cada unidad. Los médicos intensivistas deben ser entusiastas seguidores de los patrones de resistencia local, así como del estudio de este fenómeno tan importante para este tipo de servicios.

## Bibliografía

- Alonso, C., Bartolomé, R., Domínguez, J., Matas, L., y N. R. (2005). Técnicas rápidas de detección de antígenos. En: Cantón, E. (ed.) *Procedimientos en Microbiología Clínica*. (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- Ardanuy, C., Cercenado, E., Morosini, M. y Torres, C. (2011). Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en grampositivos. En: Cercenado, E. y Cantón, R. (eds.) *Procedimientos en Microbiología Clínica* (Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- Ausina, V., Catalán, V., Cercenado, E. y Pelaz, C. (2005). *Diagnóstico Microbiológico y control de la legionelosis*. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- Bobadilla, E., Reig, A., Creixems, M., Cercenado, E., y Cantón, R. (2003). Hemocultivos. *Procedimientos en Microbiología Clínica* (Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- Borobio, M. (2003). Presente y futuro de la serología. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 21(2): 84-9.
- Bouza, E., Liñares, J. y Pascual, A. (2004). Diagnóstico microbiológico de las infecciones asociadas a catéteres intravasculares. En: Cercenado, E. y Cantón, R. (eds.) *Procedimientos en Microbiología Clínica Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.
- Burillo, A., Moreno, A. y Salas, C. (2006). Diagnóstico microbiológico de las infecciones de piel y tejidos blandos. En: Cercenado, E. y Cantón, R. (eds.). *Procedimientos en Microbiología Clínica: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.

- Burnham, C.-a. D., Dunne, W. M., Greub, G., Novak, S. M. and Patel, R. (2013). Automation in the clinical microbiology laboratory. *Clinical Chemistry*, 59(12): 1696-1702. Recuperado de: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/59/12/1696.full.pdf>
- Calvo, J., Peinado, M., Palomo, A. y Bellacasa, J. (2007). Diagnóstico microbiológico de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior. En: Cantón, R. (ed.) *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- Castellanos, T., Marshall, A. y Rodríguez, D. (2012). Impacto de la automatización en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas.
- Cockerill Iii, F., et al. (2004). Optimal testing parameters for blood cultures. *Clinical Infectious Diseases*, 38(12): 1724-1730. Recuperado de: [https://oup.silverchair.cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/38/12/10.1086/421087/2/38-12 Id=APKAIUCZBIA4LVPVW3Q](https://oup.silverchair.cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/38/12/10.1086/421087/2/38-12 Id=APKAIUCZBIA4LVPVW3Q)
- Codina, M., Cueto, M., Echevarría, J. y Vicente, D. (2010). Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central. En: Cercenado, E. y Cantón, R. (eds.). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- Costa, J. (2004). Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 22(5): 299-305. Recuperado de: <http://appsww.elsevier.es/publicaciones/item/pdf?idApp=UINPBA00004N&pii=S0213005X0473092X&origen=zonadelectura&web=zonadelectura&urlApp=http://www.elsevier.es&estadoltem=S300&idiomaltem=es>
- Crowther, J. (2001). *The ELISA Guidebook*. New Jersey: Humana Press.
- Chastre, J. (2008). Evolving problems with resistant pathogens. *Clinical Microbiology and Infection*, 14(s3): 3-14. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2008.01958.x/pdf>
- De Lejarazu Leonardo, R. O., Lafont, M. O. y Bouza, J. M. E. (2009). Falsos resultados en el diagnóstico serológico de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana.
- Espósito, S. (1998). Microbiological considerations in intensive care. *Critical Care Nephrology*: 413-420.
- Esteban, J., Marín, M., Meseguer, M. A. y Sánchez-Somolinos, M. (2009). Diagnóstico microbiológico de las infecciones osteoarticulares. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.
- Falagas, M. and Karageorgopoulos, D. E. (2009). Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing organisms. *Journal of Hospital Infection*, 73(4): 345-354. Recuperado de: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0195670109001777.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0195670109001777.pdf?locale=es_ES)
- Forghani, B. Diagnosis by Viral Antigen Detection. En Jerome, K. (ed.) *Lennette's Laboratory Diagnosis of Viral Infections*. New York: Informa Healthcare
- González, R., Blanquer, J. and Rello, J. (2008). ¿Colonización o infección?: Los recuentos en muestras pulmonares. En Zaragoza, R., Gimeno, C., Pemán, J. & Salavert, M. (eds.) *Microbiología aplicada al paciente crítico*. España: Editorial Médica Panamericana.
- Hall, K. K., and Lyman, J. A. (2006). Updated review of blood culture contamination. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(4): 788-802. Recuperado de: <http://cmr.asm.org/content/19/4/788.full.pdf>
- Hernández-Torres, A., et al. (2010). Colonización/infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente y resistente a carbapenémicos: epidemiología y factores predictivos de infección. *Medicina Clínica*, 135(9): 389-396. Recuperado de: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0025775310005129.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0025775310005129.pdf?locale=es_ES)
- Hodinka, R. (2010). Serologic Tests in Clinical Virology. En Jerome Kr, E. (ed.) *Lennette's Laboratory Diagnosis of Viral Infections*. New York: Informa Healthcare.
- Jiménez Quiceno, J. N. and Correa Ochoa, M. M. (2009). *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina: bases moleculares de la resistencia, epidemiología y tipificación. *Iatreia*, 22(2). Recuperado de: <http://www.redalyc.org/pdf/1805/180513869006.pdf>
- Klevens, R. M., et al. (2006). Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units in US hospitals, 1992–2003. *Clinical Infectious Diseases*, 42(3): 389-391. Recuperado de: <https://academic.oup.com/cid/article/42/3/389/379020/Changes-in-the-Epidemiology-of-Methicillin>
- Koneman, E. W. and Allen, S. (2008). *Koneman. Diagnóstico Microbiológico/Microbiological diagnosis: Texto y Atlas En Color/Text and Color Atlas*.: Ed. Médica Panamericana.
- López-Pueyo, M., Barcenilla-Gaite, F., Amaya-Villar, R. y Garnacho-Montero, J. (2011). Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. *Medicina Intensiva*, 35(1): 41-53. Recuperado de: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0210569110002536.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0210569110002536.pdf?locale=es_ES)

- Martínez-Martínez, L. y Calvo, J. (2010). El problema creciente de la resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos: situación actual. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(2): 25-31. Recuperado de: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0213005X10700276.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0213005X10700276.pdf?locale=es_ES)
- Maya, J. J., et al. (2013). Current status of carbapenemases in Latin America. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 11(7): 657-667. Recuperado de: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14787210.2013.811924?needAccess=true>
- Murray, P., Rosenthal, K. y Pfäuer, M. (2007). *Diagnóstico Serológico. Microbiología Médica*. Filadelfia: Elsevier.
- Murray, P., Rosenthal, K. y Pfäuer, M. (2007a). Flora microbiana comensal y patógena en el ser humano. *Microbiología Médica*. Madrid: Elsevier.
- Murray, P., Rosenthal, K. and Pfäuer, M. (2007b). Staphylococcus y microorganismos relacionados. *Microbiología médica*. Madrid: Elsevier.
- Navarro, F., Calvo, J., Cantón, R., Fernández-Cuenca, F., and Mirelis, B. (2011). Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(7): 524-534. Recuperado de: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0213005X11001546.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0213005X11001546.pdf?locale=es_ES)
- Navarro, F., Miró, E. y Mirelis, B. (2010). Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(9): 638-645. Recuperado de: [https://scholar.google.com/cu/scholar?as\\_q=&as\\_epq=Lectura+interpretada+del+antibiograma+de+enterobacterias.+&as\\_oq=&as\\_eq=&as\\_occt=any&as\\_sauthors=&as\\_publication=&as\\_ylo=&as\\_yhi=&btnG=&hl=es&as\\_sdt=0%2C5](https://scholar.google.com/cu/scholar?as_q=&as_epq=Lectura+interpretada+del+antibiograma+de+enterobacterias.+&as_oq=&as_eq=&as_occt=any&as_sauthors=&as_publication=&as_ylo=&as_yhi=&btnG=&hl=es&as_sdt=0%2C5)
- Nordmann, P., Naas, T. y Poirel, L. (2011). Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging infectious diseases*, 17(10): 1791. Recuperado de: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310682/pdf/11-0655\\_finalP.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310682/pdf/11-0655_finalP.pdf)
- Ntusi, N., Aubin, L., Oliver, S., Whitelaw, A. and Mendelson, M. (2010). Guideline for the optimal use of blood cultures. *SAMJ: South African Medical Journal*, 100(12): 839-843. Recuperado de: <http://www.scielo.org.za/pdf/samj/v100n12/v100n12a26.pdf>
- Organization, W. H. (2010). WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. Recuperado de: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44294/1/9789241599221\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44294/1/9789241599221_eng.pdf)
- Pujol, M. y Peña, C. (2003). El significado clínico de las betalactamasas de espectro extendido. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 21(2): 69-71.
- Quiñones, D., et al. (2014). Emergence of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates producing KPC-2 carbapenemase in Cuba. *New Microbes and New Infections*, 2(4): 123-126. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nmi2.54/full>
- Quiñones Pérez, D., et al. (2011). *Susceptibilidad antimicrobiana y bases genéticas de la resistencia de cepas de Enterococcus causantes de infecciones en Cuba*.
- Rupp, M. E. and Fey, P. D. (2003). Extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *Drugs*, 63(4): 353-365. Recuperado de: <https://courses.washington.edu/pharm522/Week9/2471.pdf>
- Siegel, J. D., Rhinehart, E., Jackson, M. and Chiarello, L. (2007). Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *American Journal of Infection Control*, 35(10): S165-S193. Recuperado de: [http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(07\)00739-0/pdf](http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(07)00739-0/pdf)
- Storch, G. (2007). Diagnostic Virology. En M, K. & M, H. (eds.) *Fields Virology*.(566-604). Lippincott Williams & Wilkins.
- Torres, M. (2002). Relación Huésped-Parásito: Flora humana normal. *Instituto de Higiene de la Universidad de la Republica*.
- Vargas, V., et al. (2014). Growth parameters and body adiposity in Chilean adolescents reference to the CDC-2000 and CDC-2012: ACECH\* study. *Rev Chil Nutr* 41(1): Recuperado de: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717)
- Vignoli, R., and Seija, V. (2006). *Principales mecanismos de resistencia a antibióticos*. Montevideo: Universidad de la República.
- Wilson, M., et al. (2007). Principles and procedures for blood cultures. *Approved guideline*, 274-15.
- Wold, W., and Horwitz, M. (2007). Adenoviruses. En Knipe, D. & Peter, M. (eds.) *Fields Virology*.(2396-436). 5ta ed.: Lippincott Williams & Wilkins.
- Zaragoza, R., Ramírez, P. y López-Pueyo, M. J. (2014). Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 32(5): 320-327. Recuperado de: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0213005X14000597.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0213005X14000597.pdf?locale=es_ES)

## PRESIÓN INTRAABDOMINAL. SÍNDROME COMPARTIMENTAL DEL ABDOMEN

*Dr. C. Caridad Soler Morejón*

---

**E**l abdomen del paciente en estado crítico es centro de gran interés para el médico intensivista. El intestino como elemento clave del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el reconocido papel de la disfunción gastrointestinal como promotora de la sepsis y el fallo multiorgánico (FMO) así lo justifican, por lo que la vigilancia del abdomen y de todas las condiciones que puedan provocar disminución de la perfusión y disfunción de la barrera mucosa intestinal, requieren una atención esmerada.

Se ha descrito que el aumento de la presión intraabdominal (PIA) en el paciente en estado crítico puede ser causa o consecuencia del daño de la mucosa intestinal que, a su vez, empeora según aumenta la presión intraabdominal y establece un círculo vicioso. Por ello, el estudio de la presión intraabdominal, su monitorización y correcta interpretación es una herramienta de apoyo al diagnóstico, seguimiento y pronóstico del paciente en estado crítico, sobre todo en presencia de afecciones intraabdominales graves. La presión intraabdominal elevada es un factor de riesgo independiente para la gravedad del paciente quirúrgico en estado crítico y un predictor de mortalidad demostrado.

Sin embargo, aunque pocos cuestionan la trascendencia de la hipertensión abdominal en la génesis de complicaciones para el paciente en estado crítico, aún la monitorización de la presión intraabdominal no se ha establecido como práctica habitual en las unidades de cuidados intensivos de nuestro medio y, como señala Moshe Schein (2006), a pesar del cúmulo de evidencias que se han reconocido en los últimos 150 años, en algunos libros de texto aún se omite el aumento de la presión intraabdominal como una de las causas de este trastorno, un siglo después que Emerson criticara este fenómeno en su trabajo original *Intraabdominal pressures*, publicado en 1911.

### Presión intraabdominal

El abdomen es una cavidad virtual. En condiciones normales existe una muy pequeña cantidad de líquido en su interior entre las hojas parietal y visceral del peritoneo, la presión medida es igual a la presión atmosférica, o sea, su valor normal es de 0 mmHg en el sentido más estricto, aunque puede sufrir aumentos fisiológicos transitorios en situaciones tales como la tos, el vómito, la defecación, entre otras, o progresivos y mantenidos como durante el embarazo. Se ha publicado que el valor de la presión intraabdominal sufre modificaciones en relación con el peso o el índice de masa corporal, la posición, el momento del ciclo respiratorio

en que sea medida y el estado de gravedad. En el paciente en estado crítico las cifras normales de presión intraabdominal se sitúan entre 5 y 7 mmHg (Véase tabla 125.1).

**Tabla 125.1.** Valores de la presión intraabdominal de acuerdo con la gravedad del paciente

Estado del paciente	Valores de PIA (mmHg)
Adulto normal	0-5
Paciente típico de UCI	5-7
Paciente después de una laparotomía	10-15
Paciente en <i>shock</i> séptico	15-25
Paciente con abdomen agudo	25-40

El concepto de presión intraabdominal ha llevado al desarrollo evolutivo del concepto de presión de perfusión abdominal, análogo al concepto de presión de perfusión cerebral, y que según autores como Cheatham *et al.* (2000), predice mejor que la presión intraabdominal la supervivencia de los pacientes con hipertensión intraabdominal (HIA) o síndrome de compartimiento abdominal (SCA) y también mejor que otros indicadores como el lactato arterial, el pH, el exceso de base y el gasto urinario. Según plantean estos autores, la presión de perfusión abdominal equivale a la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión intraabdominal.

Se han identificado algunos factores de riesgo que favorecen la ocurrencia de hipertensión intraabdominal (Véase tabla 125.2). Inicialmente se consideró que el aumento de la presión intraabdominal afectaba sobre todo a los pacientes quirúrgicos y traumatizados. Ya a fines de los años 80 y 90 del siglo xx, este cuadro se pudo también identificar en algunos pacientes no quirúrgicos en relación con la existencia de una sobrecarga de líquidos e hipervolemia resultante (reanimación masiva con fluidos, en especial cristaloides). La sobrecarga de líquidos provoca distensión abdominal por varios mecanismos: dilata e ingurgita los vasos abdominales, ocasiona ascitis, provoca edema intestinal con elongación de vasos mesentéricos y sistema linfático, con lo que ocurre obstrucción del flujo e hipoxia hística y, por consiguiente, más edema intestinal, en un verdadero círculo vicioso. Sugerman (1999) planteó que los grandes volúmenes de cristaloides usados, para lograr parámetros supranormales de resucitación, empeoran la perfusión intestinal. Se considera, finalmente, que la existencia de un balance líquido neto positivo en 24 h, así como la administración de cristaloides y glóbulos rojos son factores de riesgo para la aparición de la hipertensión arterial.

**Tabla 125.2.** Factores de riesgo para la hipertensión intraabdominal y el síndrome compartimental del abdomen

Síntoma	Posible causa
Distensibilidad abdominal disminuida	Cirugía abdominal* Politrauma Gran quemado Posición prona
Aumento del contenido intraluminal	Gastroparesia-dilatación gástrica-íleo* Obstrucción intestinal Vólvulo



**Tabla 125.2.** Continuación

Aumento del contenido intraabdominal	Pancreatitis aguda Distensión abdominal Hemoperitoneo-neumoperitoneo-colección intraabdominal Absceso-infección intraabdominal* Tumores abdominales o retroperitoneales Laparoscopia con altas presiones de insuflación Disfunción hepática con ascitis* Diálisis peritoneal
Síntoma	Posible causa
Fuga capilar-reanimación por fluidos	Acidosis* Laparotomía para control del daño Hipotermia APACHE II-SOFA elevados* Reanimación masiva o balance hídrico positivo* Politransfusión
Otras causas	Edad Bacteriemia Coagulopatía Elevación de la cabecera Ventilación mecánica PEEP Neumonía Sepsis* Shock o hipotensión*

\*Factores de riesgo más frecuentemente encontrados.

Leyenda: APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*. SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment Score*. PEEP: presión positiva al final de espiración.

Holodinsky *et al.* (2013) realizaron una revisión sistemática que involucró a un total de 2500 pacientes y en ella, a pesar de las limitaciones impuestas por la heterogeneidad clínica de los estudios y la calidad del análisis estadístico, se identificaron 25 factores de riesgo para la hipertensión intraabdominal y 16 para el síndrome de compartimiento abdominal. La reanimación excesiva con cristaloides, el estado respiratorio del paciente y el shock-hipotensión fueron los factores comunes más frecuentes tanto para la hipertensión intraabdominal como para el síndrome de compartimiento abdominal. La obesidad, la sepsis, la cirugía abdominal, el íleo y la reanimación excesiva con fluidos fueron los factores de riesgo más frecuentes en poblaciones mixtas de pacientes en estado crítico. En los pacientes politraumatizados y quirúrgicos predominaron la reanimación excesiva con cristaloides, así como los marcadores de shock-hipotensión y trastornos metabólicos, mientras en los pacientes con pancreatitis aguda la existencia de índices elevados de gravedad (APACHE II y SOFA) y la elevación de la creatinina fueron los más significativos. Otro estudio más reciente (Soler, 2012), demuestra fehacientemente que la ventilación artificial es un factor independiente que predispone al aumento de la presión intraabdominal en el paciente en estado crítico.

## Hipertensión abdominal

Se puede hablar de hipertensión intraabdominal, cuando la presión intraabdominal excede de 12 mmHg de forma mantenida, pero sin llegar a los límites señalados para el síndrome de

compartimiento abdominal (mayor que 20 mmHg o igual), constatada al menos en tres o más mediciones realizadas con un intervalo de 4 a 6 h. Esta definición fue formulada en el Consenso realizado en el 2006 por la Sociedad Mundial de Síndrome de Compartimiento Abdominal (WSACS, siglas en inglés) y ratificada en el 2013. La hipertensión intraabdominal es frecuente después de traumas abdominales graves. Puede causar manifestaciones como acidosis intestinal (bajo pH intramucoso) mucho antes de la presentación del síndrome de compartimiento abdominal. Su incidencia oscila entre el 18 y el 78 % en las unidades de cuidados intensivos médicas, del 32 al 43 % en las quirúrgicas y aun superiores en las unidades de emergencia. La elevación de la presión intraabdominal constituye un elemento de valor pronóstico en el paciente con laparotomía realizada, por lo que se incluye entre los factores que se deben considerar en el seguimiento de estos pacientes, de forma aislada o incluido en modelos pronósticos para la estimación de la probabilidad de reintervención y de la mortalidad (Soler *et al.*, 2016) (Soler *et al.*, 2017).

## Síndrome compartimental del abdomen

El síndrome de compartimiento abdominal obedece a diferentes causas y como muchos síndromes está precedido de una fase prodrómica en la que aparece un número no específico de síntomas y signos. La hipertensión intraabdominal es la fase prodrómica: según se incrementa la presión intraabdominal, esta es transferida a todos los tejidos y estructuras vasculares. Entre todos los síndromes compartimentales, esta afección es única, debido a los intensos efectos sistémicos que provoca.

Según las definiciones ratificadas en 2013 por la Sociedad Mundial de Síndrome de Compartimiento Abdominal, se considera la existencia de síndrome de compartimiento abdominal cuando existe una presión intraabdominal mayor que 20 mmHg (con o sin presión de perfusión abdominal menor que 60 mmHg), asociada al fallo de uno o múltiples órganos -que no existía previamente-, evidenciada durante tres mediciones realizadas a intervalos de 1 a 6 h.

Su incidencia se estima entre el 4-36 % en las unidades de cuidados intensivos médicas y del 4 al 8 % en las unidades de cuidados intensivos quirúrgicas. Se considera útil clasificar el síndrome de compartimiento abdominal de acuerdo con la duración y la patogenia de la hipertensión intraabdominal por sus implicaciones en el pronóstico como se muestra en la tabla 125.3.

**Tabla 125.3.** Clasificación del síndrome compartimental del abdomen

Tipo	Características	Causas
Primario (quirúrgico, posoperatorio, abdominal)	HIA aguda o subaguda Relativa corta duración Requiere procedimiento quirúrgico o intervencionista	Causas abdomino-pélvicas: Peritonitis y abscesos intraabdominales Obstrucción intestinal mecánica Aneurisma abdominal roto Pancreatitis aguda Trombosis venosa mesentérica Trasplante hepático Hemorragia intra- o retroperitoneal Reducción de hernias masivas Empaquetamiento abdominal, etc.
Secundario (médico o extraabdominal)	HIA subaguda o crónica	Causas médicas: Sepsis Quemaduras Reanimación masiva con líquidos

**Tabla 125.3.** Continuación

Tipo	Características	Causas
Recurrente (terciario)	HIA que reaparece tras un episodio primario o secundario aparentemente resuelto ( <i>second hit</i> )	Abdomen abierto Edema visceral posresucitación Procedimientos laparoscópicos Empaquetamiento abdominal Reducción de hernias masivas Cierre a tensión de la pared abdominal

Leyenda: HIA: hipertensión intraabdominal.

Existen otras causas de hipertensión intraabdominal que no causan alteraciones agudas que pongan en peligro la vida y, por tanto, son infrecuentes en la unidad de cuidados intensivos; entre ellas se pueden mencionar la ascitis, los tumores abdominales, la diálisis peritoneal ambulatoria y el embarazo.

Se distinguen fundamentalmente el síndrome de compartimiento abdominal agudo y el crónico. El que nos preocupa fundamentalmente es el agudo, cuyas causas fundamentales se han señalado en la tabla 125.3, aunque también pertenecen a esta categoría el edema visceral posresucitación, la dilatación gástrica aguda, el íleo parálítico y los procedimientos laparoscópicos.

De acuerdo con la Sociedad Mundial de Síndrome de Compartimiento Abdominal, la presión intraabdominal puede clasificarse en cuatro grados teniendo en cuenta su magnitud (en mmHg):

- Grado I: de 12 a 15.
- Grado II: de 16 a 20.
- Grado III: de 21 a 25.
- Grado IV: presión intraabdominal >25.

## Nuevas definiciones

En el último consenso se añaden nuevas definiciones que tienen interés desde el punto de vista clínico.

**Síndrome policompartimental.** Se refiere a la condición en la cual aparecen presiones elevadas en dos o más compartimientos (abdomen, tórax y cráneo). Esta situación fue descrita en pacientes adultos con trauma craneoencefálico grave en los cuales la laparotomía descompresiva fue útil para disminuir la presión intracraneal. Este síndrome debe ser sospechado especialmente en pacientes politraumatizados con elevación de la presión intracraneal resistente al tratamiento.

**Distensibilidad abdominal (compliance).** Es la medida de las posibilidades de expansión del abdomen, que depende de la elasticidad de la pared y del diafragma y debe ser expresada como el cambio de volumen intraabdominal en relación con las variaciones de la presión intraabdominal. La distensibilidad abdominal puede ser estimada a partir de los cambios que sufre la presión intraabdominal durante las fases de la respiración. Cuando la *compliance* abdominal es baja se producen oscilaciones amplias, lo que ayuda a identificar a los pacientes con riesgo de padecer complicaciones debido a incrementos de la presión intraabdominal.

**Abdomen abierto.** Es el paciente que requiere cierre abdominal temporal debido a que la fascia y la piel no son cerradas después de la laparotomía. En relación con esta técnica, se han descrito complicaciones graves cuyo tratamiento constituye un verdadero reto para el médico actuante, como la fijación del contenido abdominal (especialmente de las vísceras a las paredes abdominales) o el desarrollo de fístulas enteroatmosféricas.

La clasificación del abdomen abierto según la complejidad del abdomen resultante se expone en la tabla 125.4.

**Lateralización de la pared abdominal.** Cuando la musculatura y la fascia de la pared abdominal (rectos anteriores y la fascia que los cubre) se desplaza en sentido lateral y opuesto a la línea media abdominal.

**Tabla 125.4.** Clasificación del abdomen abierto de acuerdo con su complejidad

Complicaciones		Características
1	Sin fijación de órganos	A Limpio
		B Contaminado
		C Fuga entérica
2	Desarrollando fijación de órganos	A Limpio
		B Contaminado
		C Fuga entérica
3	Abdomen congelado	A Limpio
		B Contaminado
4	Fístula enteroatmosférica con abdomen congelado	

Tomado y traducido de: *Intensive Care Med* (2013) 39:1190-1206, según la clasificación de Bjork actualizada.

Nota: fuga entérica se refiere a la salida de líquido intestinal hacia el abdomen sin que se haya desarrollado una fístula entérica propiamente dicha.

## Fisiopatología

El problema descrito con mayor frecuencia en relación con el aumento de la presión intraabdominal es el fallo renal. Ya en la segunda mitad del siglo XIX (1876), Wendt hacía referencia a la anuria provocada por la compresión renal.

Otros investigadores como Herman en 1936, Abeshouse en 1944, Bradley y Bradley en 1947, entre otros, señalaron los efectos de la compresión extrínseca del riñón.

También los efectos sobre la función pulmonar han llamado la atención de algunos investigadores como Henričius, el cual en 1890 pudo demostrar que el incremento de la presión intraabdominal entre 27 y 46 cmH<sub>2</sub>O impidió un intercambio gaseoso adecuado en gatos y cerdos que les provocó la muerte.

En 1982, Harman demostró en un modelo animal usando perros, que la anuria no era secundaria a la compresión ureteral, sino a un incremento de la resistencia vascular, que es hasta 15 veces mayor en el lecho renal en comparación con la resistencia vascular sistémica, como resultado de compresión directa de la arteria renal que provoca disminución del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular, independiente de disminución del gasto cardíaco o de compresión ureteral.

En 1984, después de numerosos estudios en modelos animales, Irving Kron *et al.* describieron la técnica de medición de la presión intraabdominal a través de un catéter vesical, y la aplicaron más tarde en humanos. Su trabajo *The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration*, publicado en enero de 1984 constituyó un hito en el desarrollo de estas investigaciones.

Progresivamente fueron sumándose avances en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad y es Robert Fietsam quien lo describe por primera vez como un síndrome, bajo el

nombre de *síndrome del compartimiento abdominal*. El cúmulo de evidencias reconocidas hasta entonces y que habían sido descritas de forma aislada, por las similitudes que guarda con el síndrome compartimental que hasta entonces se había descrito en relación con las extremidades, como resultado de fracturas, lesión de partes blandas o lesión vascular.

Desde finales del siglo pasado, como han descrito diferentes autores, entre ellos Schein, Cullen y Fietsam, este síndrome ha sido bien reconocido y cada día aumentan los informes de casos en los cuales se identifica la existencia de oliguria, hipercapnia e hipoxia, así como aumento de la presión venosa central, con abdomen distendido, secundario a diversos procesos y donde el tratamiento corrector es la laparotomía descompresiva.

El aumento de la presión intraabdominal tiene consecuencias muy desfavorables para el paciente en estado crítico. Sus efectos son muy dañinos para la hemodinamia del enfermo, su función respiratoria, renal, para el lecho esplácnico y por consiguiente para todo el organismo, al causar disminución de la perfusión, hipoxia hística y necrosis isquémica, que conduce a un mayor edema. La isquemia intestinal mantenida acarrea la translocación bacteriana y de sus productos por la circulación portal y los vasos linfáticos intestinales, lo cual induce a la sepsis y el fallo multiorgánico (Véase fig. 125.1).

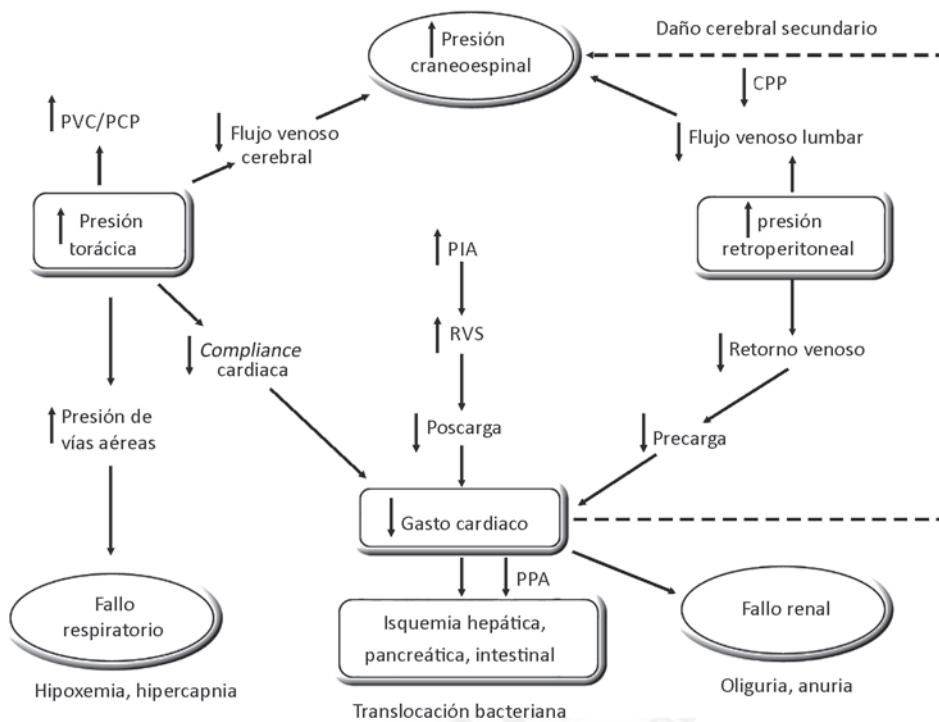
Cuando las cifras de presión intraabdominal rebasan los 10-15 mmHg comienza a ocurrir una disminución de la perfusión tisular por reducción del flujo sanguíneo a nivel de la microcirculación, lo que conduce a disfunción progresiva de órganos.

Desde el punto de vista hemodinámico inicialmente ocurre un aumento de la presión arterial media, de la frecuencia cardíaca, de la precarga y de las presiones de las venas cava y renal, así como de la resistencia vascular sistémica (RVS), con una disminución resultante del gasto cardíaco, el retorno venoso y el flujo sanguíneo visceral. La presión arterial media permanece elevada al inicio, debido a derivación de la sangre procedente de la cavidad abdominal (autotransfusión), pero después se normaliza o permanece igual. A medida que aumenta la presión intraabdominal, el gasto cardíaco desciende según se vacían los vasos de capacitancia. La existencia de afecciones concomitantes como la insuficiencia renal crónica (IRC), hemorragias masivas, hipovolemia o cardiopatía agravan los efectos del incremento de la presión intraabdominal, en la mayoría de los casos debido a lo agudo del cuadro, y no necesariamente por su magnitud.

También, se dificulta la evaluación precisa de las precargas por la hipertensión arterial, ya que la presión capilar pulmonar (PCP) y la presión venosa central aumentan a pesar de la reducción del retorno venoso y el gasto cardíaco, de manera que las presiones intravasculares no reflejan los verdaderos volúmenes allí existentes.

Existe además un riesgo aumentado de edema periférico y trombosis venosa por incremento de la presión en las venas femorales, reducción del flujo venoso con estasis y aumento de la presión hidrostática, lo cual puede conducir a tromboembolismo pulmonar grave durante la descompresión.

La oliguria es habitualmente el primer signo de elevación de la presión intraabdominal y se debe a la disminución del flujo sanguíneo renal y el gradiente de filtración glomerular. Para explicar el fallo renal se han planteado diferentes mecanismos: compresión directa del parénquima renal, compresión de la arteria renal con aumento de la resistencia vascular, compresión ureteral con aumento de presiones en la pelvis renal, obstrucción de la vena cava, vena renal o de la aorta, reducción del riego arterial, disfunción neurohumoral con alteraciones del tono vascular simpático y cambios hemodinámicos en relación con el aumento de la presión intraabdominal. En estudios recientes se sugiere que la compresión de la vena renal es la responsable de la disminución del filtrado glomerular; también se considera que ocurre sin aumento en la producción de hormona antidiurética.



Leyenda: PVC/PCP: presión venosa central/presión capilar pulmonar. CPP: presión de perfusión cerebral XXX. PIA: presión intraabdominal. RVS: resistencia vascular sistémica. PPA: presión de perfusión abdominal.

**Fig. 125.1.** Fisiopatología de la hipertensión intraabdominal (HIA).

La función respiratoria sufre un deterioro progresivo que en los momentos iniciales es de carácter puramente mecánico y se expresa clínicamente por un aumento en los requerimientos de la ventilación artificial, con hipoxemia, hipercapnia y aumento de las presiones pico, que contrasta con una radiografía de tórax caracterizada por pulmones pequeños pero claros. Existe disminución de la distensibilidad estática y dinámica, de la capacidad residual funcional, del volumen residual, capacidad pulmonar total y del volumen tidal. El incremento de la presión intraabdominal provoca el desplazamiento del diafragma y la compresión de las áreas pulmonares con atelectasia, en especial durante la ventilación mecánica con anomalías de la ventilación-perfusión, así como aumento del agua extravascular pulmonar.

El intestino se hace isquémico como resultado de la hipoperfusión. Con presiones tan bajas como de 10 a 15 mmHg, se ha demostrado en experimentos animales la existencia de hipoperfusión esplácnica, que se agrava de forma sustancial según se va elevando la presión. La isquemia es más intensa en el borde antimesentérico y las lesiones más avanzadas en la capa mucosa que en la serosa. La elongación de las venas mesentéricas secundaria al edema intestinal causa hipoxia de los tejidos y provoca un círculo vicioso que genera más edema intestinal e hipoxia. Además, se ha demostrado fehacientemente la ocurrencia de una acidosis intestinal en estos casos, como fue corroborado con mediciones del pH intramucoso, debido a la isquemia visceral. Aun con gasto cardíaco y presión arterial media estables, estos efectos se agravan con la hipoxemia.

El aumento de la presión intraabdominal puede disminuir de manera significativa el flujo sanguíneo a nivel de la microcirculación, lo que provoca el aumento de la permeabilidad intestinal y, como consecuencia, endotoxemia, así como daño irreversible de la mitocondria y necrosis de la mucosa intestinal. El incremento de la permeabilidad intestinal está asociado a fallo multiorgánico en los pacientes en estado crítico. Tras el daño de la mucosa ocurre la destrucción de la barrera mecánica e inmunológica, lo que favorece la translocación bacteriana y la liberación de endotoxinas a la circulación sistémica.

En estudios experimentales se ha comprobado que la concentración plasmática de endotoxinas se correlaciona con el aumento de la presión intraabdominal y su duración. Cheng *et al.* (2013) describen la presencia de niveles de lipopolisacárido plasmático en sangre obtenida a nivel de la vena porta, que se correlacionan con la hipertensión intraabdominal mantenida, lo que sugiere posible vínculo entre el daño de la mucosa intestinal y el fallo multiorgánico. El lipopolisacárido plasmático activa el endotelio vascular, los macrófagos mononucleares y linfocitos, lo que conduce a la liberación de la cascada de citoquinas y otras sustancias proinflamatorias o inflamatorias que tienen un papel fundamental en el desarrollo de la hipertensión intraabdominal, la respuesta inflamatoria sistémica, la sepsis y el fallo multiorgánico. Dichas citoquinas y la migración de neutrófilos estimulan el endotelio vascular y se produce el llamado síndrome de fuga capilar, cuya fisiopatogenia guarda analogías con el daño pulmonar y renal agudos, por lo que se han sugerido los términos de síndrome de distrés intestinal agudo o síndrome de permeabilidad intestinal agudo para describir la disfunción intestinal resultante del *shock* o la isquemia.

A nivel microscópico se observan alteraciones que van desde el edema moderado de las vellosidades y ligera infiltración de neutrófilos hasta la erosión extensa y la necrosis de estas vellosidades según se incrementa la presión intraabdominal, lo que se corresponde a nivel celular con *hinchazón* mitocondrial que progresa a la vacuolización, acortamiento de las microvellosidades y, más tarde, lisis mitocondrial y ruptura de las uniones de las membranas celulares.

El incremento de la presión intraabdominal disminuye el flujo sanguíneo hepático, lo que determina isquemia y congestión de la vena porta. Se ha descrito también su influencia negativa en la regeneración de las células hepáticas. Disminuye el flujo mesentérico y, por tanto, la perfusión del estómago, duodeno, intestino, páncreas y bazo; sin embargo, el flujo sanguíneo de la suprarrenal se preserva en la mayoría de los casos. Además, se ha relacionado el aumento de la presión intraabdominal en pacientes cirróticos con dilatación progresiva, y en pacientes con hipertensión portal con la ruptura de várices esofágicas y gástricas, de manera que se recomienda realizar paracentesis en este grupo de pacientes con ascitis grave, con el objetivo de disminuir este riesgo. Según Wendum *et al.* (2006), la incidencia de elevaciones significativas de la presión intraabdominal es mayor en pacientes con afecciones hepáticas graves como el fallo agudo del órgano, trauma y después de trasplante hepático.

Otro efecto significativo es sin dudas el aumento de la presión intracraneal (PIC); la perfusión cerebral, sin embargo, puede disminuir o permanecer sin cambios. En los casos de trauma abdominal hasta el 50 % de los pacientes también tienen lesión significativa del cráneo, por lo que es muy importante monitorizar la presión intraabdominal en estos casos. La presión intraabdominal elevada provoca aumento de la presión pleural y otras presiones intratorácicas como la PVC que se trasmite a las venas yugulares, lo que a su vez disminuye el drenaje venoso del sistema nervioso central, aumenta la presión en el seno sagital sin cambios en el flujo sanguíneo cerebral, aumenta la PIC y se inicia una respuesta mediada por el SNC e hipertensión

arterial sistémica. La hipertensión intraabdominal constituye por tanto un factor de riesgo independiente para el desarrollo de daño cerebral secundario, sobre todo después de un trauma craneoencefálico. Esta hipótesis es compatible con la doctrina Monro-Kellie, la cual establece que, ante un volumen limitado de la cavidad craneal determinado por su naturaleza ósea, cualquier cambio de volumen de alguno de sus compartimientos intracraneales conduce a cambios recíprocos en el volumen de los restantes compartimientos.

La pared abdominal también sufre las consecuencias de una presión intraabdominal elevada; en los pacientes posoperados aparecen complicaciones de la herida quirúrgica, como deshicencia e infección, en parte como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo de la pared abdominal, lo que lleva a isquemia de la fascia.

La oliguria y después la anuria, la disminución de la perfusión hepática, mesentérica, intestinal y pancreática, así como la absorción de endotoxinas bacterianas y la liberación de mediadores inflamatorios, van determinando de forma progresiva la aparición del síndrome de fallo multiorgánico en el paciente.

Algunos investigadores han demostrado que la descompresión abdominal libera citoquinas proinflamatorias. Cuando previamente se ha producido una secuencia *shock* hemorrágico/resucitación, la ocurrencia de síndrome de compartimiento abdominal amplifica la liberación de citoquinas y provoca un daño más grave que el causado aisladamente por el evento antes mencionado. Estas y otras evidencias hacen planteable la hipótesis de que el síndrome de compartimiento abdominal actúa como un “segundo estímulo” en el modelo de fallo multiorgánico postraumático.

En otro estudio, Smit *et al.* (2013) demostraron en un modelo humano de hipertensión intraabdominal (donantes vivos de riñón) que aun ligeras elevaciones de la presión intraabdominal pudieron provocar manifestaciones del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y de daño renal agudo, lo que se evidenció por el aumento de los niveles de marcadores sistémicos de la inflamación y de la función renal medidos antes de la nefrectomía, a las 24 y a las 48 h.

Se han descrito hallazgos imagenológicos en relación con el síndrome de compartimiento abdominal. Desde el punto de vista ultrasonográfico, se aprecia en estos casos un estrechamiento focal de la vena cava inferior intrahepática que persiste durante los ciclos cardiaco y respiratorio. Este es un hallazgo anticipado que no debe confundirse con otros eventos como la estenosis de la vena cava inferior o lesión hepática yuxtacava.

En la TAC se aprecia una infiltración del retroperitoneo desproporcionada en relación con la enfermedad peritoneal. Puede verse la compresión extrínseca de la cava inferior por hemorragia retroperitoneal o exudado, así como una masiva distensión abdominal con incremento de la relación entre los diámetros anteroposterior y transversal del abdomen.

## Medición de la presión intraabdominal

Como se ha demostrado por varios autores, el examen clínico resulta impreciso para la detección del aumento de la presión intraabdominal, de manera que el diagnóstico y tratamiento, así como las investigaciones en torno a este tema deben basarse en la medición seriada o continua de este parámetro en todo paciente con riesgo de su elevación (Véase tabla 125.2).

En general se considera que el abdomen y su contenido siguen las leyes de la mecánica de los fluidos enunciadas por Pascal. Por ello, la presión intraabdominal puede ser medida en cualquier punto del abdomen al ser transmitida a todos con la misma intensidad. Existen diferentes métodos para medir la presión intraabdominal (Véase tabla 124.5).



**Tabla 125.5.** Métodos de medición de la presión intraabdominal

Tipo de medición	Métodos
Medición directa	Medición intraperitoneal directa (experimental) Procedimientos laparoscópicos
Medición indirecta	Presión de la vena cava inferior Medición transrectal Medición transgástrica Medición transvesical

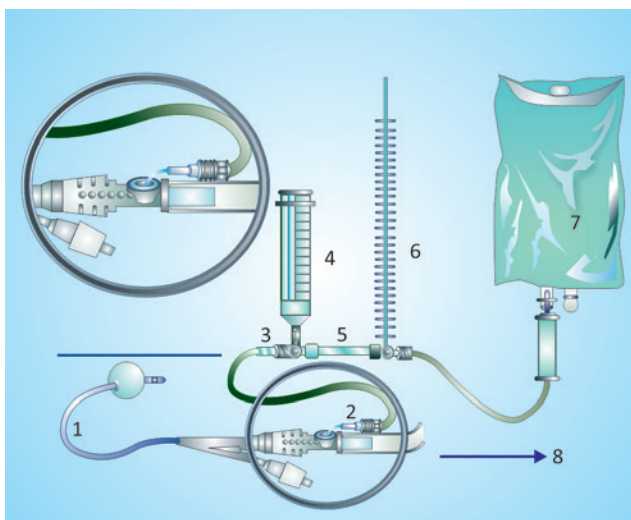
La medición directa ofrece la ventaja de ser más exacta, pero esta solo es factible si se realiza en condiciones especiales como las de un laboratorio y es difícil de implementar en una unidad de cuidados intensivos.

Los métodos indirectos se han validado en numerosos estudios y se ha demostrado que tienen la misma utilidad, además de la ventaja de poderse aplicar al pie de la cama del paciente.

La presión intraabdominal puede medirse indirectamente en el estómago, el recto, la vejiga, el útero y la vena cava. De todos los métodos que se emplean el más ventajoso es la medición transvesical. La medición transgástrica requiere la interrupción de la descompresión gástrica, con lo cual se incrementa el riesgo de reflujo y aspiración, sobre todo si el monitoreo es continuo y se emplea solución salina; además, es necesario extraer todo el aire existente en la cavidad gástrica, lo que es muy difícil de verificar. La medición de la presión de la vena cava requiere de una técnica invasiva y acarrea un riesgo aumentado de infección y de trombosis venosa, sobre todo en los pacientes en quienes existe ya esta predisposición debido al aumento de la presión intraabdominal, aunque tiene la ventaja de permitir el monitoreo continuo de la variable. La vía rectal puede resultar inconveniente, ya que el bolo fecal es capaz de obstruir el catéter, tampoco puede usarse en pacientes con sangrado digestivo o diarrea. La vía uterina también requiere mucha manipulación, está contraindicada en pacientes con infecciones o sangrado ginecológico y hasta el momento no se ha validado.

La medición transvesical de la presión intraabdominal parece ser un método confiable, exacto, seguro y de muy fácil implementación en la práctica cubana, pues es el menos invasivo para estos fines, como se ha demostrado en diversos estudios, incluidos los niños (Véase fig. 125.2). No requiere de equipos especiales ni de procedimientos adicionales, ya que la mayoría de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos necesita de una sonda vesical. Es el método más empleado en la práctica clínica para la medición de la presión intraabdominal (más del 92 % de todas las mediciones) y está recomendado por la Sociedad Mundial de Síndrome de Compartimiento Abdominal desde 2006 por su simplicidad y bajo costo.

Descrito originalmente por Irving Kron *et al.* en 1984, fue validado en numerosos estudios posteriores como los de Iberti *et al.* en 1987. La vejiga se comporta como un diafragma pasivo y trasmite la presión generada en el abdomen. El cero se debe ubicar a nivel de la línea media axilar con el paciente en decúbito supino, con un volumen máximo de instilación de 25 mL de solución salina (1 mL/kg para niños hasta 20 kg). La presión intraabdominal debe medirse al final de la espiración, entre 30 y 60 s después de la instilación para permitir la relajación del músculo detrusor y en ausencia de contracciones abdominales activas. Su resultado final debe expresarse en milímetros de mercurio (mmHg). Especialmente con fines de investigación, si se realiza la medición en cmH<sub>2</sub>O, el resultado debe recalcularse teniendo en cuenta que 1 mmHg=1,36 cmH<sub>2</sub>O.



Leyenda: 1: Sonda vesical. 2: Trocar No. 18. 3: Llave de tres vías. 4: Jeringuilla de 50 mL. 5: Llave de tres vías. 6: Escala en  $\text{cmH}_2\text{O}$ . 7: Solución salina. 8: Hacia el colector de diuresis. Adaptado de: Cheatham ML, Safcsak K. Intraabdominal pressure: A revised method for measurement. *J Am Coll Surg* 1998, May, 186(5), 594-5 (con autorización del autor para su publicación).

**Fig. 125.2.** Esquema de la técnica para la medición de la PIA (basado en la técnica de Cheatham y Safcsak, modificada mediante el empleo de una escala en  $\text{cmH}_2\text{O}$ , en lugar de un transductor de presiones).

## Tratamiento

El tratamiento de la hipertensión intraabdominal y del síndrome compartimental del abdomen ha experimentado notables avances desde la primera descripción del síndrome por Fietsam *et al.* en 1999, en concordancia con un mejor conocimiento de su fisiopatología y su reconocida influencia en el desarrollo de la sepsis y el fallo multiorgánico.

En el 2006, en la reunión de consenso de la Sociedad Mundial de Síndrome de Compartimiento Abdominal, vieron la luz las primeras definiciones, y al año siguiente las recomendaciones para el tratamiento, según el *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation System* (GRADE), un sistema muy empleado hoy para identificar y evaluar la calidad de la evidencia, así como la fuerza de las recomendaciones y sugerencias, por su sencillez y fácil implementación.

Estas recomendaciones y sugerencias para el tratamiento de la hipertensión intraabdominal y el síndrome compartimental del abdomen fueron actualizadas en el 2013. De acuerdo con el sistema GRADE, se establecieron o no recomendaciones respecto a diferentes alternativas terapéuticas (a favor, en contra o ninguna recomendación) y se hizo hincapié en la fuerza de estas (sugerir o recomendar). Finalmente, la calidad de la evidencia para cada resultado se evaluó según una escala ordinal de 4 puntos, en la cual cada grado de evidencia se simboliza por una letra de la D a la A (muy baja [D], baja [C], moderada [B] y alta [A]).

La conducta ante la hipertensión intraabdominal y el síndrome compartimental del abdomen puede resumirse en los algoritmos aprobados por consenso, teniendo en cuenta las mejores evidencias disponibles (Véanse figs. 125.3, 125.4 y 125.5).

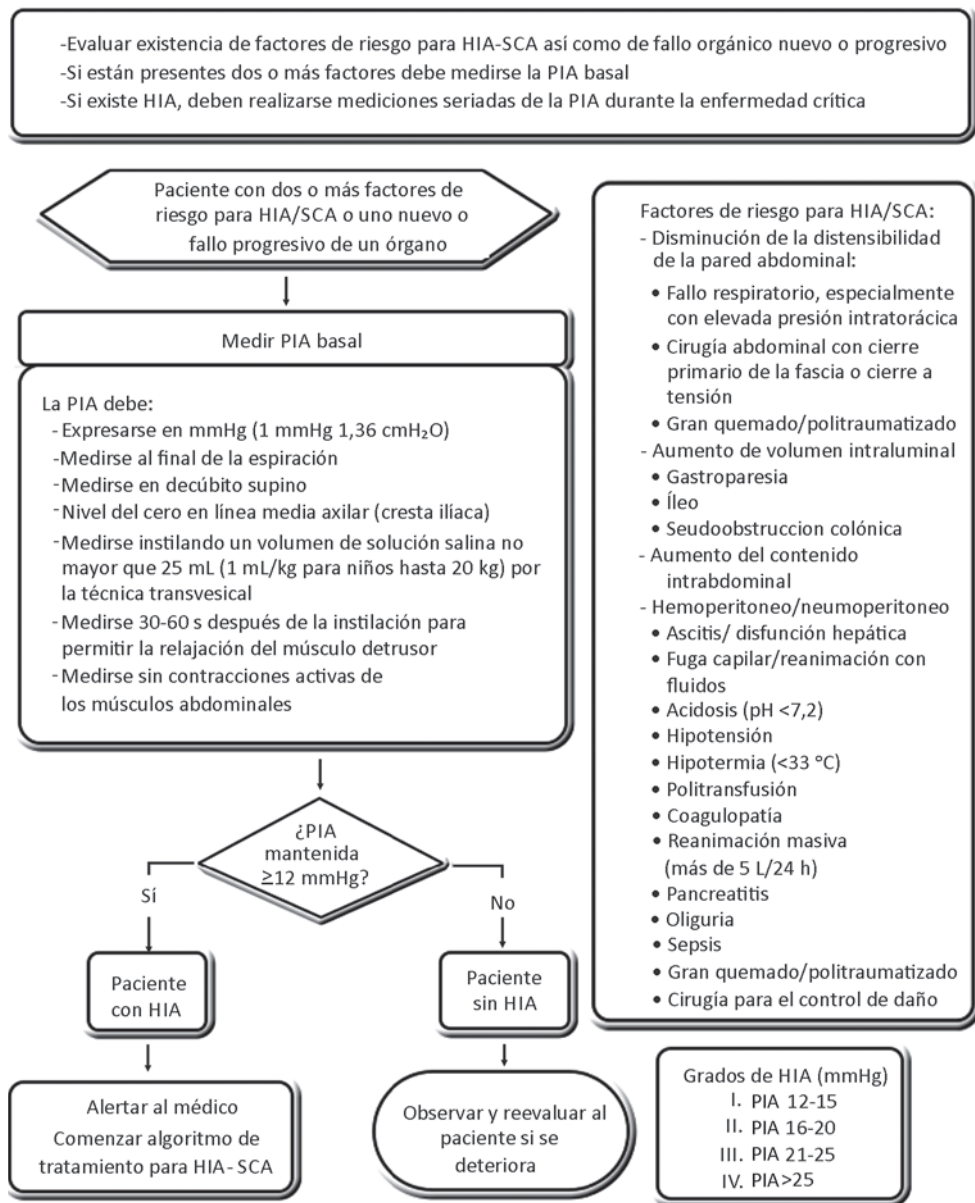


Fig. 125.3. Algoritmo de evaluación de la HIA/SCA.

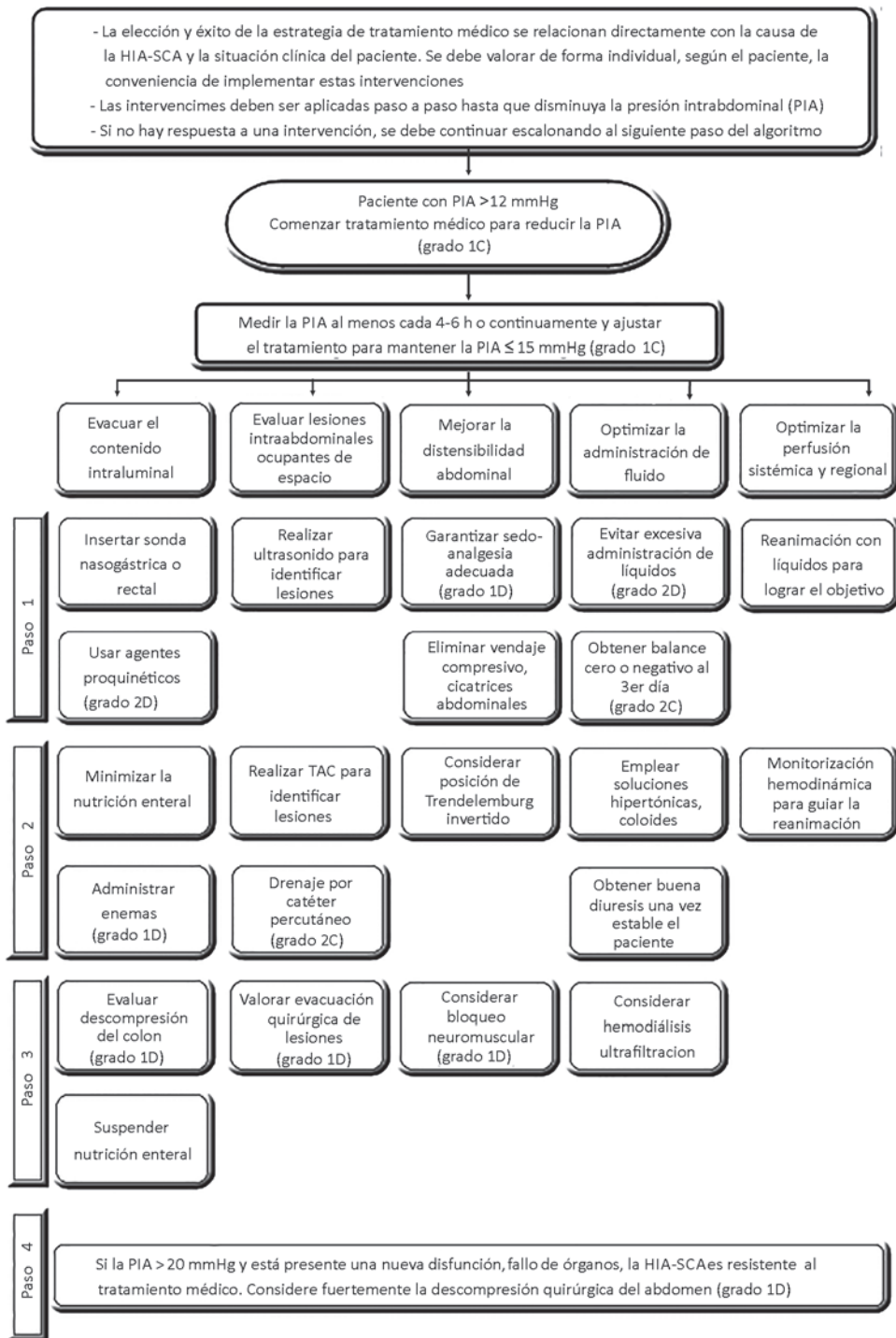


Fig. 125.4. Algoritmo de tratamiento médico de la HIA/SCA.

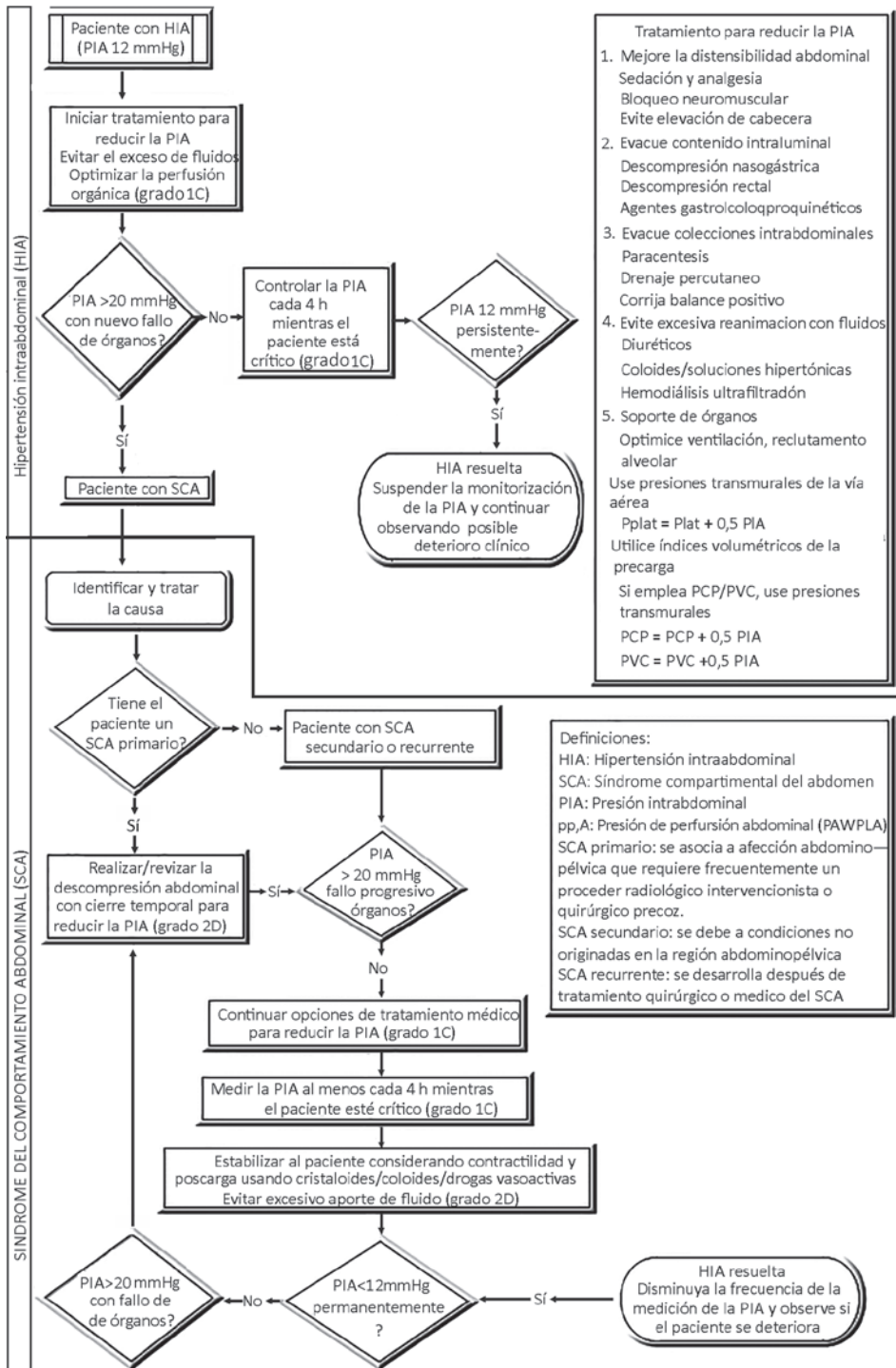


Fig. 125.5. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión/síndrome de compartimiento abdominal.

En general se preconiza evitar la hipertensión intraabdominal (grado 1C) y se sugiere el empleo de terapéuticas no invasivas como alternativas a la descompresión abdominal entre las cuales se destacan la sedoanalgesia, el bloqueo neuromuscular, la descompresión nasogátrica y del colon, el uso de proquinéticos, evitar el balance hídrico positivo, así como la reanimación de control de daño (hipotensión permisiva, limitar el uso de cristaloides y entregar elevados cocientes de plasma y plaquetas/eritrocitos). No se hacen recomendaciones específicas en cuanto al uso de diuréticos, los tratamientos de reemplazo renal, o el uso de la albúmina humana (Véase fig. 125.4).

También se sugiere la aplicación de medidas mínimamente invasivas cuando las medidas anteriores no han logrado disminuir la hipertensión intraabdominal. El uso de catéter percutáneo fue sugerido con estos fines desde 2001, para remover colecciones intraabdominales.

Respecto a la laparotomía descompresiva, esta provoca una disminución inmediata de la presión intraabdominal y una mejoría ostensible de la función de los órganos. La descompresión determina una disminución de la poscarga, con vasodilatación secundaria a disminución de la resistencia vascular sistémica, a pesar del gasto cardiaco aumentado. Esto explica que pueda descender la presión arterial, por lo que se recomienda optimizar el aporte de volumen y de oxígeno, corregir la hipotermia y las alteraciones de la coagulación que puedan estar presentes.

El diagnóstico de síndrome de compartimiento abdominal presenta una alta mortalidad (hasta el 50 %) aun después de lograda la descompresión abdominal, lo cual sugiere que además del aumento de la presión intraabdominal otros factores como la producción aumentada de citoquinas pueden estar influyendo negativamente en el paciente. La descompresión abdominal de un síndrome de compartimiento abdominal bien establecido actúa como un síndrome de reperfusión fulminante que no responde a la reanimación posdescompresión.

La descompresión del abdomen o laparotomía descompresiva comprende la abertura completa de la fascia abdominal por la línea media, con lo cual se incrementa la capacidad del abdomen y por tanto disminuye la presión intraabdominal. Este procedimiento puede realizarse junto a la cama del paciente en la unidad de cuidados intensivos, o preferiblemente en el salón de operaciones para lograr mejor control de posible hemorragia. Se ha demostrado que la descompresión produjo aumento del índice cardiaco, el volumen tidal, el gasto urinario, que disminuye, además de la presión intraabdominal, la frecuencia cardiaca, la presión venosa central, la presión capilar pulmonar, la presión pico intrapulmonar (P1), la  $PCO_2$  y el lactato sérico.

Desde hace ya algunos años, se ha desarrollado la estrategia de cirugía de control de daño (CCD), para la cirugía del trauma, con el objetivo de evitar la ocurrencia de eventos como hipotermia, acidosis metabólica y coagulopatía, provocados por el sangrado incontrolado y prevenir sus consecuencias. Esta estrategia abarca tres aspectos: control del daño, restauración de la estabilidad fisiológica y cirugía definitiva. Con el advenimiento del concepto quirúrgico de control del daño, particularmente aplicado en el contexto del daño abdominal grave en el paciente politraumatizado, se ha insistido en la necesidad de medir la presión intraabdominal transvesical, sobre todo en pacientes con alto riesgo en el posoperatorio. Se ha comprobado que cerca de un tercio de los pacientes en quienes se aplica cirugía de control de daño desarrollan síndrome de compartimiento abdominal. En estos casos, el espacio natural ocupado por el conjunto de compresas abdominales, sangrado no contenido y el edema intestinal progresivo, contribuye al incremento del contenido intestinal. El abdomen es cerrado mediante aproximación de la fascia y el paciente se traslada a la unidad de cuidados intensivos, para resucitarlo de forma óptima y corregir el círculo vicioso causado por el sangrado. Si la fascia es cerrada, el volumen de la cavidad abdominal retorna a su capacidad original y esto provoca un aumento de la presión intraabdominal.

Aunque esta cirugía ha demostrado disminuir la mortalidad de estos pacientes, ha originado nuevos retos como el síndrome de compartimiento abdominal, el abdomen abierto y la DMO tem-

prana. Se sugiere la técnica de abdomen abierto después de la cirugía para el control del daño, solo en aquellos pacientes que sufren trauma abdominal grave y presentan fallo de órganos, no así en los pacientes no operados en situaciones de emergencia.

En el caso de la sepsis intraabdominal no se sugiere el uso rutinario de esta técnica, a menos que la hipertensión intraabdominal constituya un problema transcendente.

El cierre definitivo de la pared abdominal debe realizarse lo antes posible, si bien la técnica de abdomen abierto es una opción muy valiosa en los casos de hipertensión intraabdominal refractaria. Está demostrado fehacientemente que la morbilidad aumenta en relación directa con la duración del abdomen abierto. Es por ello fundamental emplear estrategias que eviten las adherencias viscerales, la pérdida de tejidos blandos, la lateralización de la musculatura abdominal y de su fascia, así como las fistulas entéricas. El uso de aditamentos que permitan mantener una presión negativa dentro de la cavidad abdominal, previene las adherencias de las vísceras a la pared anterolateral y, a su vez, mantiene la tracción de la fascia medial. Además, se logra extraer citoquinas proinflamatorias y líquido peritoneal, lo que favorece la disminución del volumen del tercer espacio abdominal, del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la disfunción multiorgánica. Algunos cirujanos prefieren interponer algún material que se adhiera a los bordes de la fascia o de la piel e impida la evisceración del intestino. Sin embargo, no se sugiere el uso de mallas bioprotésicas de forma rutinaria, ya que algunos autores consideran que su uso está asociado al incremento de la presión intraabdominal aun en ausencia de fistulas entéricas.

## Cuidados de enfermería

Los cuidados de enfermería son fundamentales en la atención del paciente de un síndrome de hipertensión intraabdominal o de compartimiento abdominal, en relación con la medición de la presión intraabdominal (Véase fig. 125.6).



**Fig. 125.6.** Procedimiento de medición de la PIA en un paciente ingresado en la unidad de cuidados intensivos.

Los cuidados comprenden:

- Preparación del paciente para la realización del procedimiento.
- Preparación de todo el material necesario.
- Colocar al paciente en posición adecuada (decúbito supino, horizontal).
- Calibración adecuada del cero (línea media axilar a nivel de la cresta ilíaca).
- Cerciorarse de que la vejiga esté vacía.

- Asepsia del sitio de punción. Mantener la antisepsia durante todo el procedimiento.
- Observación del paciente y brindarle apoyo emocional.
- Observar la aparición de cualquier signo de infección urinaria, tomar muestra para estudio microbiológico y cituria.
- Si la presión medida está por encima de 10 cmH<sub>2</sub>O (12 mmHg), avisar de inmediato al médico.
- Evitar errores en la medición de la diuresis.

## Resumen

- La hipertensión intraabdominal es un factor de riesgo independiente para la gravedad del paciente quirúrgico en estado crítico y un predictor de mortalidad demostrado.
- En el paciente en estado crítico las cifras normales de presión intraabdominal se sitúan entre 5 y 7 mmHg.
- Se considera hipertensión intraabdominal, cuando la presión intraabdominal excede de 12 mmHg de forma mantenida.
- Se define como síndrome de compartimiento abdominal cuando existe una presión intraabdominal mayor que 20 mmHg en presencia de un nuevo fallo de órganos o empeoramiento de los existentes.
- La presión intraabdominal debe medirse siempre en pacientes con dos factores de riesgo o más para hipertensión intraabdominal o fallo de algún órgano.
- En general se preconiza evitar la hipertensión intraabdominal (grado 1C) y se sugiere el empleo de terapias no invasivas como alternativas a la descompresión abdominal.
- Se sugiere la técnica de abdomen abierto después de la cirugía para el control del daño, solo en los pacientes que sufren trauma abdominal grave y presentan fallo de órganos, no así en los pacientes no operados en situaciones de emergencia.
- El cierre definitivo de la pared abdominal debe realizarse lo antes posible, si bien la técnica de abdomen abierto es una opción muy valiosa en los casos de hipertensión intraabdominal refractaria.
- La monitorización y correcta interpretación de la presión intraabdominal constituye una herramienta de apoyo al diagnóstico, seguimiento y pronóstico del paciente en estado crítico, sobre todo en presencia de afecciones intraabdominales graves.

## Bibliografía

- Balogh, Z., *et al.* (2003). Both primary and secondary abdominal compartment syndrome can be predicted early and are harbingers of Multiple Organ Failure. *The Journal Trauma Acute Care Surgery*, 54(5): 848-859. Recuperado de: [http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2003/05000/Both\\_Primary\\_and\\_Secondary\\_Abdominal\\_Compartment.7.aspx](http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2003/05000/Both_Primary_and_Secondary_Abdominal_Compartment.7.aspx)
- Balogh, Z., and Moore, F. (2006). Postinjury Secondary Abdominal Compartment Syndrome. En: Ivatury, R., Cheatham, M., Malbrain, M., and Sugrue, M. *Abdominal Compartment Syndrome*, Landes Bioscience, Texas: Eureka. 170-177.
- Bingol-Kologlu, M., *et al.* (2000). Intra-abdominal pressure: a parameter helpful for diagnosing and predicting a complicated course in children with apendicitis. *Journal Pediatric Surgery*, 35(1): 559-63. Recuperado de: [http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/4908976/iapappendicitis.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1499100133&Signature=S%2BHRWFZ9WdyAEXku7XhcSN-60SUQ%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DIntraabdominal\\_pressure\\_a\\_parameter\\_help.pdf](http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/4908976/iapappendicitis.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1499100133&Signature=S%2BHRWFZ9WdyAEXku7XhcSN-60SUQ%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DIntraabdominal_pressure_a_parameter_help.pdf)
- Bjorck, M., *et al.* (2009) Classification—important step to improve management of patients with an open abdomen. *World Journal Surgery*, 33. 1154-1157. Recuperado de [https://www.researchgate.net/profile/D\\_Hinck/publication/24284335\\_Classification-Important\\_Step\\_to\\_Improve\\_Management\\_of\\_Patients\\_with\\_an\\_Open\\_Abdomen/links/02e7e52c71f6f882aa000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/D_Hinck/publication/24284335_Classification-Important_Step_to_Improve_Management_of_Patients_with_an_Open_Abdomen/links/02e7e52c71f6f882aa000000.pdf)



- Cheatham, M., *et al.* (2007). Results from the International Conference of experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med*, 33(6): 951-962. DOI 10.1007/s00134-007-0592-4
- Cheatham, M. L. (1999). Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *New Horiz*, 7, 96-115. Cheng, J., *et al.* (2013). The role of intestinal mucosa injury induced by intra-abdominal hypertension in the development of abdominal compartment syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. *Critical Care*, 17(283). DOI:10.1186/cc13146
- Cheatham, M. L., and Safcsak, K. (1998). Intra-abdominal pressure: A revised method for measurement. *Journal American College Surgery*, 186(5): 594-5.
- Cheatham, M. L., Whit, M. W., Sagraves, S. G., Johnson, J. L, Bolck, E. F. (2000). Abdominal Perfusion Pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *Journal Trauma*, 49(4): 621-626. [http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2000/10000/Abdominal\\_Perfusion\\_Pressure\\_\\_A\\_Superior\\_Parameter.8.aspx](http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2000/10000/Abdominal_Perfusion_Pressure__A_Superior_Parameter.8.aspx)
- Cheng, J., *et al.* (2013). The role of intestinal mucosa injury induced by intra-abdominal hypertension in the development of abdominal compartment syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. *Critical Care*, 17(6): R283. <http://doi.org/10.1186/cc13146>
- Chiara, S., Cimbanassi, S., Boati, G., Bassi, G. (2006). Surgical management of Abdominal compartment syndrome. 77(4): 266-296. Recuperado de: <http://www.eoieit.org/uploads/1/0/9/4/10949821/r02y-2011n04a0457.pdf>
- Doty, J. M., *et al.* (2002). The effect of hemodynamic shock and increased intra-abdominal pressure on bacterial translocation. *Journal of Trauma*, 52(1): 13-17. Recuperado de: [http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2002/01000/The\\_Effects\\_of\\_Hemodynamic\\_Shock\\_and\\_Increased.5.aspx](http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2002/01000/The_Effects_of_Hemodynamic_Shock_and_Increased.5.aspx)
- Emerson H. (1911). Intra-abdominal pressures. *Archives of Internal Medicine*, 7: 754-784.
- Fietsam, R. J., Villalba, M., Glover, J. L. and Clark, K. (1989). Intraabdominal compartment syndrome as a complication of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *American Surgeon*, 55(6): 396-402. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/2729780>
- Figueiras, B., *et al.* (2001). Valoración evolutiva de la PIA en pacientes con Cirugía abdominal. Estudio clínico observacional. *Medicina Intensiva*, 25(5): 187-193. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Caridad\\_Soler/publication/257056274\\_Valoracion\\_evolutiva\\_de\\_la\\_presion\\_intraabdominal\\_en\\_pacientes\\_con\\_cirugia\\_abdominal\\_Estudio\\_clinico\\_observacional/links/00b7d53b5753a86ec7000000/Valoracion-evolutiva-de-la-presion-intraabdominal-en-pacientes-con-cirugia-abdominal-Estudio-clinico-observacional.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Caridad_Soler/publication/257056274_Valoracion_evolutiva_de_la_presion_intraabdominal_en_pacientes_con_cirugia_abdominal_Estudio_clinico_observacional/links/00b7d53b5753a86ec7000000/Valoracion-evolutiva-de-la-presion-intraabdominal-en-pacientes-con-cirugia-abdominal-Estudio-clinico-observacional.pdf)
- Filgueiras, B., Bembibre, R., y Soler, C. (2001). Monitoreo de la PIA en el paciente quirúrgico grave. *Revista Cubana Cirugía*, 40(1): 18-23. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/cir/v40n1/cir03101.pdf>
- Fusco, M. A., Martin, R. S. and Chang, M. C. (2001). Estimation of intra-abdominal pressure by bladder pressure measurement: validity and methodology. *Journal Trauma Crite*, 50(2): 297-302. Recuperado de: [http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2001/02000/Estimation\\_of\\_Intra\\_abdominal\\_Pressure\\_by\\_Bladder.16.aspx](http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2001/02000/Estimation_of_Intra_abdominal_Pressure_by_Bladder.16.aspx)
- Glantzounis, G. K., *et al.* (2001). Laparoscopic surgery-induced changes in oxidative stress markers in human plasma. *Surgical Endoscopy*, 15(11): 1315-9. DOI: 10.1007/s00464-001-0034-2
- Gracias, V. H., *et al.* (2002). Abdominal compartment syndrome. *Archive of Surgery*, 137: 1298-1300
- Gui, D., *et al.* (2003). Abdominal wall closure with ePTFE-Goretex Dual Mesh after detensive laparotomy for abdominal compartment syndrome. *Acta BioMédica*, 74(Suppl.2): 51-54. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Simone\\_Rossi\\_Del\\_Monte/publication/8646258\\_Abdominal\\_wall\\_closure\\_with\\_ePTFE\\_-\\_Goretex\\_Dual\\_Mesh\\_after\\_detensive\\_laparotomy\\_for\\_abdominal\\_compartment\\_syndrome/links/0046351d06290c54e4000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Simone_Rossi_Del_Monte/publication/8646258_Abdominal_wall_closure_with_ePTFE_-_Goretex_Dual_Mesh_after_detensive_laparotomy_for_abdominal_compartment_syndrome/links/0046351d06290c54e4000000.pdf)
- Hatipoglu, S., *et al.* (2014). Effect of laparoscopic abdominal surgery on splanchnic circulation: Historical developments. *World J Gastroenterol*, 20(48):165-76.
- Holodinsky, J. K., *et al.* (2013). Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 17: 249. DOI: 10.1186/cc13075
- Hunter, J. D. and Damani, Z. (2004). Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Anaesthesia*, 59: 899-907. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2004.03712.x
- Iberty, T. J., Kelly, K.M., Gentili, D. R., Hirsch, S. and Benjamin, E. (1987). A simple technique to accurately determine intraabdominal pressure. *Critical Care Medicine*, 15(12): 1140.

- Ivatury, R. and Diebel, L. (2006). Intraabdominal hypertension and the splanchnic bed. En: Ivatury, R., Cheatham, M., Malbrain, M., Sugrue, M. Abdominal Compartment Syndrome. Landes Bioscience, Texas. Eureka: 129-137.
- Ivatury, R. R. and Richmond, V. (2004). Supranormal trauma resuscitation and abdominal compartment syndrome. *Archivo Surgical*, 239(2). Recuperado de: <http://jamanetwork.com/data/Journals/SURG/9566/slt0204-2-1.pdf>
- Ivatury, R. R., Porter, J. M., Simon, R. J., Islam, S. and Stahl, W. M. (1998). Intraabdominal hypertension after life threatening penetrating abdominal trauma: prophylaxis, incidence and clinical relevance to gastric mucosal pH and abdominal compartment syndrome. 44(6), 1016-23. Recuperado de: [http://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/1998/06000/Intra\\_abdominal\\_Hypertension\\_after.14.aspx](http://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/1998/06000/Intra_abdominal_Hypertension_after.14.aspx)
- Joynt, G. M., Ramsay, S. J. and Buckley, T. A. (2001). Intra-abdominal hypertension—implications for the intensive care physician. *Annal Academy Medicine Singapore*, 30(3): 310-9
- Kirkpatrick, A. W., Brennenan, F. D., McLean, R. F., Rapanos, T. and Boulanger, B. R. (2000). Is clinical examination an accurate indicator of raised intrabdominal pressure in critically injured patients. *Canadian Journal Surgical*, 43(3): 207-211.
- Kirkpatrick, A., et al. (2013). The Pediatric Guidelines Sub-Committee for the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Medicine*, 39: 1190-1206. DOI: 10.1007/s00134-013-2906-z
- Kirkpatrick, A., et al. (2014). Is intra-abdominal hypertension a missing factor that drives multiple organ dysfunction syndrome? *Crit Care*, 18(2):124.
- Kirkpatrick, A., et al. (2016). Mesenteric ischemia, intra-abdominal hypertension, and the abdominal compartment syndrome. *Plastic Surg (Oakv)*. 2016 Spring; 24(1):9-10.
- Kron, I. L., Harman, P. K. and Nolan, S. P. (1984). The measurement of intraabdominal pressure a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surgery*, 199(1): 28-30. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1353253/pdf/annsurg00119-0038.pdf>
- Lee, S. L., Anderson, J. T., Kraut, E. J., Wisner, D. H. and Wolfe, B. M. (2002). A simplified approach to the diagnosis of elevated intra-abdominal pressure. *Journal Trauma*, 52(6): 1169-1172.
- Leppäniemi, A., et al. (2015). Management of abdominal sepsis a paradigm shift? *Anaesthesiol Intensive Ther*, 47(4):400-8.
- Malbrain, M. and Cheatham, M. Intraabdominal hypertension and the Cardiovascular system. In Ivatury, R., Cheatham, M., Malbrain, M., Sugrue, M. 2006. Abdominal Compartment Syndrome. Landes Bioscience. Texas: Eureka. 89-104.
- Malbrain, M. L. and Wilmer, A. (2007). The polycompartment syndrome: towards an understanding of the interactions between different compartments. *Intensive Care Medicine*, 33: 1869-1872. DOI: 10.1007/s00134-007-0843-4
- Malbrain, M. L. (2000). Abdominal pressure in the critically ill. *Current Opinion in Critical Care*, 6(1): 17-29. Recuperado de: [http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.25.0a/ovidweb.cgi?WebLinkFrameset=1&S=BMDL-FPMCKKDKGFCNGKBHDCMAOAAA00&returnUrl=ovidweb.cgi%3f%26Full%2bText%3dL%257cS.sh.22.23%257c0%257c00075198-200002000-00003%26S%3dBMDL-FPMCKKDKGFCNGKBHDCMAOAAA00&directlink=http%3a%2f%2fovidsp.tx.ovid.com%2fovtfpdfs%2fFPDDNCDCBHGFKK00%2ffs033%2fovt%2flive%2fgv017%2f00075198%2f00075198-200002000-00003.pdf&filename=Abdominal+pressure+in+the+critically+ill.&pdf\\_key=FPDDNCDCBHGFKK00&pdf\\_index=/fs033/ovft/live/gv017/00075198/00075198-200002000-00003](http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.25.0a/ovidweb.cgi?WebLinkFrameset=1&S=BMDL-FPMCKKDKGFCNGKBHDCMAOAAA00&returnUrl=ovidweb.cgi%3f%26Full%2bText%3dL%257cS.sh.22.23%257c0%257c00075198-200002000-00003%26S%3dBMDL-FPMCKKDKGFCNGKBHDCMAOAAA00&directlink=http%3a%2f%2fovidsp.tx.ovid.com%2fovtfpdfs%2fFPDDNCDCBHGFKK00%2ffs033%2fovt%2flive%2fgv017%2f00075198%2f00075198-200002000-00003.pdf&filename=Abdominal+pressure+in+the+critically+ill.&pdf_key=FPDDNCDCBHGFKK00&pdf_index=/fs033/ovft/live/gv017/00075198/00075198-200002000-00003)
- Malbrain, M. L., et al. (2005). Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension in mixed population of critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Critical Care Medicine*, 33(2): 315-322. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Manu\\_Malbrain2/publication/8032559\\_Incidence\\_and\\_prognosis\\_of\\_intraabdominal\\_hypertension\\_in\\_a\\_mixed\\_population\\_of\\_critically\\_ill\\_patients\\_A\\_multiple-center\\_epidemiological\\_study/links/09e41505c045fc5313000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Manu_Malbrain2/publication/8032559_Incidence_and_prognosis_of_intraabdominal_hypertension_in_a_mixed_population_of_critically_ill_patients_A_multiple-center_epidemiological_study/links/09e41505c045fc5313000000.pdf)
- Malbrain, M. L. (2004). Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Medicine*, 30(3): 357-371. DOI: 10.1007/s00134-003-2107-2
- Malbrain, M., and Cheatham, M. (2006). Abdominal perfusion pressure. In: Ivatury, R., Cheatham, M., Malbrain, M., Sugrue, M. Abdominal Compartment Syndrome. Landes Bioscience. Texas: Eureka. 69-81.
- Malbrain, M., et al. (2006). Results from the International Conference of experts on Intra-abdominal. Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Medicine*, 32: 1722-1732. DOI: 10.1007/s00134-006-0349-5

- Malbrain, MLNG. (2004). Is it wise not to think about intraabdominal hypertension in the ICU? *Current Opinion Critical Care*,10: 132-145.
- Malbrain, M.L., Deeren, D., and de Potter, T.J.R. (2005). Intraabdominal hypertension in the critically ill: it is time to pay attention. *Current Opinion Critical Care*, 11(2): 156-171. Recuperado de: <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.25.0a/ovidweb.cgi?QS2=434f4e1a73d37e8c02e4db8ac0873fe0b21dcd65e8f34ead4fc4d90cf03c7de00574419ba16171f3912a61e485863ad58f1e6112e517520d3fa8fbc95236fbd8446dbbea9-d655becbf97860b82521ee7fa9b77838e659d8eaa7f041d94627adcfb2c93e470cc884a61ef9c144c81f0b9d7f7b9433d8ef87d91e471ee43bb6ecc257308fb10e6559435beb9665fb39ce168a0b33140370429bc-2d7ebbad7dcb2c00e0be7d38366abdc785d6e93c174d5fbb6cb4d22390e557af32bdafbba5d64886e-1df3ecba5d0fd63324ec27801b321627e255bf35dd0ed859850aeece55203743de1e4ebfc35ab9e2951fc-47f9e37de91ce9f762548e10cf639e5f2b256e08e85125eac31b75d>
- Malbrain, M. L., et al. (2004). Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med*, 30: 822-829. DOI: 10.1007/s00134-004-2169-9
- Mayberry, J. C., et al. (1999). Surveyed opinion of American trauma surgeons on the prevention of the abdominal compartment syndrome. *Journal Trauma*, 47(3): 509-13. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/John\\_Mayberry2/publication/12802665\\_Surveyed\\_Opinion\\_of\\_American\\_Trauma\\_Surgeons\\_on\\_the\\_Prevention\\_of\\_the\\_Abdominal\\_Compartment\\_Syndrome/links/55bf8e3008ae092e9666996c.pdf](https://www.researchgate.net/profile/John_Mayberry2/publication/12802665_Surveyed_Opinion_of_American_Trauma_Surgeons_on_the_Prevention_of_the_Abdominal_Compartment_Syndrome/links/55bf8e3008ae092e9666996c.pdf)
- McNelis, J., Marini, C. P. and Simm, H. H. (2003). Abdominal compartment syndrome: clinical manifestations and predictive factors. *Current Opinion Critical Care*, 9(2): 133-136.
- Medrano, E. (2003). Presión intra-abdominal para predicción del pronóstico en la Cirugía abdominal. *Cirugía Cirujanos*, 71(3): 186-191. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2003/cc033d.pdf>
- Mertens zur Borg, Verbrugge, S.J.C. and Kolkman, K. A. (2006) Anesthetic considerations in ACS. In: Ivatury, R., Cheatham, M., Malbrain, M., Sugrue, M. Abdominal Compartment Syndrome. Landes Bioscience, Texas: Eureka. 254-265.
- Parr, M. and Olvera, C. (2006). Medical management of ACS. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M: Abdominal Compartment Syndrome, Landes Bioscience, Texas: Eureka. 232-239.
- Polat, C., et al. (2003). The effect of different intraabdominal pressures on lipid peroxidation and protein oxidation status during laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy*, 17: 1719-1722. DOI: 10.1007/s00464-002-9258-z
- Raeburn, C. D. and Moore, E. E. ACS provokes MOF: Animal and human supporting evidence. In: Ivatury, R., Cheatham, M., Malbrain, M., Sugrue, M. Abdominal Compartment Syndrome. Landes Bioscience, Texas: Eureka. 157-169.
- Reintam, A., et al. (2008). Primary and secondary intra-abdominal hypertension– different impact on ICU outcome. *Intensive Care Med*, 34(9):1624-31.
- Rezende-Nelo, J. B., et al. (2002). Systemic inflammatory response secondary to abdominal compartment syndrome: stage for multiple organ failure. *Journal Trauma*, 53(6): 1121-1128.
- Sánchez, N. C., et al. (2001). What is normal intra-abdominal pressure? *América Surgical*, 67(3): 243-8.
- Sartelli, M., et al. (2013). WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*, 8(1):3.
- Sartelli, M., et al. (2014). Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg*,9(1):22.
- Sartelli, M., et al. (2017). Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg*, 12:22.
- Scalea, T. M. and Bochicchio G. V. (2007). Increased intra-abdominal, intrathoracic, and intracranial pressure after severe brain injury: multiple compartment syndrome. *Journal Trauma*, 62(3): 647-56.
- Schachtrup, A., et al. 2002. Intra-abdominal pressure: a reliable criterion for laparostomy closure? *Hernia*, 6: 102-107.
- Schein, M., Rucinski, J. and Wise, L. (1996). The abdominal compartment syndrome in the critically ill patient. *Current Opinion Critical Care*, 2: 287-294. Recuperado de: [http://journals.lww.com/co-criticalcare/Abstract/1996/08000/The\\_abdominal\\_compartment\\_syndrome\\_in\\_the.8.aspx](http://journals.lww.com/co-criticalcare/Abstract/1996/08000/The_abdominal_compartment_syndrome_in_the.8.aspx)
- Schein, M., Wittman, D. H., Aprahamian, C. C. and Condon, R. E. (1995). The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intraabdominal pressure. *Journal America Coll Surgical*, 180: 745-753.
- Schein, M. (2006). Abdominal Compartment Syndrome. Historical background. In: Ivatury, R., Cheatham, M., Malbrain, M., and Sugrue, M. Abdominal Compartment Syndrome, Landes Bioscience, Texas: Eureka. 1-7.

- Smit, M., et al. (2013). A human model of intra-abdominal hypertension: even slightly elevated pressures lead to increased acute systemic inflammation and signs of acute kidney injury. *Critical Care*, 17: 425. DOI: 10.1186/cc12568
- Smith, M., et al. (2016). Abdominal Compartment Syndrome and Intraabdominal Ischemia in Patients with Severe Acute Pancreatitis. *World J Surg*, 40(6):1454-1-61.
- Soler, C. (2001). Presión Intraabdominal y sepsis. *Revista Cubana Medicina*, 40(1): 45-9. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/cir/v40n1/cir03101.pdf>
- Soler, C. (2011). Presión intraabdominal ¿Parámetro útil? Facultad de Ciencias Médicas. Recuperado de: [http://fcmfajardo.sld.cu/cev2002/conferencias/medicina\\_interna\\_caridad.htm](http://fcmfajardo.sld.cu/cev2002/conferencias/medicina_interna_caridad.htm)
- Soler Morejón, C., Tamargo, B. T. (2012). Effect of mechanical ventilation on intraabdominal pressure in critically ill patients without other risk factors for abdominal hypertension: an observational multicentre epidemiological study. *Annals of Intensive Care*, 2(Suppl 1): 22. Recuperado de: <http://www.annalsofintensivecare.com/content/2/S1/S22>
- Soler Morejón, C., Lombardo, T. A., Tamargo, B. T. and García, S. (2012). Effects of zero reference position on bladder pressure measurements: an observational study. *Annals of Intensive Care*, 2(Suppl 1): 13. DOI: 10.1186/2110-5820-2-S1-S13
- Soler, C., et al.(2016). Modelo de pronóstico de reoperación en cirugía abdominal. ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas, [S.l.], v. 41, n. 3, p. 8-15, dic. 2016. ISSN 0719-1855. Disponible en: <<http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/article/view/56/325>>. Fecha de acceso: 25 feb. 2017 doi:<http://dx.doi.org/10.11565/arsmed.v41i3.56>.
- Soler-Morejón, Caridad, et al. (2017) Predicting Abdominal Surgery Mortality: A Model Based on Intra-abdominal Pressure. MEDICC Review [online]. 2017, v. 19, n. 4 [Accessed 20 February 2018] , pp. 16-20. Available from: <<https://doi.org/10.1590/MEDICC.2017.19040006>>. ISSN 1555-7960. <https://doi.org/10.1590/MEDICC.2017.19040006>.
- Soler-Morejón, C., Lombardo-Vaillant, TA, Tamargo-Barbeito, T. O, Wise R, Malbrain M (2017). Reoperative abdominal predictive score: a prognostic model combining Acute Reintervention Predictive Index and intra-abdominal pressure. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2017;49(5):358-365. DOI: 10.5603/AIT.a2017.0069
- Sugerman, H.J., et al. (1999). *Multisystem organ failure secondary to increase intraabdominal pressure. Infection*, 27(1): 61-6.
- Sugrue, M., et al. (2002). Clinical examination is an inaccurate predictor of intraabdominal pressure. *World Journal Surgery*, 26(12): 1428-31. DOI: 10.1007/s00268-002-6411-8
- Waele, J. J., et al. (2009). Recommendations for research from the International Conference of Experts on Intraabdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *Acta Clinica Belgica*, 64(3): 203-209.
- Wendom, J., Biancofiore, G. and Auzinger, G. (2006). Intraabdominal hypertension and the liver. In: Ivatury, R., Cheatham, M., Malbrain, M., and Sugrue, M. *Abdominal Compartment Syndrome*, Landes Bioscience. Texas: Eureka. 138-143.
- Xiao, Z., et al. (2015). Inflammatory mediators in intraabdominal sepsis or injury a scoping review. *Crit Care*, 19:373.

## FIEBRE EN EL PACIENTE CRÍTICO\*

*Dr. José Francisco Martínez Delgado†*

**E**l propósito de este tema es ofrecer parámetros prácticos para la evaluación de los pacientes adultos que presentan fiebre al ingresar en la UTI y muestran la condición de haber estado previamente afebril, sin estar esclarecida la fuente u origen de la fiebre. Estos parámetros presumen que cualquier temperatura elevada no explicada merece una valoración clínica por parte de los profesionales, que comprende además, una revisión de la historia clínica del paciente y el adecuado examen físico, antes de realizar las pruebas de laboratorio e imagenológicas.

### Concepto

La fiebre en el paciente crítico es la que evoluciona con temperatura axilar mayor que 38,3 °C (o temperatura oral mayor que 38,0 °C), detectada en dos o más ocasiones durante 48 h y que en el medio hospitalario comenzó después de las primeras 48 h tras el ingreso.

Esta fiebre nosocomial de origen desconocido se define también como la que aparece en pacientes que estaban afebriles, con temperatura igual a 38,3 °C o mayor, y después de 3 días de estudio (incluyendo 2 días de incubación de los cultivos) no se aclara el diagnóstico. Las fuentes posibles de tales fiebres nosocomiales difieren muchas veces de las adquiridas antes de la hospitalización.

### Fisiopatología

La fiebre es el resultado de la liberación de citoquinas proinflamatorias (interleucina-1 a, interleucina-1 b, interleucina-4, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral), procedentes de macrófagos, linfocitos, fibroblastos, células epiteliales y endoteliales, como una consecuencia de inflamación o infección. Algunas citoquinas causan fiebre y se denominan citoquinas pirogénicas. La fiebre se presenta cuando los pirógenos exógenos o los endógenos afectan la síntesis de la prostaglandina E2 en el núcleo preóptico. La prostaglandina E2 tiene como función retardar la frecuencia de la descarga de las neuronas sensitivas calientes, de lo cual resultaría el aumento de la temperatura corporal.

---

\* El profesor Martínez Delgado fue un paradigma de la docencia médica villaclareña, brillante clínico, maestro de varias generaciones de médicos en el transcurso de 43 años. La tercera edición de este texto de Terapia Intensiva se honró con el capítulo correspondiente a "Fiebre en el paciente crítico", escrito por él. Su lamentable deceso el 7 de junio de 2010, como causa de un infarto agudo de miocardio ha impedido que dispusiéramos nuevamente de su colaboración para esta nueva edición, por lo que hemos decidido a manera de modesto homenaje a su obra, mantener el capítulo que escribiera para la tercera edición.

# Estadística

En la revisión de un estudio prospectivo se encontró que el 51 % de los casos con fiebre nosocomial estaban causados por infecciones bacterianas, el 5 % por infecciones no bacterianas, el 25 % por causas no infecciosas y en el 19 % de los casos, no se halló la causa.

## Etiología

Un amplio grupo de procesos, algunos infecciosos y otros no infecciosos, pueden elevar la temperatura; determinadas enfermedades no infecciosas pueden ser tan peligrosas para la vida como las infecciosas, p. ej., la insuficiencia suprarrenal, la tormenta tiroidea, la hipertermia maligna y los accidentes vasculares encefálicos.

La fiebre se presenta entre el 20 y el 50 % de los pacientes en estado crítico enfermos con problemas neurológicos. En los casos de *ictus* isquémico y de hemorragia cerebral la fiebre se presenta hasta en el 40 % de los pacientes y puede alcanzar entre el 40 y el 70 % en los pacientes con lesión cerebral traumática grave y en la hemorragia subaracnoidea. En el caso de los pacientes con trauma cerebral y en la hemorragia subaracnoidea, la elevación de la temperatura ha estado asociada con el aumento de la presión intracraneal.

A veces la fiebre es transitoria y se autolimita de manera espontánea en pocos días, y se debe quizás a la realización de alguna técnica (broncoscopia, cateterización, reabsorción de hematomas, etc.) o alguna infección vírica intercurrente. En ocasiones, se debe a una reagudización de una enfermedad previa del paciente (artritis ureica, sobreinfección de bronquiectasias, etc.). Puede ocurrir que ciertas infecciones que se presentan antes del ingreso hospitalario, transcurrido su periodo de incubación, puedan iniciarse con fiebre, pasadas las primeras 48 h del ingreso (brucelosis, tuberculosis).

Las fiebres simuladas no son del todo infrecuentes. Muchos de los estudios publicados enfocan el caso de la fiebre prolongada o de origen desconocido, pero el tratamiento de la fiebre de corta duración representa un problema en la mayoría de los pacientes que experimentan fiebre (nosocomial) adquirida en el hospital (Véase tabla 126.1).

**Tabla 126.1.** Causa de las fiebres nosocomiales en relación con la circunstancia de aparición

Causas no quirúrgicas	Causas posoperatorias	Causas <i>postpartum</i>
Neumonías	Sinusitis aguda	Tromboflebitis pélvica
Infecciones por catéteres	Infecciones de heridas	Aborto séptico
Endocarditis	Síndrome posperfusión	
Osteomielitis	Hepatitis vírica	
Pielonefritis	Fiebre inducida por anestésicos	
Diarreas	Síndrome pospericardiotomía	
Tromboembolismo pulmonar		
Infarto del miocardio		
Reacciones transfusionales		
Insuficiencia suprarrenal		
Artritis aguda úrica		
Fiebre medicamentosa		

## Fiebre posoperatoria

La atelectasia es a menudo considerada como causa de fiebre posoperatoria. El intensivista debe estar alerta a una aspiración durante el periodo preoperatorio. Otro origen puede ser que el paciente haya adquirido una infección en la comunidad, como la gripe o una neumonía por *Legionella* antes de la operación. Si hay catéter urinario, la causa puede estar relacionada con infección del aparato urinario. Además, se debe recordar la posibilidad de un hematoma o infección de la herida.

Muchas operaciones abdominales se realizan para controlar una infección como peritonitis por diverticulitis perforada. Una fiebre nueva o persistente, después de 4 días de la operación, origina la sospecha de enfermedad persistente o una nueva complicación. Otras causas de fiebre posoperatoria son trombosis venosa profunda, flebitis supurada, embolismo pulmonar e infección relacionada con el catéter.

## Infección de las heridas

*Staphylococcus aureus* del medio ambiente o de la flora de la piel del paciente es la causa común de infección en los procedimientos quirúrgicos limpios, en los que no están incluidos los aparatos: gastrointestinal, reproductor femenino o respiratorio. En otras categorías quirúrgicas se aíslan patógenos de una flora polimicrobiana aerobia-anaerobia.

## Sinusitis

En la sinusitis nosocomial los bacilos gramnegativos conforman el 60 % de las bacterias aisladas y de ellas *Pseudomonas aeruginosa* es la más frecuente. De los grampositivos, *Staphylococcus aureus* es el más común. Los hongos constituyen entre el 5 y el 10 %. El diagnóstico de la sinusitis se puede realizar ante la presencia de dos criterios mayores (tos y drenaje nasal purulento), o uno mayor y dos menores (edema periorbitario, cefalea, dolor facial, dolor dental, otalgia, faringitis o amigdalitis, halitosis, jadeo o fiebre) por más de 7 días. Se hace muy difícil la obtención de estos datos cuando el enfermo está críticamente enfermo o intubado.

## Fiebre de causas no quirúrgicas

### Diarreas

Cuando el enfermo tiene diarrea, esta puede ser originada por problemas entéricos o drogas. La causa entérica más común en la UTI es *Clostridium difficile*, que debe ser objeto de sospecha en pacientes con fiebre y diarrea, y que han recibido tratamiento antibiótico o quimioterapia dentro de las 3 semanas antes del inicio de la diarrea. *C. difficile* es la causa del 10 al 25 % de todos los casos de diarrea asociada al antibiótico y virtualmente todos los casos de colitis pseudomembranosa asociada también a este.

Otros organismos que pueden causar fiebre y diarrea son *Salmonella*, *Shigella*, *Camphylobacter yeyuni*, *Aeromonas*, *Yersinia*, *Escherichia coli*, *Entamoeba histolytica* y diversos virus. En los pacientes con sida, la diarrea generalmente es crónica y está relacionada con *Salmonella*, *Microsporidium*, *Citomegalovirus* o quizás *Mycobacterium avium complex*.

# Infección del sistema nervioso central

Los estudios radiográficos y el cultivo de líquido cefalorraquídeo son los elementos cardinales para una evaluación diagnóstica. Los pacientes con hallazgos neurológicos que sugieren una enfermedad por encima del *foramen magnum*, por lo general requieren un estudio imagenológico antes de la punción lumbar. Si se sospecha meningitis y la punción lumbar se demora por alguna razón, se debe realizar terapéutica empírica, sobre todo para las entidades rápidamente mortales (*S. pneumoniae*). Cuando se sospecha un absceso, la aspiración es el método diagnóstico apropiado.

En ocasiones, rápidamente se halla la fuente de la fiebre, como sucede en la infección de la herida quirúrgica con exudado copioso, pero a menudo la fuente de la fiebre es oscura desde el inicio (Véase tabla 126.2).

**Tabla 126.2.** Causas de la fiebre nosocomial en relación con circunstancias específicas

Circunstancias específicas	Posible causa de la fiebre
Cirugía reciente	Infección de la herida operatoria Abscesos, hematomas infestados, fiebre posoperatoria
Intubación endotraqueal (actual o reciente)	Sinusitis
Ventilación mecánica	Neumonía
Nutrición parenteral	Candidemia
Neurocirugía	Meningitis
Cirugía cardíaca o torácica	Síndrome pospericardiotomía
Sondaje urinario	Bacteriemia de origen urinaria
Fármacos	Reacciones de hipersensibilidad a fármacos, fiebre medicamentosa
Transfusiones	Anticuerpos antileucocitarios, plaquetarios o proteínas plasmáticas
Inmovilización prolongada	Tromboembolismo pulmonar

El examen físico y la historia cuidadosa del paciente febril debe ser combinada con la consideración de los procedimientos y la instrumentación que el enfermo ha experimentado y los medicamentos iniciados durante la hospitalización, para realizar un plan eficaz con vistas al diagnóstico. Entre las infecciones piógenas localizadas que pueden causar fiebre sin focalidad se encuentran:

- Absceso apendicular.
- Abscesos hepáticos.
- Supuración de vías biliares (colangiítis, colecistitis).
- Diverticulitis.
- Absceso subfrénico.
- Adenitis mesentérica.
- Absceso pancreático.
- Pielonefritis.
- Absceso perinefrítico.
- Prostatitis: absceso prostático.
- Enfermedad pélvica inflamatoria.
- Flebitis: arteritis.
- Abscesos de tejidos blandos.
- Sinusitis.



- Abscesos dentarios.
- Infección de tejidos artificiales y prótesis.
- Osteomielitis.

## Fiebre por fármacos

Un gran número de fármacos pueden causar fiebre. En algunos enfermos se ha encontrado que hay una enfermedad atópica como condición subyacente. A veces la fiebre por fármacos se puede sospechar porque se acompaña de cefalea, mialgia intensa, exantema, bradicardia relativa, hipotensión, leucocitosis y también eosinofilia (Véase tabla 126.3).

**Tabla 126.3.** Medicamentos que pueden provocar fiebre por reacciones de hipersensibilidad

Frecuentes	Raros
Antibiótico $\beta$ -lactámicos	Digoxina
Sulfamídicos	Esteroides
Hipnóticos	Aspirina
Anticonvulsivantes	Vitaminas
Diuréticos	Aminoglucósidos
Antihipertensivos	Vancomicina
Antiarrítmicos (quinidina, procainamida)	Imipenem
Antiinflamatorios no esteroideos	Quinolonas

Las drogas pueden causar fiebre por los mecanismos siguientes:

- Hipersensibilidad.
- Inflamación local en el sitio de administración.
- Algunas drogas o fármacos pueden contener pirógenos o contaminantes bacterianos.
- Algunas drogas pueden causar la estimulación de la producción de calor (tiroxina) o alteraciones en la termorregulación (fenotiazinas, antiparkinsonianos).

La hipertermia maligna puede ser causada por la succinilcolina y los anestésicos inhalados. El síndrome neuroléptico maligno ha estado asociado con los medicamentos neurolépticos antipsicóticos: fenotiazinas, tioxantinas; el haloperidol es la droga que se notifica con más frecuencia. La fenitoína sódica puede causar un síndrome caracterizado por fiebre, edema facial, tumefacción de las articulaciones, dolores y molestias generalizadas, linfadenopatía y hepatosplenomegalia. La retirada del baclofeno puede ser causa de fiebre prolongada en la unidad de cuidados intensivos.

## Fiebre relacionada con otras terapéuticas

- Fiebre vinculada con transfusión de glóbulos sanguíneos o plaquetas.
- Fiebre relacionada con la muerte rápida de microorganismos (fenómeno de Jarish-Herxheimer).
- Fiebre asociada con el síndrome de lisis tumoral.
- Fiebre relacionada con citoquinas, infusión de interleucina 2, factor estimulante de colonias granulocitos-macrófago, factor estimulante de colonias granulocito, durante el tratamiento y manejo de enfermedades malignas.

Los estados inflamatorios que causan fiebre no iniciada con infección son:

- Tromboflebitis, penicilina, eritromicina, vancomicina, anfotericín B, cloruro de potasio.

- Infarto pulmonar y fase fibroproliferativa del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).
- Infarto agudo de miocardio: síndrome de Dressler.
- Pancreatitis aguda o crónica.
- Tormenta tiroidea.
- Insuficiencia suprarrenal aguda por supresión brusca de esteroides.
- Coagulopatía aguda con destrucción hemorrágica de la glándula suprarrenal, por el uso de anticoagulantes en la CID; su inicio puede ser brusco con fiebre alta, hipotensión y estado hiperdinámico que puede ser indistinguible del *shock* séptico.
- Hemorragias subaracnoideas.
- Embolismo graso.
- Rechazo de trasplantes.
- Trombosis de vena profunda en relación con un catéter permanente.
- Absceso apendicular.
- Abscesos hepáticos.
- Supuración de vías biliares (colangiítis, colecistitis).
- Diverticulitis.
- Absceso subfrénico.
- Adenitis mesentérica.
- Absceso pancreático.
- Pielonefritis.
- Absceso perinefrítico.
- Prostatitis: absceso prostático.
- Enfermedad pélvica inflamatoria.
- Flebitis: arteritis.
- Abscesos de tejidos blandos.
- Sinusitis.
- Abscesos dentarios.
- Infección de tejidos artificiales y prótesis.
- Osteomielitis.

El diseño del enfoque diagnóstico se debe ajustar a cada caso en particular, y el sentido común debe prevalecer en todo momento. La rapidez y agresividad diagnóstica están condicionadas por la gravedad de la situación clínica y por el grado de sospechas de enfermedades potencialmente mortales (endocarditis, meningitis, sepsis, etc.). La administración empírica de antibióticos debe evitarse, salvo en situaciones de amenaza a la vida del enfermo.

### **Enfoque diagnóstico en la fiebre de origen desconocido nosocomial**

- La mayoría de los episodios febriles posoperatorios inmediatos (primeras 48 h) son de naturaleza infecciosa (72 %). La probabilidad de la causa infecciosa aumenta al prolongarse la duración de la fiebre.
- Conocer detalles sobre las enfermedades previas no detectadas o no valoradas (conectivopatías, hipertiroidismo, etc.) o que pudieran enmascarar ciertas enfermedades (infarto agudo de miocardio indoloro en diabéticos).
- Averiguar si el paciente es adicto a las drogas (fiebre por contaminantes de la droga, bacteriemia, endocarditis).
- La utilidad de la curva febril es discutible, pero un pico febril aislado orienta hacia la existencia de bacteriemia transitoria, causada por alguna actuación médica (cambio de sonda, manipulación de la herida); la fiebre en pico con escalofríos suele tener origen bacteriémico.

mico; la fiebre por fármacos (infusión intravenosa del anfotericín B) puede tener un patrón similar.

- Es común, pero no obligado, que la fiebre causada por el infarto agudo de miocardio, tromboflebitis, tromboembolismo pulmonar, pancreatitis aguda o fiebre por fármacos sea inferior a 38,5 °C. Las fiebres de origen central tienen temperaturas mantenidas de 41 °C o más, con una gráfica casi plana, bradicardia y escasa respuesta medicamentosa.
- La disociación entre la elevación de la temperatura y la frecuencia cardiaca (bradicardia relativa) es orientadora de la fiebre simulada y uno de los datos posibles de la fiebre tifoidea o leptospirosis.
- En la exploración física, se debe prestar atención especial a la presencia de flebitis en cualquier sitio; conviene investigar si hay signos de trombosis venosa profunda en los miembros inferiores que causan microembolismos pulmonares repetidos.
- Explorar heridas quirúrgicas.
- Buscar abscesos en glúteos, provocados por inyecciones intramusculares y las úlceras por presión que están infectadas.
- Buscar la presencia de exantemas que pueda orientar a la existencia de fiebre por medicamentos.
- Observar si hay grandes hematomas posquirúrgicos en zonas declives, especialmente en la cirugía de la cadera.
- No descartar la existencia de una neumonía por ausencia de estertores o de una endocarditis, con o sin soplo cardiaco.
- Buscar la existencia de fenómenos artríticos.
- El examen físico debe abarcar los pliegues cutáneos como el interglúteo, inframamario, axilar, ingle y zonas escrotales, que pueden ser asentamiento de micosis, ectimas, celulitis y úlceras de decúbito. Cuando el enfermo no ha sido tratado previamente, la presencia de candidiasis oral puede ser un signo de inmunodeficiencia. Se debe insistir en la cavidad bucal, porque las aftas bucales y genitales pueden hacer pensar en la enfermedad de Behcet y en el lupus eritematoso sistémico; también las aftas bucales pueden ser un signo de enfermedad inflamatoria intestinal.
- La presencia de petequias, pápulas o nódulo pudiera ser manifestación de una vasculitis necrosante sistémica. El hallazgo de adenopatías puede tener un origen bacteriano, viral, micótico o de otra índole, incluido el medicamentoso.

## Estudios de laboratorio

- La presencia de leucocitosis con desviación izquierda puede indicar infección bacteriana, pero también se presenta en la fiebre por fármacos.
- La neutropenia grave, inferior a 500 neutrófilos/ $\mu\text{L}$  constituye un capítulo que se debe revisar por separado.
- Los valores de eritrosedimentación superiores a 100 mm/h, asociados a eosinofilia, apoyan el diagnóstico de fiebre medicamentosa.
- Los valores de la transaminasa con elevaciones de 6 a 8 veces, orientan hacia una hepatitis vírica o por fármacos (incluidos los anestésicos).
- La hiperuricemia puede significar la presencia de gota.
- Las enzimas de origen cardiaco con cambios electrocardiográficos sugieren fiebre de origen miocárdico.
- La hipoxemia con hipocapnia o no, con sobrecarga derecha aguda en el electrocardiograma, sugiere tromboembolismo pulmonar. La fiebre nosocomial en pacientes neuroquirúrgicos

requieren estudios citológicos, bioquímicos y microbiológicos del líquido cefaloraquídeo (ver acápite “Recomendaciones”).

- Se deben realizar los hemocultivos, incluso en ausencia de fiebre (ver acápite “Recomendaciones”).
- Se le ha dado valor a la determinación diaria de la proteína C reactiva (PCR) que podría ser útil como un marcador para predecir la infección, ya que los pacientes que presentan una variación diaria mayor que 4,1 mg/dL, además de un nivel mayor que 8,7 mg/dL tienen el 88 % de riesgo de padecer una infección adquirida en la unidad de cuidados intensivos.
- Los valores elevados de procalcitonina sugieren una infección bacteriana. Las cifras por encima de 9 ng/mL se han relacionado con sepsis grave.
- El ultrasonido al lado de la cama del paciente ha aumentado el diagnóstico de la sepsis y proporciona una modalidad diagnóstica para la búsqueda de focos infecciosos, situados en la pleura y el pulmón, las venas centrales y los senos maxilares, así como también en sitios menos comunes, tales como la perforación gastrointestinal y la sepsis por isquemia mesentérica. Mediante el estudio sonográfico se puede identificar la sepsis pleural y pulmonar, el tromboembolismo y la tromboflebitis; también se puede realizar el estudio de la cabeza y la cara, los tejidos blandos y las infecciones abdominales, como la peritonitis, la colecistitis alitiásica.

Estas causas de fiebre, infecciosas o no, pueden ser catalogadas de la manera siguiente:

- Infecciones que frecuentemente conducen a la fiebre nosocomial:
  - Sepsis asociada con la terapéutica intravascular: la infección en la cánula, en el túnel subcutáneo, en el líquido transfundido, tromboflebitis séptica, absceso de la vena subyacente.
  - Bacteriuria asociada al catéter, como sucede en la cateterización de la vejiga.
  - Infección respiratoria inferior, como puede observarse en la terapéutica ventilatoria, el periodo posoperatorio, en los pacientes que han recibido anestesia general, los que tienen insuficiencia respiratoria o los ancianos.
  - Infección de la herida quirúrgica.
  - Cortocircuito cardiaco, p. ej., el síndrome posperfusión causado por el citomegalovirus o el virus de Epstein-Barr.
  - Infección respiratoria superior, como la sinusitis paranasal, asociada con la obstrucción creada por las maniobras a través de la nariz, en los pacientes con intubación gástrica o nasotraqueal; se puede citar también la influenza y el resfriado.
  - Infecciones de las prótesis y los marcapasos.
  - Infección de la piel o los tejidos blandos.
  - Infecciones que se están incubando, cuando el periodo de incubación es prolongado, como en la varicela o en la hepatitis adquirida en la comunidad.
  - Bacteriemia.
- Probables causas no infecciosas:
  - Reacciones a los agentes terapéuticos: medicamentos, contrastes, también la terapéutica con inmunoglobulina o productos inmunológicos como el interferón.
  - Procedimientos quirúrgicos: los que se presentan antes de las 48 h, muchas resuelven sin terapéutica; se atribuye al trauma tisular intraoperatorio y liberación concomitante de pirógenos en la circulación.
  - Inflamación inducida por el catéter intravenoso: la mitad de los pacientes con cultivo positivo de la punta del catéter tienen flebitis en el sitio de la inserción.
  - Transfusión.
  - Tromboflebitis.
  - Embolismo pulmonar.

- Instrumentación: en el caso de la angiografía, colonoscopia, duodenoscopia, broncoscopia de fibra óptica o colangiopancreatografía retrógrada; también la inflamación en el sitio de inserción de los catéteres de hemodiálisis.
- Recursos terapéuticos: la intubación nasotraqueal; la regulación incorrecta de un colchón de agua en un paciente con úlcera de decúbito; los abscesos estériles o la inflamación de inyecciones intramusculares.
- Enfermedades no infecciosas: los eventos artríticos y neurológicos, hemorragia subaracnoidea o subdural, sangramientos intracerebrales, convulsiones; la isquemia vascular de una extremidad; la fiebre relacionada con el retiro del etanol.
- Fiebre facticia.

## Recomendaciones

Cualquier método para tomar la temperatura (oral, rectal, axilar, canal auditivo externo o intravascular) no debe facilitar la diseminación nosocomial de patógenos por el instrumento o por el operador. Se debe obtener un par de cultivos después de una elevación inicial de la temperatura y un par de cultivos dentro de las primeras 24 h; si no se puede obtener un cultivo de los dos sitios periféricos, entonces se debe tomar una muestra periférica y otra del catéter más recientemente insertado.

Si hay evidencia de infección del túnel subcutáneo, fenómeno embólico, compromiso vascular o sepsis, el catéter puede ser retirado y cultivado y un nuevo catéter insertado en un sitio diferente; el cultivo de la punta del catéter puede proporcionar información útil.

Se debe obtener una muestra de secreciones del tracto respiratorio inferior para realizar un examen directo y cultivo, en caso de infecciones respiratorias y neumonías, la cual debe ser transportada al laboratorio dentro de las 2 h de recogida; también debe obtenerse una imagen radiográfica del tórax, y en caso de derrame pleural, extraer líquido, teñir con Gram y cultivo.

En los casos de diarrea, se debe enviar el primer día una muestra de heces para determinar la presencia de *Clostridium difficile*; si la primera muestra es negativa, se enviará una segunda muestra. Si la enfermedad es grave, se deberá valorar la rectosigmoidoscopia flexible y también en este caso, utilizar la terapéutica empírica con metronidazol, mientras se esperan los resultados de los estudios diagnósticos; se realizará el examen de heces en busca de huevos y parásitos, si la epidemiología es apropiada.

En caso de que el paciente tenga un catéter vesical, se tomará una muestra de orina para cultivo y se determinará la presencia de piuria; el cultivo no debe realizarse procedente de la orina de la bolsa, y se transportará rápidamente al laboratorio para evitar la multiplicación bacteriana. Si se piensa en sinusitis, se realizará una tomografía computarizada; cuando hay fuerte evidencia, se deberá realizar punción y aspiración, teñir con Gram y se hará cultivo para gérmenes aerobio y anaerobio, así como para hongos patógenos.

En las heridas quirúrgicas se debe buscar eritema, pus o sensibilidad. Si hay sospecha de infección, la herida se debe abrir, utilizar la tinción de Gram y realizar un cultivo. En un enfermo con fiebre “nueva”, con conciencia alterada o signos neurológicos focales, se debe realizar punción lumbar si no está contraindicada. En casos de pacientes con catéter de ventriculostomía o en un cortocircuito ventrículo-peritoneal, en que comienza la fiebre, hay que obtener líquido cefalorraquídeo para estudio y cultivo. Pero si el paciente con ventriculostomía presenta estupor o meningitis, se debe retirar el catéter y hacer un cultivo en su punta, se evaluará el líquido cefalorraquídeo con tinción de Gram y se hará cultivo.

De acuerdo con la situación clínica se practicarán otras pruebas para tuberculosis, enfermedad micótica y neoplasia. La fiebre inducida por drogas puede durar varios días hasta resolverse; hay que establecer una relación temporal entre la fiebre y el agente agresor, revisar todos los

medicamentos nuevos y los productos sanguíneos, prestar atención al catéter intravascular de bastantes días de uso y a las heridas quirúrgicas viejas.

## Enfoque terapéutico

En varias de las enfermedades, métodos e infecciones mencionadas en este capítulo, la terapéutica que se vaya a utilizar aparecerá específicamente en los capítulos correspondientes. Esto motiva que en este acápite de enfoque terapéutico solo aparezca lo que deba o pueda hacerse al paciente neutropénico.

Muchas de las infecciones de los pacientes neutropénicos pueden evitarse con las medidas adecuadas; uno de los métodos preventivos más eficaces consiste en no llevar a cabo manipulaciones invasivas, pero si son necesarias, se deben realizar en condiciones de total asepsia. El tratamiento inicial de un paciente neutropénico, con fiebre o con sospecha clínica de infección, sin focalidad infecciosa, consiste en una cobertura empírica con antibióticos de amplio espectro; pueden escogerse distintos regímenes:

- Betalactámicos + antiseudomónicos + aminoglucósidos.
- Los anteriores + un glucopéptido.
- Monoterapia con un carbapenémico.

Para los pacientes alérgicos a la penicilina, puede utilizarse la combinación de vancomicina o linezolid más aztreonam.

Si la fiebre persiste tras 5 días de tratamiento y los cultivos son negativos, se debe añadir anfotericin B de forma empírica.

En casos de candidiasis diseminada, el fármaco de elección es el anfotericin B a la que puede asociarse la 5-fluorocitosina.

Si existe una aspergilosis invasiva, las posibilidades de éxito radican en un diagnóstico precoz, dosis elevadas de anfotericin B y la recuperación de la granulocitopenia.

En pacientes con infecciones graves, el empleo de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) o el factor estimulante de colonias granulocíticas-macrófagos (GM-CSF) puede ayudar al control de la infección.

Contra la fiebre en los casos de enfermos que pueden tener un ictus isquémico, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea o lesión cerebral traumática grave se ha creado un dispositivo de enfriamiento externo (sistema de manejo de temperatura “sol-ártico”) que emplea almohadillas autoadhesivas, recubiertas de hidrogel, con agua circulante a temperatura controlada y a presión negativa. Este se ha considerado superior al método convencional de la manta enfriadora de agua circulante, para controlar la fiebre en pacientes neurocríticos resistentes al tratamiento con acetaminofén.

## Bibliografía

- Aebert, H., Hünefeld, G. and Regel, G. (1988). Paranasal sinusitis and sepsis in ICU patients with nasotracheal intubation. *Intensive Care Medicine*, 15(1): 27-30. Recuperado de: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2FBF00255632.pdf>
- Cunha, B. A. and Shea, K. W. (1996). Fever in the intensive care unit. *Infectious Disease Clinics*, 10(1): 185-209. Recuperado de: [http://www.id.theclinics.com/article/S0891-5520\(05\)70294-4/pdf](http://www.id.theclinics.com/article/S0891-5520(05)70294-4/pdf)
- Cunningham, J. and Jelic, S. (2005). Baclofen withdrawal: a cause of prolonged fever in the intensive care unit. *Anaesthesia and Intensive Care*, 33(4): 534-537. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/16119501>

- Gómez Mateos, J., Lozano de León, F. y Corzo Delgado, J. (1998). Protocolo diagnóstico de la fiebre no acelerada iniciada en el medio hospitalario. *Protocolos clínicos. Enfermedades Infecciosas. Medicina: IDEPSA*, 52-57.
- Hughes, W. T., et al. (1997). Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases*, 25(3): 551-73. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9314442>
- Lichtenstein, D. A. (2007). Point-of-care ultrasound: infection control in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*, 35(5): S262-S267. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2007/05001/Point\\_of\\_care\\_ultrasound\\_\\_Infection\\_control\\_in\\_the.18.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2007/05001/Point_of_care_ultrasound__Infection_control_in_the.18.aspx)
- Mackowiak, P. A. (1992). Approach to the febrile patient: fever of unknown origin and drug induced fever. *Textbook of Internal Medicine*, pp. 1615.
- Manabe, Y. C., et al. (1995). *Clostridium difficile* colitis: an efficient clinical approach to diagnosis. *Annals of Internal Medicine*, 123(11): 835-840. Recuperado de: <http://annals.org/aim/article/709250/clostridium-difficile-colitis-efficient-clinical-approach-diagnosis>
- Marik, P. E. (2000). Fever in the ICU. *Chest Journal*, 117(3): 855-869. Recuperado de: <http://www.zirkin.com/em/articles/General%20Critical%20Care/Core/Fever/marik%20chest%20icu%20fever.pdf>
- Mayer, S. A., et al. (2004). Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients. *Critical Care Medicine*, 32(12): 2508-2515. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2004/12000/Clinical\\_trial\\_of\\_a\\_novel\\_surface\\_cooling\\_system.22.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2004/12000/Clinical_trial_of_a_novel_surface_cooling_system.22.aspx)
- Mc Gowan, J. and Jurado, R. (1994). Fever in the hospitalized patients. En: Jm, S. (ed.) *Internal Medicine*. Mosby: Year Book, pp.1980-84.
- O'grady, N. P., et al. (1998). Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. *Critical Care Medicine*, 26(2): 392-408. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1998/02000/Practice\\_parameters\\_for\\_evaluating\\_new\\_fever\\_in.46.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1998/02000/Practice_parameters_for_evaluating_new_fever_in.46.aspx)
- Pizzo, P. A. (1999). Fever in immunocompromised patients. *New England Journal of Medicine*, 341(12): 893-900. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199909163411207>
- Póvoa, P., et al. (2006). Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Critical Care*, 10(2): R63. Recuperado de: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc4892>
- Ruiz Galiana, J. (1994). Aproximación diagnóstica en el enfermo con fiebre. *Enfermedades infecciosas. Medicina: IDEPSA*, pp. 8-14.

## NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE

*Dr. Adriel Viera Paz*

La neumonía ha sido reconocida como un problema de salud durante siglos. Es célebre la frase: “La neumonía es el capitán de los ejércitos de la muerte”, de Sir William Osler en los albores de la medicina moderna, haciendo referencia a este azote de la raza humana en los primeros textos que se escribieron de esta especialidad.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la infección aguda del parénquima pulmonar, que se manifiesta con signos y síntomas del aparato respiratorio bajo, y se presenta en pacientes que no han sido hospitalizados durante los 14 días previos o están dentro de las primeras 48 h de hospitalización. La Sociedad Americana de Tórax (ATS) considera en la definición de NAC a los pacientes procedentes de ambientes institucionalizados, como casas de reposo o centros geriátricos, quienes presentan mayor riesgo de complicaciones y muerte.

La neumonía grave del adulto adquirida en la comunidad (neumonía adquirida en la comunidad grave) requiere para su manejo una unidad de cuidados intensivos (UCI), que permita si es necesario, apoyo ventilatorio mecánico o soporte hemodinámico, o ambos. En los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave la tasa de complicaciones, estadía en el hospital y mortalidad son elevadas, esta última varía entre el 21 y el 54 % según distintas series.

Por lo tanto, es particularmente importante identificar aquellos pacientes que tienen alto riesgo de complicaciones y muerte. La evaluación de la gravedad de la neumonía no solo es crucial para la decisión de hospitalización y admisión en la unidad de cuidados intensivos en forma precoz, sino también, para la solicitud de exámenes complementarios y la selección de tratamiento antibiótico empírico e inicial.

### Epidemiología

Las neumonías adquiridas en la comunidad son una causa frecuente de morbimortalidad dentro de la población general, con una incidencia de 2 a 10 casos por 1000 habitantes/año, de los que entre el 20 y el 35 % requerirán ingreso hospitalario. A pesar de los avances en el tratamiento antimicrobiano y en el conocimiento de los agentes causales, las neumonías siguen siendo una causa frecuente de fallecimiento en la población general, conforman la sexta causa de muerte y la primera dentro de las causas infecciosas a nivel mundial, mientras que en Cuba es la cuarta causa de muerte y la primera de etiología infecciosa. En pacientes inmunocompetentes, la mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad oscila entre el 1 y el 36,5 %, generalmente se sitúa en torno al 5 %. Este amplio intervalo de mortalidad viene determinado principalmente por la forma de presentación de la neumonía, su causa y las características del paciente, puede ser inferior al 1 % en pacientes con tratamiento extrahospitalario, entre el 2 y



el 30 % en pacientes hospitalizados, y alrededor del 30 % (20-54 %) en pacientes que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos.

Existen pocos datos relativos a la frecuencia de neumonías graves en relación con el número total de neumonías hospitalizadas y no hospitalizadas. En la experiencia de Torres y colaboradores, la neumonía severa que requiere admisión en la unidad de cuidados intensivos representó el 10 % del total de pacientes admitidos por neumonía a una unidad respiratoria en un periodo de 5 años, aunque la incidencia aumentó al 16 % en los últimos 18 meses del estudio. Otros autores han encontrado una incidencia del 3 al 5 % hasta el 18 %.

Los estudios poblacionales prospectivos sitúan una incidencia anual de neumonía adquirida en la comunidad entre el 5 y el 11 % de la población adulta; la neumonía grave adquirida en la comunidad representa el 10 y el 30 % del total de esta afección. Su incidencia, aunque muy variable de un país a otro y en diferentes épocas del año, se calcula entre 2 y 15 por 1000 por año. Si esto no alcanzara para convencer de su importancia, basta decir que en términos económicos se considera como la causa líder en pérdida de tiempo de trabajo, incapacidad y restricción de actividad en los EE. UU. y Europa. Se considera que el costo directo del tratamiento en EE. UU., es aproximadamente de unos 8 000 millones de dólares al año. Anualmente en ese país se reportan unos 2-3 millones de casos de neumonía adquirida en la comunidad, lo que resulta en unos 10 millones de visitas al médico, 500 mil hospitalizaciones y 45 mil muertes.

La mortalidad puede oscilar del 1 al 5 % en los pacientes ambulatorios, del 5,7 al 14 % en los pacientes hospitalizados y del 34 al 50 % en aquellos ingresados en una unidad de cuidados intensivos, especialmente en los pacientes que necesitan ventilación asistida. La mortalidad a medio y largo plazo es elevada, con cifras del 8 % a los 90 días, el 21 % al año y el 36 % a los 5 años.

Cuba no es la excepción de la regla, donde las neumonías representan desde el 2001, el cuarto lugar entre las principales causas de muerte, junto a la influenza, tanto desde el punto de vista del número total de defunciones que aporta, como por la tasa de mortalidad bruta y ajustada, convirtiéndose de este modo en la principal causa de muerte de origen infeccioso.

## Factores de riesgo

Se han evaluado diferentes factores de riesgo para desarrollar una neumonía grave comunitaria, los cuales son adaptables tanto para la hospitalización como para predecir la mortalidad de los pacientes.

Autores como Douglas Campbell han estudiado los factores de riesgo de la neumonía grave comunitaria, como:

- Del paciente:
  - Mayor que 65 años.
  - Procedentes de guarderías.
  - Hospitalización previa.
  - Incapacidad de autocuidado.
- Enfermedad coexistente:
  - Alcoholismo.
  - Diabetes mellitus.
  - Insuficiencia renal crónica.
  - Insuficiencia hepática.
  - Insuficiencia cardíaca.
- Hallazgos físicos:
  - Frecuencia respiratoria mayor que 30 respiraciones/min.
  - Temperatura superior a 38,3 °C.
  - Presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg.

- Presión arterial diastólica menor que 60 mmHg.
  - Infección extrapulmonar.
  - Confusión mental
- Datos de laboratorio:
- Glóbulos blancos menor que 4000 o mayor que 30 000.
  - Hematócrito por debajo del 30 %.
  - Presión arterial de oxígeno inferior a 60 mmHg.
  - Presión arterial de dióxido de carbono mayor que 50 mmHg.

La Sociedad Americana del Tórax ha identificado algunos factores de riesgo que aumentan las posibilidades de muerte o de una evolución complicada en los pacientes con neumonía grave comunitaria:

- Edad mayor de 65 años.
- Presencia de una enfermedad coexistente como EPOC, bronquiectasias, enfermedad maligna, diabetes, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad hepática crónica, abuso crónico de alcohol, malnutrición, enfermedad cardiovascular y esplenectomía. El antecedente de hospitalización dentro del último año también es un factor de riesgo.
- Determinados hallazgos físicos también predicen mortalidad, aumento de la morbilidad, o una evolución complicada. Estos hallazgos físicos incluyen una frecuencia respiratoria mayor que 30 por minuto, una presión arterial diastólica inferior a 60 mmHg o una presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg, una frecuencia cardiaca mayor que 125/min, fiebre inferior a 35 °C o mayor que 40 °C, confusión o disminución del nivel de conciencia y evidencia de un sitio extrapulmonar de infección.
- Los factores de laboratorio que predicen un aumento de la morbilidad o mortalidad son:
  - Recuento de glóbulos blancos de menos de 4000 o más de 30 000, o un recuento de neutrófilos menor que 1000.
  - PaO<sub>2</sub> inferior a 60 mmHg o PaCO<sub>2</sub> superior a 50 mmHg, respirando aire ambiente.
  - Evidencia de la función renal anormal, manifestada por la creatinina sérica por encima de 106 µmol/L (1,2 mg/dL) o una uremia por encima de 30 mg/dL.
  - Presencia de determinados hallazgos desfavorables en la radiografía de tórax, que incluye compromiso de más de un lóbulo, presencia de cavitación, progresión radiográfica rápida o presencia de derrame pleural.
  - Hematócrito inferior al 30 % o hemoglobina con menos de 90 g/L.
  - Evidencia de sepsis o disfunción orgánica manifestada por acidosis metabólica o coagulopatía.
  - pH arterial menor que 7,35.

## Etiología

La neumonía puede estar originada por un gran número de microorganismos, y determinar la causa en un paciente individual puede ser muy difícil. Existen más de 100 microorganismos que originan de manera probada neumonía adquirida en la comunidad que incluyen bacterias, hongos, virus y parásitos. Por fortuna, casi todos los casos de infección están provocados por unos cuantos patógenos comunes de las vías respiratorias, como *S. pneumoniae* (20-60 %), *H. influenzae* (3-10 %), *S. aureus* (3-5 %), *M. pneumoniae* (1-6 %), *C. pneumoniae* (4-6 %), *Moraxella catarrhalis*, especies de *Legionella* (2-8 %), bacterias aerobias gramnegativas (3-10 %), virus (2-15 %). La frecuencia relativa de estos patógenos difiere con la edad del enfermo y la gravedad

de la neumonía. En forma global, *S. pneumoniae* causa alrededor del 50 % de todos los casos de neumonía adquirida en la comunidad que requieren hospitalización, aunque en la práctica diaria se desconoce el origen de la neumonía de causa comunitaria hasta en el 70 % de los pacientes.

Aquellos pacientes que requieren ingreso en unidad de cuidados intensivos por una neumonía grave comunitaria, los gérmenes más comunes que se pueden encontrar son: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, virus, causas combinadas, bacilos gramnegativos aerobios, especies de *Legionella*, *M. pneumoniae*, *Pneumocystis*, *H. influenzae*.

En la neumonía adquirida en la comunidad grave el rendimiento de los exámenes microbiológicos oscila entre el 48 y el 72 % según diferentes series. Se ha planteado realizar estudio microbiológico a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave, argumentando que esto permite confirmar el diagnóstico, identificar el agente causal de la neumonía adquirida en la comunidad y conocer el patrón de resistencia a antimicrobianos de los microorganismos aislados en los cultivos, lo que admitiría ajustar el tratamiento antibiótico empírico inicial, ya sea modificándolo en caso de microorganismos resistentes, o realizar descalamiento o simplificación del esquema antibiótico, lo cual tiene implicaciones en el control de la resistencia bacteriana, contención de costos y reducción de los efectos adversos.

## Diagnóstico

La evaluación del paciente con sospecha de neumonía requiere de exámenes destinados a confirmar o excluir la presencia de neumonía y evaluar las posibles causas, a fin de realizar una estratificación de riesgo y disponer el tratamiento. La neumonía debe ser considerada en pacientes con síntomas del tracto respiratorio, fiebre y hallazgos auscultatorios anormales en el pulmón. Es necesario insistir en que el anciano frecuentemente se presenta con síntomas no respiratorios, tales como alteración del estado mental, deterioro general, astenia, etc. La fiebre y la expectoración están ausentes en el 25 % de los ancianos.

Es recomendable la radiografía de tórax, preferiblemente de frente y de perfil en todo paciente con síntomas de infección del aparato respiratorio, es esencial para verificar el diagnóstico de neumonía. La interpretación radiográfica de las enfermedades del parénquima pulmonar en los pacientes en estado crítico, no es sencilla, y exige establecer diagnósticos diferenciales complejos, en primer lugar, entre afección infecciosa y no infecciosa, y luego tratar de aproximarse a un diagnóstico de orientación más preciso.

La consolidación de un área del pulmón con evolución hacia una enfermedad lobar es manifestación frecuente de la neumonía bacteriana, en particular la producida por *Streptococcus pneumoniae* y *Klebsiella pneumoniae*.

La decisión de hospitalizar a un paciente, así como cuándo ingresarlo en una unidad de cuidados intensivos, son algunas de las decisiones clínicas más importantes que debe tomar el médico que atiende al paciente con neumonía adquirida en la comunidad. El adecuado reconocimiento de la gravedad al ingreso, de acuerdo con determinados criterios, se ha asociado de forma significativa con la mortalidad.

Es de vital importancia determinar la gravedad del paciente con neumonía, a pesar de ello, en la actualidad aún los médicos no aplican las diferentes escalas pronósticas que ayudan a definir la neumonía aguda comunitaria grave; muchas veces el criterio de admisión a la unidad de cuidados intensivos varía según la experiencia del médico tratante y las normativas del hospital, en general, se tiende a subestimar la gravedad de estos pacientes.

No existe una definición consensuada de cuándo la neumonía adquirida en la comunidad es grave. En general comprende dos subgrupos:

- Aquellos que requieren soporte ventilatorio o hemodinámico.
- Aquellos que requieren cuidados de soporte o de enfermería especiales por el riesgo de complicaciones. La mayoría de ellos ingresan en unidad de cuidados intensivos o unidades de alta dependencia.

En 1987, la Sociedad Británica de Tórax (BTS) desarrolló una regla predictora que intenta pronosticar el riesgo de muerte del paciente con neumonía, basado en la medición de tres parámetros clínicos o criterios pronósticos:

- Frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones/min.
- Presión arterial diastólica menor que 60 mmHg.
- Nitrógeno ureico mayor que 20 mg/dL en la admisión al hospital.

Los pacientes que cumplían dos de estos tres criterios presentaban 21 veces mayor riesgo de muerte. Esta regla predictora, que ha sido validada en otras poblaciones, presenta una sensibilidad del 88 % y especificidad del 79 %, pero ha mostrado un bajo valor predictor positivo del 19 %.

Luego de los tres criterios originales, se adicionó la presencia de confusión mental de comienzo reciente. Para recordar mejor estos criterios pronósticos se adoptó la regla nemotécnica inglesa CURB (*confusion, urea, respiratory rate, and blood pressure*). La presencia de dos o más de estos cuatro criterios clínicos predicen mayor riesgo de muerte y debe ser considerado como un episodio de neumonía adquirida en la comunidad grave. Asimismo, en los pacientes que no presentan criterios de riesgo (CURB: 0) la mortalidad es cercana al 1 %, cuando tienen 1-2 criterios de riesgo la mortalidad es del 8 % y cuando poseen de 3 a 4 criterios la mortalidad asciende al 34 %. En los estudios de validación, esta regla predictora tiene una sensibilidad del 83 %, especificidad del 70 % y valor predictor positivo de solo el 26 %.

## Definición de neumonía grave de la comunidad según la Sociedad Británica de Tórax

Deben estar presentes dos o más de los hallazgos pronósticos adversos principales o un factor pronóstico adverso asociado al juicio clínico, si se considera la presencia de factores pronósticos adversos adicionales o factores pronósticos adversos preexistentes.

*Factores pronósticos adversos principales (CURB):*

- Confusión mental de reciente comienzo.
- Urea superior a 7 mmol/L.
- Frecuencia respiratoria de 30 respiraciones o más por minuto.
- Presión arterial sistólica menor que 90 mmHg o diastólica inferior a 60 mmHg.

*Factores pronósticos adversos adicionales:*

- PaO<sub>2</sub> menor que 50 mmHg o SaO<sub>2</sub> por debajo del 92 %.
- Radiografía de tórax con compromiso bilateral o multilobar.

*Factores pronósticos adversos preexistentes:*

- Edad de 65 años o mayor.
- Presencia de enfermedad coexistente.

Como ya se mencionó, el conjunto de los factores pronósticos adversos principales es conocido por el acrónimo CURB. Si se otorga un valor de 0 a 1 para la ausencia o presencia de cada uno de estos caracteres, más el agregado de la edad menor o mayor de 65 años (CURB-65), se puede generar un *score* simple de seis puntos (de 0 a 5) para estratificar a los pacientes en distintos grupos de gravedad. La mortalidad según este *score* pronóstico fue del 14,5 % cuando tres de los factores estuvieron presentes, del 40 % con cuatro y del 57 % con cinco de los factores; los

pacientes con un *score* de 0 a 1 pueden ser tratados de manera ambulatoria, los que tengan un *score* de 2 pueden ser tratados en sala abierta y los que tengan un *score* superior a 3, a menudo requieren admisión en una unidad de atención al paciente grave.

En 1993, la Sociedad Americana de Tórax publicó las guías clínicas para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad; en ellas, se propone nueve criterios de gravedad para orientar la decisión de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos. Cuando estos criterios fueron validados en una población de pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad se encontró que la sensibilidad fue del 98 %, pero la especificidad solo del 32 %, es decir, los criterios son sensibles pero su bajo valor predictor positivo no permite discriminar qué pacientes requieren ser tratados en la unidad de cuidados intensivos. Por este motivo, Ewig y colaboradores (2004) propusieron una nueva regla —a partir de los criterios de la ATS modificados— que, si bien disminuye la sensibilidad al 74 %, logra mejorar la especificidad al 94 % y el valor predictor positivo sube al 74 %.

## Definición de neumonía grave de la comunidad según los criterios de la Sociedad Americana de Tórax

Criterios menores reconocidos a la admisión:

- Frecuencia respiratoria mayor o igual que 30 respiraciones/min.
- Índice  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor que 250 mmHg, o una  $\text{PaO}_2$  menor que 50 mmHg respirando aire.
- Radiografía de tórax que muestra compromiso bilateral del pulmón o de varios lóbulos.
- Presión arterial sistólica menor que 90 mmHg.
- Presión arterial diastólica menor que 60 mmHg.

Criterios mayores reconocidos a la admisión o durante la evolución clínica:

- Requerimiento de asistencia respiratoria mecánica.
- Aumento de tamaño de los infiltrados en más del 50 %, con ausencia clínica de respuesta al tratamiento o deterioro (infiltrados progresivos).
- Requerimiento de vasopresores durante más de 4 h (sepsis grave o *shock* séptico).
- Creatinina sérica mayor que 176,6  $\mu\text{mol/L}$  en pacientes con enfermedad renal previa o insuficiencia renal aguda que requiera diálisis.

La necesidad de admisión en la unidad de cuidados intensivos quedó definida mediante una regla que requiere la presencia de dos o tres criterios menores o uno de dos criterios mayores (necesidad de asistencia respiratoria mecánica o presencia de *shock* séptico).

## Definición de neumonía grave de la comunidad según los criterios de Ewig y Torres

Criterios menores reconocidos a la admisión, al menos dos o tres de los siguientes:

- Insuficiencia respiratoria grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor que 250).
- Compromiso de más de dos lóbulos en la radiografía de tórax (compromiso multilobar).
- Presión arterial sistólica menor que 90 mmHg o la presencia de al menos uno de los dos criterios mayores siguientes, evaluados en la admisión o durante la evolución clínica:
  - Requerimiento de asistencia respiratoria mecánica.
  - Requerimiento de vasopresores durante más de 4 h (*shock* séptico).

Las guías europeas (ESOCAP) para infecciones del tracto respiratorio inferior también proponen criterios de gravedad similares:

- Insuficiencia respiratoria grave:
  - Frecuencia respiratoria mayor que 30/min.

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor que 250 mmHg (menor que 200 mmHg, si hay EPOC).
  - Necesidad de ventilación mecánica.
  - Aumento del infiltrado radiográfico (aumento de tamaño de la opacidad del 50 % o más en las primeras 48 h del ingreso).
  - Inestabilidad hemodinámica grave.
  - Presión arterial sistólica menor que 90 mmHg o diastólica menor que 60 mmHg.
  - Necesidad de drogas vasoactivas durante más de 4 h.
  - Débito urinario menor que 20 mL/h (en ausencia de hipovolemia).
- Criterios metabólicos o hematológicos:
- Acidosis grave (pH menor que 7,30).
  - Coagulación vascular diseminada.
  - Fallo renal agudo que requiere hemodiálisis.
  - Otros fallos orgánicos graves.

La Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR) hace diferencia entre los criterios de gravedad de la neumonía comunitaria grave y la neumonía adquirida en la comunidad de presentación inicial muy grave:

- Criterios de neumonía grave:
- Inestabilidad hemodinámica.
  - Desorientación o estupor.
  - Trabajo respiratorio importante (frecuencia respiratoria mayor que 30 respiraciones/min).
  - Afección multilobar.
  - Derrame pleural significativo.
  - Insuficiencia respiratoria ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor que 300).
  - Insuficiencia renal aguda.
  - Leucopenia o leucocitosis grave.
  - Anemia.
  - Hipoalbuminemia.
  - Bacteriemia o afección metastásica.
- Criterios de presentación inicial de la neumonía como muy grave, si en las primeras 24 h del ingreso:
- Insuficiencia respiratoria que obliga a ventilación.
  - *Shock*.
  - Fracaso renal que obliga a diálisis.
  - Coagulación intravascular diseminada.
  - Meningitis.
  - Coma.

La clasificación de neumonía de la SEPAR, de acuerdo con las definiciones anteriores y teniendo en cuenta si posee factores de riesgo para presentar causas no habituales, es la siguiente:

- Neumonía no grave sin riesgo, de causa no habitual.
- Neumonía no grave con factores de riesgo para presentar causas no habituales.
- Neumonía grave sin factores de riesgo.
- Neumonía grave con factores de riesgo para presentar causas no habituales.
- Neumonía de presentación muy grave.

El Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI/SEMICYUC) y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica definen la neumonía adquirida en la comunidad como grave, cuando el paciente presenta:

- Insuficiencia respiratoria grave, definida como cualquiera de las siguientes:
  - Frecuencia respiratoria: mayor que 30 respiraciones/min.

- Imposibilidad de mantener la saturación de oxígeno por encima del 90 % con una concentración de oxígeno mayor que el 35 % (excepto los pacientes con hipoxemia crónica).
- Cualquier motivo que indique la necesidad de emplear ventilación mecánica.
- Presencia de sepsis grave con hipotensión o disfunción multiorgánica, que se manifiesta por cualquiera de las siguientes:
  - Presencia de *shock* (presión sistólica menor que 90 mmHg o diastólica menos de 60 mmHg).
  - Necesidad de administrar inotropos durante más de 4 h.
  - Insuficiencia renal aguda que requiere diálisis o diuresis menos de 0,5 mL/kg/h en ausencia de hipovolemia.

En general todos estos criterios se superponen y de esta manera, los criterios de gravedad de la neumonía comunitaria se resumen en: insuficiencia respiratoria grave y sepsis grave con disfunción orgánica o sin ella. Con ello, los criterios de ingreso en la unidad de cuidados intensivos serán estos junto con criterios de comorbilidades y teniendo en cuenta la edad biológica del paciente. El perfil de paciente con neumonía de la comunidad grave es la edad avanzada, con enfermedad de base y signos de gravedad.

A pesar de los estudios descritos, destinados a establecer la gravedad a través del examen inicial de los pacientes con neumonía de la comunidad, existe una sustancial variabilidad en la frecuencia de ingreso de adultos con esta enfermedad, lo cual sugiere que los médicos no utilizan criterios consistentes para decidir cuándo y dónde hospitalizar a pacientes con neumonía de la comunidad.

## Estudio microbiológico de la neumonía grave adquirida en la comunidad

En la neumonía grave adquirida en la comunidad el rendimiento de los exámenes microbiológicos oscila entre el 48 y el 72 % según diferentes series. Se ha planteado realizar estudio microbiológico a los pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad, argumentando que esto permite confirmar el diagnóstico, identificar el agente causal de la neumonía adquirida en la comunidad y conocer el patrón de resistencia a antimicrobianos de los microorganismos aislados en los cultivos, lo que permitiría ajustar el tratamiento antibiótico empírico inicial, ya sea modificándolo en caso de microorganismos resistentes, o realizar descalamiento o simplificación del esquema antibiótico, lo que tiene implicaciones en el control de la resistencia bacteriana, contención de costos, reducción de los efectos adversos y por último por razones epidemiológicas.

**Hemocultivos.** En la neumonía grave adquirida en la comunidad el rendimiento de los hemocultivos es mayor y varía entre el 14 y el 27 % según diversas series, sin embargo, disminuye en los pacientes que han utilizado antibióticos previamente. *Streptococcus pneumoniae* continúa siendo el principal microorganismo aislado en los cultivos. El hemocultivo positivo permite identificar el agente causal de la neumonía y tiene implicaciones en el pronóstico. Se ha demostrado que la bacteriemia es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Por tanto, es recomendable realizar dos hemocultivos aerobios antes de iniciar el tratamiento antibiótico empírico.

**Cultivo de secreciones respiratorias.** En todo paciente con neumonía grave adquirida en la comunidad se debe intentar obtener una muestra de secreciones de la vía aérea inferior para su análisis. Si el paciente no está intubado, debe intentarse recolectar una muestra de esputo para tinción de Gram y cultivo corriente. En pacientes intubados se recomienda efectuar tinción de Gram y cultivo cuantitativo del aspirado de secreción traqueobronquial de manera precoz. Se considera significativo un nivel de corte superior a  $10^5$  ufc/mL; sin embargo, no hay estudios en neumonía adquirida en la comunidad que hayan evaluado el *rendimiento de esta técnica comparado con las técnicas invasivas*.

**Derrame pleural.** En los pacientes que desarrollan derrame pleural es obligatorio realizar análisis bioquímico, citológico y cultivo de líquido pleural para descartar un empiema. Si se aísla algún microorganismo, confirma en forma definitiva la causa de la neumonía, y obliga al médico clínico a realizar un drenaje del espacio pleural.

**Antígeno urinario.** Se recomienda solicitar el antígeno urinario para *Legionella pneumophila* serogrupo 1 a todos los pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad.

**Serología.** Se recomienda realizar muestras pareadas para serología en todos los pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad. El incremento en los niveles de IgM de una muestra serológica simple, en fase aguda, también puede ser útil en el diagnóstico de neumonía por microorganismos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *L. pneumophila*). No obstante, es menos sensible y específico al compararse con los resultados de la serología de muestras pareadas.

**Detección de antígenos.** En el período otoño-invierno de brote de influenza también es recomendable realizar exámenes de detección rápida de virus influenza A y B, patógenos no siempre considerados en la etiología de la neumonía grave adquirida en la comunidad. La prueba rápida para detectar antígenos del virus influenza A o B en hisopado o aspirado nasofaríngeo, permite establecer la causa con sensibilidad y especificidad cercanas al 90 %.

**Técnicas invasoras.** La fibrobroncoscopia no es recomendable realizarla en este subgrupo de pacientes si no están intubados, por cuanto existe elevado riesgo de hipoxemia y paro respiratorio, y no ha demostrado que modifique de forma significativa el tratamiento y pronóstico de los enfermos. La fibrobroncoscopia debe ser realizada después de la intubación del paciente con neumonía grave adquirida en la comunidad en una unidad de cuidados intensivos. Esta técnica puede ser muy útil para remover secreciones retenidas en la vía aérea, obtener muestras para cultivos u otras investigaciones microbiológicas, y descartar anomalías endobronquiales, tales como un cuerpo extraño o neoplasia bronquial.

Los cultivos de aspirado de secreciones traqueobronquiales obtenidas por el fibrobroncoscopio están contaminados con flora orofaríngea, determinando un rendimiento similar al cultivo de esputo; esto hace necesario utilizar otras técnicas para la obtención de una muestra más representativa de las vías respiratorias bajas como son el cepillo protegido y el lavado broncoalveolar. El rendimiento diagnóstico del cepillo protegido en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad no intubados varía entre el 54 y el 85 % de los casos. En el subgrupo de pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad conectados a ventilador mecánico, los cultivos son positivos entre el 13 y el 48 % de los casos, en dependencia si han recibido antibióticos antes del procedimiento. Los cultivos cuantitativos obtenidos de lavado broncoalveolar se correlacionan bien con el cepillo protegido, aunque con menor sensibilidad. El lavado broncoalveolar obtiene una muestra respiratoria a partir de mayor superficie pulmonar comparada con el cepillo protegido, y es particularmente útil en la evaluación de pacientes inmunocomprometidos con infiltrados difusos en la radiografía de tórax. Sin embargo, estas técnicas diagnósticas tienen bajo rendimiento en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico antes del examen.

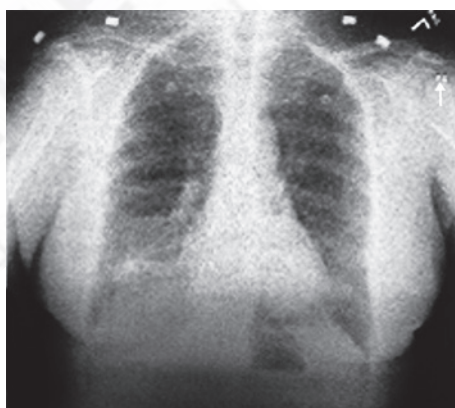
**Rx de tórax.** La radiografía de tórax puede orientar en cuanto a posible germen: en los pacientes ancianos, fumadores o inmunodeprimidos que presenten consolidación inflamatoria, usualmente limitada a un lóbulo, más broncograma aéreo sin derrame pleural, lo que orienta a *S. pneumoniae* (Véase fig. 127.1). En pacientes alcohólicos con infiltración inflamatoria unilateral segmentaria o lobar, con derrame y cavitación entre 5 y 7 días, orienta a *K. pneumoniae* (Véase fig. 127.2); o infiltrados inflamatorios con cavitación muy rápida (menos de 3 días) *S. aureus* y *Pseudomona aeruginosa*, cavitación rápida (5-7 días) *K. pneumoniae*, o cavitación lenta (>7 días) absceso pulmonar o embolismo pulmonar séptico; cavitación crónica orienta a la tuberculosis pulmonar, histoplasmosis, entre otras. En pacientes con fiebre súbita, mialgias, cefalea, fatiga,



rinorrea, tos seca, con o sin dolor pleurítico y radiografía de tórax normal en las primeras 48 h y luego con infiltrados inflamatorios difusos en parches bilaterales (Véase fig. 127.3), sin infiltrados focal o segmentario (Véase fig. 127.4), a menos que se asocie además una neumonía bacteriana con o sin derrame pleural escaso, orientaría a la influenza (gripe aviar).



**Fig. 127.1.** Consolidación inflamatoria limitada, segmentaria a un lóbulo, se observa además broncograma aéreo sin derrame pleural.



**Fig. 127.2.** Infiltrado inflamatorio unilateral o lobar con derrame



**Fig. 127.3.** Infiltrados inflamatorios con cavitación difusa en parche.



**Fig. 127.4.** Infiltrado inflamatorio bilateral, sin infiltrado focal o segmentario.

## Tratamiento

La atención de los pacientes con neumonía grave comunitaria se realizará en una unidad de cuidados intensivos, donde se le puedan brindar cuidados como soporte hemodinámico y ventilatorio según lo requieran, además de los cuidados generales como la nutrición, control de la hipertermia y del medio interno.

### Soporte hemodinámico

Estará encaminado a mantener o reestablecer la tensión arterial media (TAM) superior a 65 mmHg, con presión venosa central (PVC) entre 8 y 12 mmHg (11-16 cmH<sub>2</sub>O); en pacientes con soporte ventilatorio mecánico la presión venosa central entre 12 y 16 mmHg (16-21 cmH<sub>2</sub>O) y el ritmo diurético superior a 0,5 mL/kg/h, lo cual se logra con la administración juiciosa de cristaloideos y, en caso de necesidad, con el uso de aminas vasoactivas como la norepinefrina en dosis de 0,05 a 0,3 µg/kg/min.

### Soporte respiratorio

En aquellos pacientes con hipoxemia ( $PO_2 < 60$  mmHg) o  $SaO_2 < 90$  %, o acidosis respiratoria o ambas, trastornos de la conciencia que impidan o dificulten adecuado manejo de las secreciones traqueobronquiales y fatiga de los músculos respiratorios, se utilizará ventilación no invasiva (VNI), la cual requiere de la total cooperación del paciente; si no responde de manera adecuada a esta herramienta ventilatoria, se abordará la vía aérea y se acoplará a un respirador mecánico en un modo que le permita mantener niveles óptimos de oxigenación sanguínea, proporcionando descanso a la musculatura respiratoria.

Una estrategia que se debe utilizar es ventilar al paciente acostado de lado, con el pulmón enfermo arriba y el sano hacia abajo, de tal forma que la fuerza de gravedad incremente la perfusión del pulmón sano, optimizando de este modo la relación V/Q.

### Tratamiento antibiótico

Para elegir una terapia debe considerarse la eficacia de la droga, toxicidad, costos y la adhesión a la terapia; como no existen una clínica ni una radiología específica, así como las limita-

ciones existentes para identificar el agente causal, la terapia inicial es habitualmente empírica, basada en dos variables: la gravedad de la enfermedad al inicio y la presencia de afección agregada o edad avanzada (Véase tabla 127.1).

**Tabla 127.1.** Tratamiento empírico de la neumonía comunitaria grave<sup>1</sup>

	Patógenos habituales	Terapia intravenosa	Terapia por vía oral o intravenosa. a vía oral
Patógeno desconocido	<i>S. pneumoniae</i> <sup>2</sup> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>B. pertussis</i> <i>Legionella sp.</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamidia pneumoniae</i>	Quinolonas respiratorias <sup>3</sup> i.v. c/ 24 h o terapia combinada con ceftriaxona 1 g i.v. c/24 h x 1-2 semanas más Doxiciclina <sup>4</sup> i.v. x 1-2 semanas o azitromicina 500 mg i.v. c/ 24 h x 1-2 semanas (mínimo 2 dosis i.v. antes de pasar a v.o.)	Quinolonas respiratorias v.o. c/ 24 h o doxiciclina v.o. x 1-2 semanas o macrólidos <sup>5,2</sup> v.o. c/24 h x 1-2 semanas

1: Huéspedes comprometidos inmunológicamente pueden requerir cursos terapéuticos más prolongados. 2: La monoterapia con macrólidos debe ser evitada en áreas con *S. pneumoniae* resistente a los macrólidos (MRSP) o *S. pneumoniae* multidrogo resistentes (MDRSP). 3: Moxifloxacino 400 mg x 1-2 semanas o levofloxacino 750 mg x 5 días (o 500 mg x 1-2 semanas). 4: Doxiciclina 200 mg i.v. o v.o. c/12 x 3 días, luego 100 mg i.v. o v.o. c/12 h x 4-11 días. 5: Azitromicina 500 mg o claritromicina 1 g.

La presencia de enfermedad concomitante o bacteriemia, o ambas, la gravedad de la neumonía al inicio de la terapia y el curso clínico intrahospitalario determinarán la duración de la terapia. Se debe considerar que la fiebre desciende del segundo al cuarto día, la defervescencia es más rápida en la neumonía por *S. pneumoniae*, los leucocitos se normalizan alrededor del cuarto día, aunque los signos clínicos se mantienen más allá de 7 días en el 40 % de los pacientes; las imágenes radiográficas se aclaran con más lentitud que la clínica, aproximadamente a la cuarta semana en los pacientes menores de 60 años y sin afección agregada.

Cuando se logra aislar la bacteria causal o sospechar su existencia, por el mapa microbiológico o el resultado del Gram de las secreciones traqueobronquiales, pueden utilizarse otros antibióticos para comenzar la terapéutica en espera de la llegada del antibiograma para desescalar los antibióticos utilizados (Véase tabla 127.2).

**Tabla 127.2.** Gérmenes más frecuentes productores de neumonía comunitaria y antibióticos iniciales o alternativos

	Patógeno usual <sup>1</sup>	Terapia intravenosa de elección	Terapia intravenosa alternativa	Terapia por vía oral o intravenosa a vía oral
Bacterias patógenas típicas	<i>S. pneumoniae</i> <sup>2</sup> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Ceftriaxone 1 g i.v. c/24 h durante 1-2 semanas o quinolonas respiratorias <sup>4</sup> i.v. c/24 h durante 1-2 semanas o doxiciclina <sup>6</sup> 200 mg i.v. c/12 h por 3 días, luego 100 mg i.v. c/12 h por 11 días	Tigecycline <sup>4</sup> 200 mg i.v. por una dosis, luego 100 mg i.v. c/24 h durante 1-2 semanas o ertapenem 1 g i.v. c/24 h durante 1-2 semanas	Amoxicilina/ácido clavulánico 1 g v.o. c/12 h por 7-10 días o cefprozil 500 mg v.o. c/12 h durante 1-2 semanas

**Tabla 127.2.** Continuación

Patógeno usual <sup>1</sup>	Terapia intravenosa de elección	Terapia intravenosa alternativa	Terapia por vía oral o intravenosa a vía oral
<i>K. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	Meropenem 1 g i.v. c/8 h durante 2 semanas o ceftriaxona 1 g i.v. c/24 h durante 2 semanas o quinolonas respiratorias i.v. c/24 h durante 2 semanas	Ertapenem 1 g i.v. cada 24 h por 2 semanas o doripenem 1 g i.v. c/8 h por 2 semanas	Quinolonas respiratorias <sup>5</sup> v.o. c/24 h durante 2 semanas
MDR <i>K. pneumoniae</i>	Cefatzidima/avibactam 2,5 g i.v. c/8 h por 1-2 semanas o tigeciclina <sup>4</sup> 200 mg i.v. por una dosis, luego 100 mg i.v. c/24 h durante 1-2 semanas	Polymicin B 1,25 mg/kg i.v. c/12 h o colistina 2,5 mg/kg i.v. c/12 h	

Leyenda: MDR: multidrogorresistente.

1: Los huéspedes comprometidos inmunológicamente pueden requerir cursos terapéuticos más prolongados. 2: Pueden ser necesarias dosis más altas de tigeciclina contra gérmenes gramnegativos MDR. 3: Moxifloxacino 400 mg por 1-2 semanas o levofloxacino 750 mg por 5 días (o 500 mg por 1-2 semanas). 4: La tigeciclina está indicado en la neumonía adquirida en la comunidad por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Legionella*. 5: Moxifloxacino 400 mg o levofloxacino 500 mg. 6: Doxiciclina 200 mg i.v. o v.o. cada 12 h durante 3 días, luego 100 mg i.v. o v.o. cada 12 h durante 4-11 días.

Existen además gérmenes atípicos productores de neumonía comunitaria que necesitan una terapia antibiótica específica, cuya elección se hace difícil, al dificultarse su aislamiento microbiológico, y su tratamiento antibiótico dependerá de un buen análisis epidemiológico y clínico del paciente, acompañado con mucha frecuencia del fracaso de la terapia empírica habitual de la neumonía nosocomial (Véase tabla 127.3).

**Tabla. 127.3.** Patógenos atípicos que causan la neumonía comunitaria y antibióticos de elección o alternativos

Patógeno usual <sup>1</sup>	Terapia intravenosa de elección	Terapia intravenosa alternativa	Terapia por vía oral o intravenosa a vía oral
Patógenos atípicos zoonóticos <i>Chlamydia psittaci</i> (psitacosis) <i>Coxiella burnetii</i> (fiebre Q) <i>Francisella tularensis</i> (tularemia)	Doxiciclina 200 mg i.v. cada 12 h por 3 días, luego 100 mg i.v. cada 12 h durante 2 semanas	Quinolonas respiratorias <sup>4</sup> v.o. cada 24 h durante 2 semanas	Doxiciclina 200 mg v.o. cada 12 h por 3 días, luego 100 mg v.o. cada 12 h por 11 días o quinolonas respiratorias <sup>4</sup> v.o. cada 24 h por 2 semanas

**Tabla 127.3.** Continuación

	Patógeno usual <sup>1</sup>	Terapia intravenosa de elección	Terapia intravenosa alternativa	Terapia por vía oral o intravenosa a vía oral
No zoonóticos	<i>Legionella</i> sp. <sup>2</sup> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>	Moxifloxaco 400 mg i.v. cada 24 h por 1-2 se- manas o levoflo- xacino 500 mg i.v. cada 24 h durante 1-2 semanas o doxiciclina 200 mg i.v. cada 12 h por 3 días, luego 100 mg i.v. cada 12 h por 4-11 días	Tigeciclina <sup>3</sup> 100 mg i.v. por 1 dosis, luego 50 mg i.v. cada 12 h por 1-2 semanas o azitromicina 500 mg i.v. cada 24 h por 1-2 se- manas (mínimo 2 dosis i.v. antes de pasar a v.o.)	Quinolonas respirato- rias <sup>4</sup> v.o. cada 24 h por 2 semanas o doxiciclina 200 mg v.o. cada 12 h por 3 días, luego 100 mg v.o. cada 12 h por 11 días o azitromicina 500 mg i.v. cada 24 h por 1-2 semanas o cla- ritromicina 1 g v.o. cada 24 h por 1-2 semanas
	CMV	Valganciclovir 900 mg v.o. cada 12 h hasta la cura		
Influenza (leve o moderada con neumonía adquirida o sin ella en la comu- nidad)	Influenza A Influenza humana esta- cional (H1N1)	Oseltamivir (Tamiflú®) 75 mg v.o. cada 24 h por 5 días o laninami- vir 40 mg v.o. por una dosis	Zanamivir (Re- lenza®) 10 mg (2 puffs v.o. inhala- toria) cada 12 h por 5 días	Oseltamivir puede ser ineficaz contra la influenza humana estacional y la influenza aviar (H5N1)

1: Los huéspedes comprometidos inmunológicamente pueden requerir cursos terapéuticos más prolongados. 2: Puede requerir terapia prolongada: *Legionella* 2-3 semanas, *Mycoplasma* 2 semanas, *Chlamidia* 2 semanas. 3: La tigeciclina está indicada en la neumonía adquirida en la comunidad causada por *Legionella*. 4: Moxifloxaco 400 mg o levofloxaco 500 mg.

Otras veces ingresan pacientes graves procedentes de la comunidad, que presentan neumonía de posible causa viral, cuya evolución no es favorable y con frecuencia manifiestan signos clínicos que hacen sospechar la coexistencia de neumonía bacteriana, sobre la inicial neumonía viral que potencia la gravedad del paciente, y es necesario evaluar el uso asociado de antivirales y antibacterianos (véase tabla 127.4).

**Tabla 127.4.** Virus asociados a infecciones bacterianas en la neumonía comunitaria, y tratamiento de estos

	Patógeno usual <sup>2</sup>	Terapia intravenosa de elección	Terapia intravenosa alternativa	Terapia por vía oral o intravenosa a vía oral
Influenza (grave con neumonía adquirida en la comunidad simultáneamente) <sup>1</sup>	Influenza A H1N1	Oseltamivir (Tamiflú®) 75 mg v.o. cada 12 h por 5 días o peramivir 600 mg c/24 h por 1 día más amantadina 200 mg v.o. cada 24 h durante 7-10 días		Comenzar tratamien- to tan pronto como sea posible después del comienzo de los síntomas, preferi- blemente en los dos primeros días. Rimantadina/amantadina son inactivas contra la Influenza B

**Tabla 127.4.** Continuación

	Patógeno usual <sup>2</sup>	Terapia intravenosa de elección	Terapia intravenosa alternativa	Terapia por vía oral o intravenosa a vía oral
Influenza (con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad <sup>1</sup> )	MSSA/MRSA	MSSA Nafcillina 2 g i.v. c/4 h por 2 semanas o cefazolina 1 g i.v. c/8 h durante 2 semanas o meropenem 1 g i.v. c/8 h por 2 semanas	MRSA Vancomicina 1 g i.v. cada 12 h por 2 semanas o tigeciclina 200 mg i.v. por una dosis y luego 100 mg c/24 h durante 2 semanas o linezolid 600 mg i.v. cada 12 h por 2 semanas	MSSA Cefalexina 1 g v.o. c/ 6 h por 2 semanas o minociclina 200 mg v.o. por una dosis, luego 100 mg v.o. c/12 h por 2 semanas MRSA Minociclina 200 mg v.o. por una dosis, luego 100 mg v.o. c/12 h x 2 semanas o linezolid 600 mg v.o. c/12 h durante 2 semanas
Más tratamiento para la influenza (ver antes)				
Varicela con neumonía	Virus de la varicela zóster	Aciclovir 5-10 mg/kg i.v. cada 8 h por 10 días		Valaciclovir 1-2 g v.o. cada 8 h por 10 días

1: Si en la radiografía de tórax se observan múltiples cavitaciones de aparición rápida <72 h, comenzar tratamiento empírico contra *Estafilococo aureus* sensible a la meticilina/*Estafilococo aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad con el tratamiento antiinfluenza. 2: Los huéspedes comprometidos están predispuestos a los microorganismos de la lista, pero pueden ser infectados por patógenos usuales en huéspedes normales.

Existen determinados pacientes que padecen afecciones específicas, las cuales se asocian a gérmenes determinados con mayor frecuencia, y esta asociación es importante para decidir el tratamiento empírico ante una neumonía comunitaria que implica gravedad para el enfermo (Véase tabla 127.5).

**Tabla 127.5.** Patógenos poco frecuentes de neumonía comunitaria y antibióticos de elección y alternativos

	Patógeno usual <sup>1</sup>	Terapia intravenosa de elección	Terapia intravenosa alternativa	Terapia por vía oral o intravenosa a vía oral
Aspiración	Anaerobios por vías respiratorias	Ceftriaxona 1 g i.v. c/24 h por 2 semanas o quinolonas <sup>2</sup> i.v. c/24 h por 2 semanas	Doxiciclina 200 mg i.v. c/12 h por 3 días y luego 100 mg i.v. c/12 h por 11 días	Quinolonas respiratorias <sup>2</sup> v.o. por 2 semanas o doxiciclina 200 mg v.o. c/12 por 3 días, luego 100 mg v.o. c/12 h por 4-11 días o amoxicilina/ácido clavulánico 1 g v.o. c/12 h por 2 semanas
Tuberculosis	<i>M. tuberculosis</i>	INH 300 mg v.o. c/24 h (y piridoxina 50 mg v.o. c/24 h) por 6 meses más RIF 600 mg v.o. por 6 meses más PZA 25 mg/kg v.o. c/24 h por 2 meses más EMB 15 mg/kg v.o. c/24 h (hasta conocer susceptibilidad) <sup>3</sup>		

**Tabla 127.5.** Continuación

	Patógeno usual <sup>1</sup>	Terapia intravenosa de elección	Terapia intravenosa alternativa	Terapia por vía oral o intravenosa a vía oral
Tuberculosis multidrogo-resistente	<i>M. tuberculosis</i>	Bedaquiline (Sirturo®) 400 mg v.o. c/24 h (terapia con observación directa) por 2 semanas, luego 200 mg v.o. por semana durante 22 semanas <sup>4</sup>		
Micobacterias no TB	<i>M. avium</i> intracelular (MAI)	Tratar durante 12 meses después del esputo negativo para <i>M. avium</i> intracelular: EMB 15 mg/mg v.o c/24 h más claritromicina 500 mg v.o. c/ 12 h o azitromicina 500 mg v.o. c/ 24 h más rifampicina o rifabutin La rifampicina puede ser sustituida por una quinolona respiratoria <sup>2</sup> v.o. c/24 h		
	<i>M. kansasii</i>	Terapia preferida RIF 600 mg v.o. c/24 h más INH 300 mg v.o. c/24 h más piridoxina 50 mg v.o. c/24 h más EMB 15 mg/kg v.o. c/24 h. Tratar durante 12 meses después de los esputos negativos	Terapia alternativa RIF 600 mg v.o. 3 veces a la semana o diario más EMB 15 mg/kg v.o. 3 veces por semana o diario más claritromicina 500-1000 mg v.o. 3 veces por semana o diario. Tratar durante 12 meses después de los esputos negativos	

1: Los huéspedes comprometidos están predispuestos a los microorganismos de la lista, pero pueden ser infectados por patógenos usuales en huéspedes normales. 2: Moxifloxacino 400 mg o levofloxacino 500 mg. 3: Si el aislamiento es sensible, se debe discontinuar el tratamiento con EMB y continuar lo precedente hasta completar 6 meses. Si la enfermedad es resistente a INH, se debe continuar con EMB, RIF y PZA hasta completar 6 meses. Si hubiera alguna otra resistencia (tuberculosis multidrogo-resistente), se debe interconsultar con los especialistas en neumología y epidemiología. 4: Puede ser usado en adultos como parte del régimen multidroga contra la tuberculosis (más de 3 drogas). Tomar con alimentos. Sus efectos adversos son náuseas, cefalea, artralgias, segmento QTc prolongado en el ECG.

Existen algunas situaciones clínicas especiales que hacen a los enfermos más susceptibles a adquirir neumonía comunitaria por gérmenes más específicos, de manera, que su conocimiento ayudaría a escoger la terapéutica empírica cuando estos pacientes son ingresados en la unidad de cuidados intensivos con gravedad de la afección respiratoria que presentan (Véase tabla 127.6).

**Tabla 127.6.** Gérmenes más frecuentes en la neumonía comunitaria, asociados a otras situaciones clínicas

	Patógeno usual <sup>1</sup>	Terapia intravenosa de elección	Terapia intravenosa alternativa	Terapia vía oral o intravenosa a vía oral
Alcoholismo crónico	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarralis</i>	Meropenem 1 g i.v. c/24 h por 2 semanas o ertapenem 1 g i.v. c/24 h por 2 semanas o tigeciclina 100 mg i.v. por una dosis y luego continuar con 50 mg i.v. c/12 h o 100 mg i.v. c/24 h por 2 semanas	Ceftriaxona 1 g i.v. c/24 h por 2 semanas o quinolonas respiratoria <sup>2</sup> i.v. c/24 h por 2 semanas	Quinolonas respiratoria v.o. c/24 h por 2 semanas

**Tabla 127.6.** Continuación

	Patógeno usual <sup>1</sup>	Terapia intravenosa de elección	Terapia intravenosa alternativa	Terapia vía oral o intravenosa a vía oral
	<i>K. pneumoniae</i> MDR	Tigeciclina 200 mg i.v. por una dosis y luego continuar con 100 mg i.v. c/24 h por 2 semanas <sup>2</sup> o cefatzidima/avibactam 2,5 g i.v. c/8 h por 1-2 semanas	Doripenem 1 g i.v. c/8 h <sup>3</sup> o colestina 2,5 mg/kg i.v. c/12 h por 1-2 semanas, puede o no asociarse con rifampicina 300 mg v.o. c/12 h o polimixin B 1-1,25 mg/kg i.v. c/12 h <sup>4</sup>	
Bronquiectasia y fibrosis quística	<i>S. maltophilia</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Alcaligenes xiloxidans</i>	Terapia de preferencia: TMP-SMX 2,5 mg/kg i.v. c/6 <sup>4</sup> h o minociclina 200 mg i.v. por una dosis, y luego 100 mg i.v. cada 12 h <sup>4</sup>	Terapia alternativa: doxiciclina 100 mg i.v. c/12 h <sup>4</sup>	Terapia de preferencia: TMP-SMX 1 tableta c/6 h <sup>4</sup> o minociclina 100 mg v.o. c/12 h <sup>4</sup> o quinolonas respiratoria v.o. c/24 h por 2 semanas
	<i>P. aeruginosa</i>	Meropenem 2 g i.v. c/8 h <sup>4</sup>	Levofloxacino 750 mg i.v. c/24 h <sup>4</sup> o cefepime 2 g i.v. c/8 h <sup>4</sup> puede o no asociarse amikacina 1 g i.v. c/24 h <sup>4</sup>	Levofloxacino 750 mg v.o. c/24 h o ciprofloxacino 750 mg v.o. c/12 h
	<i>P. aeruginosa</i> MDR	Doripenem 1 g i.v. c/8 h <sup>4</sup> o cefatzidima/avibactam 2,5 g i.v. c/8 h <sup>4</sup>	Polimixin B 1-1,25 mg/kg i.v. c/12 h <sup>4</sup> o colistina 2,5 mg/kg i.v. c/12 h <sup>5</sup>	

Leyenda: TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoxazol. MDR: multidrogorresistente.

1: Los huéspedes comprometidos están predispuestos a los gérmenes de la lista, pero pueden ser infectados por los gérmenes habituales del paciente sano. 2: La tigeciclina está indicada para el *S. pneumoniae* sensible a la penicilina, *H. influenzae* (B-lactamasa -), y neumonía adquirida en la comunidad por *Legionella*. 3: Moxifloxacino 400 mg o levofloxacino 500 mg. 4: Tratar hasta la curación. 5: Colistina 1 mg = 12 500 U; polimixina B 1 mg = 10 000 U.

No es frecuente que ingresen en las unidades de cuidados intensivos, pacientes con neumonías comunitarias graves de origen micótico, pero la tendencia creciente en la población cubana a la ancianidad, la cifra de trasplantados con terapéutica de por vida con inmunosupresores y la frecuencia aumentada de pacientes con cáncer conocido o no conocido y de otras enfermedades habituales, ha hecho que crezca la población inmunodeprimida en la sociedad cubana, y que pueda ser más factible que algunos de estos pacientes adquieran una infección pulmonar micótica en la comunidad, con sus consecuencias y posibilidad de ingreso en las unidades de cuidados intensivos, sin respuesta a la terapia empírica habitual que se usan en las neumonías comunitarias, y que hagan pensar a los intensivistas en otras posibilidades que se presentan en la tabla 127.7.

Se debe tener presente que nunca se puede realizar un cambio de antibióticos antes del tercer día de tratamiento, a no ser que haya deterioro significativo de la condición clínica o se identifique un germen no cubierto con la terapéutica empírica inicial.

Las recomendaciones sobre la duración de la terapéutica antimicrobiana en pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad, especialmente en casos de infecciones severas, no están claramente definidas. En general, se recomienda continuar la antibioticoterapia durante 7 a 10 días en caso de causas bacterianas, y durante 15 a 20 días cuando se diagnostican agentes atípicos o los pacientes presentan evidencias de inmunodepresión o bronquiectasias.



**Tabla 127.7.** Gérmenes más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos por medicamentos u otras afecciones, y su tratamiento

	Patógeno usual	Terapia intravenosa de elección	Terapia intravenosa alternativa	Terapia por vía oral o i.v. a v.o.
Pacientes con terapia crónica de esteroides	<i>Aspergillus</i> sp.	Voriconazol 6 mg/kg i.v. cada 12 h por 1 día, luego 4 mg/kg i.v. cada 12 h <sup>1</sup> v.o. Peso ≥40 kg: 400 mg v.o. cada 12 h por 1 día, luego 200 mg v.o. cada 12 h (si la respuesta es inadecuada se puede incrementar la dosis a 300 mg v.o. cada 12 h). Peso ≤ 40 kg: 200 mg v.o. por 1 día, luego 100 mg v.o. cada 12 h (si la respuesta es inadecuada se puede incrementar la dosis a 150 mg v.o. cada 12 h)	Anfotericina B lipídico 5 mg/kg/d <sup>1</sup> o caspofungina 70 mg i.v. por 1 dosis, continuar con 50 mg i.v. c/24 h o anfotericina B 1-1,5 mg/kg i.v. cada 24 h <sup>1</sup> o itraconazol 200 mg i.v. c/12 h por 2 días, luego 200 mg v.o. c/12 h <sup>1</sup>	Voriconazol (ver tercera columna) o posaconazol 200 mg cada 6 h al inicio, luego 400 mg cada 12 h cuando se establezca el paciente <sup>1</sup> o itraconazol 200 mg i.v. cada 12 h por 2 días, luego, 200 mg v.o. cada 12 h <sup>2,1</sup> TMP-SMX 5 mg/kg v.o. cada 6 h por 3 semanas o atovacuona 750 mg v.o. cada 12 h o dapsone 100 mg v.o. cada 24 h
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (carinni)	TMP-SMX 5 mg/kg i.v. cada 6 h por 3 semanas	Pentamidina 4 mg/kg i.v. cada 24 h por 3 semanas	
	CMV	Valganciclovir 900 mg v.o. cada 12 h hasta la cura		
HIV	Patógenos típicos/atípicos para neumonía comunitaria			
	<i>Pn. jirovecii</i> Neumonía grave (PO <sub>2</sub> <70 mmHg, gradiente A-a>35)	TMP-SMX 5 mg/kg i.v. cada 6 h por 21 días más prednisona	Pentamidina 4 mg/kg i.v. cada 24 h (infundir en más de 60 min) por 21 días más prednisona por 21 días. (reducir la dosis de pentamidina a 3 mg/kg i.v. cada 24 h puede reducir su toxicidad) o primaquina 30 mg v.o. cada 24 h por 21 días más clindamicina 600 mg v.o. cada 8 h por 21 días	
	<i>P. jirovecii</i> Neumonía leve o moderada (PO <sub>2</sub> >70 mmHg, gradiente A-a<35)	TMP-SMX 2 tabletas v.o. cada 6 h por 21 días	Dapsone 100 mg v.o. cada 24 h por 21 días más TMP 5 mg/kg v.o. cada 8 h por 21 días o primaquina 30 mg v.o. cada 24 h por 21 días más clindamicina 600 mg v.o. cada 8 h por 21 días o atovacuona 750 mg v.o. cada 12 h (con alimentos) durante 21 días	

Leyenda: TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol. CMV: citomegalovirus.

1: Tratar hasta la curación. 2: Dosis de carga no es necesaria por v.o. si se dio la misma droga por vía i.v.

Una pregunta habitual del clínico es cuándo dar el alta a un paciente que ha requerido internación por neumonía comunitaria. En tal sentido, Halm y colaboradores han propuesto las siguientes guías:

- Paciente con estabilidad de sus signos vitales por un periodo de 24 h (temperatura menor que 37,8 °C, frecuencia respiratoria menor que 24/min, frecuencia cardiaca menor que 100/min, presión arterial sistólica mayor que 90 mmHg y SaO<sub>2</sub> mayor que el 90 % con paciente respirando aire ambiente).
- Paciente capaz de ingerir antibióticos por vía oral.
- Paciente capaz de mantener adecuada hidratación y nutrición.
- Paciente con un estado mental normal, o con adecuada conciencia familiar.
- Paciente que no presenta otro problema clínico o psicosocial que requiera hospitalización.

## Recomendaciones

En todos los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad se debe realizar evaluación de la gravedad de la enfermedad al momento de su admisión al hospital. Esta evaluación es preferible realizarla junto a un médico con experiencia, y si presenta criterios de mal pronóstico se sugiere trasladar precozmente a la unidad de cuidados intensivos. Son útiles para esta evaluación los criterios de la ATS modificados o los criterios de la BTS modificados (CURB-65). El juicio clínico y la experiencia del médico deben predominar sobre los modelos predictores, los cuales no son infalibles.

## Bibliografía

- Alkhayer, M., Jenkins, P. and Harrison, B. (1990). The outcome of community acquired pneumonia treated on the intensive care unit. *Respiratory Medicine*, 84(1): 13-16. Recuperado de: [http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(08\)80087-X/pdf](http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(08)80087-X/pdf)
- Almirall, J., et al. (2000). Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *European Respiratory Journal*, 15(4): 757-763. Recuperado de: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/15/4/757.full.pdf>
- Anevclavis, S. and Bouros, D. (2010). Community acquired bacterial pneumonia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 11(3): 361-374.
- Arancibia, F., et al. (2014). Importance of Legionella pneumophila in the etiology of severe community-acquired pneumonia in Santiago, Chile. *Chest Journal*, 145(2): 290-296. Recuperado de: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1697018>
- Arancibia, F. y Díaz, O. (2005). Neumonía grave del adulto adquirida en la comunidad. *Revista Chilena de Infectología*, 22: 46-51. Recuperado de: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v22s1/art07.pdf>
- Barros, M., Cartagena, C. y Bavestrello, L. (2005). Prevención de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Revista Chilena de Infectología*, 22: 67-74. Recuperado de: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v22s1/art09.pdf>
- Bennett, J. E., Dolin, R. and Blaser, M. J. (2010). *Principles and practice of infectious diseases*. 7ma ed. Elsevier Health Sciences.
- Bess, S., et al. (2013). *Anuario Estadístico de Salud 2012*. La Habana: Oficina Nacional de Estadísticas e Información de la Dirección Nacional de Registros Médicos del Ministerio de Salud Pública de Cuba.
- British Thoracic Society Standards of Care. (2001). BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax*, 56(4): 1-64.

- Brock Harris, J., Edgerton, L. and Stafford, K. (2009). Which asthma patients should get the pneumococcal vaccine? *Journal of family practice*, 58(11): 611-612.
- Cabello, H., et al. (2002). Neumonía adquirida en la comunidad: comunicación de 8 casos de neumonía grave por *Legionella pneumophila* serogrupo 1 en Chile. *Revista médica de Chile*, 130(3): 309-313. Recuperado de: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872002000300010&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872002000300010&script=sci_arttext&tlng=en)
- Calbo, E. and Garau, J. (2010). Of mice and men: innate immunity in pneumococcal pneumonia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35(2): 107-113. Recuperado de: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0924857909004634.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0924857909004634.pdf?locale=es_ES)
- Carratala, J., Martín Herrero, J. E., Mykietiuik, A. and García Rey, C. (2006). Clinical experience in the management of community-acquired pneumonia: lessons from the use of fluoroquinolones. *Clinical Microbiology Infectious*, 12 (Suppl 3): 2-11.
- Committee, B. R. (1987). Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals. *Q Journal of Medicine*, 62: 195-220.
- Crapo, J., Glassroth, J., Karlinsky, J. and King, T. (2004). *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 17ma ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Cunha, B. (2000). Community-acquired pneumonias re-visited. *American Journal of Medicine*, 108: 436-437. Recuperado de: [http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(99\)00318-6/pdf](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(99)00318-6/pdf)
- Cunha, B. (2006). The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clinical Microbiology and Infection*, 12(s3): 12-24. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2006.01393.x/pdf>
- Cunha, B. (2010). *Pneumonia Essentials*. Jones & Bartlett, Sudbury MA.
- Cunha, B. A. Pneumonias in the compromised host. *Infectious Disease Clinics*, 15(2): 591-612. Recuperado de: [http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70161-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70161-6)
- Cunha, B. A. (2001). Community-acquired pneumonia: diagnostic and therapeutic approach. *Medical Clinics of North America*, 85(1): 43-77. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712505703047?showall%3Dtrue%26via%3Dihub>
- Cunha, B. A. (2002). Clinical relevance of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Seminars in Respiratory Infections*, 17(3): 204-214. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/12226800>
- Chiou, C. C. (2006). Does Penicillin Remain the Drug of Choice for Pneumococcal Pneumonia in View of Emerging in Vitro Resistance? *Clinical Infectious Diseases*, 42(2): 234-237.
- Douglas Campbell, G. (1994). Overview of community-acquired pneumonia. *Medicine Clinic of North America*, 78: 10-35.
- Eckburg, P. B., Schneider, J. J. and Renault, C. A. (2005). Avian influenza in humans: a practical review for clinicians. *Infections in Medicine*, 22(11): 535-542. Recuperado de: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=17286680>
- Ewig, S., et al. (2004). Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax*, 59(5): 421-427. Recuperado de: <http://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/59/5/421.full.pdf>
- File, T. M. (2003). Community-acquired pneumonia. *The Lancet*, 362(9400): 1991-2001. Recuperado de: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(03\)15021-0.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(03)15021-0.pdf)
- Fine, M. J., et al. (1996). Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Jama*, 275(2): 134-141. Recuperado de: <http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/393952>
- Gorbach, S., Bartlett, J. and Blacklow, N. (2004). *Infectious Diseases*. 3ra ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Halm, E. A., et al. (2000). Understanding physician adherence with a pneumonia practice guideline: effects of patient, system, and physician factors. *Archives of Internal Medicine*, 160(1): 98-104. Recuperado de: <http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/data/journals/intemed/11955/oi90035.pdf>
- Halm, E. A. and Teirstein, A. S. (2002). Management of community-acquired pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 347(25): 2039-2045. Recuperado de: <http://www.med.unc.edu/obgclerk/medselect/files/ManagementofCommunityAcquiredpneumoniaNEJM.pdf>
- Jokinen, C., et al. (2001). Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clinical Infectious Diseases*, 32(8): 1141-1154. Recuperado de: Kasper,

- D., et al. Enfermedades del aparato respiratorio. Neumonía. Neumonía de origen comunitario (CAP). En *Harrison Principios de Medicina Interna*. (8343-76). 16ta ed. México: Mc Graw-Hill.
- Kasper, D., et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17ma ed. New York: The McGraw Hill Companies.
- Kawai, N., Idematsu, H. and Iwaky, N. (2009). Comparisons of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir against influenza A/H1N1, A/H3N2, and B. *Clinical Infectious Diseases*, 48, 996-99.
- Leroy, O., et al. (1995). A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Medicine*, 21(1): 24-31.
- Lim, W., et al. (2003). Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*, 58(5): 377-382. Recuperado de: <http://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/58/5/377.full.pdf>
- Mandell, L. A., et al. (2007). Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical Infectious Diseases*, 44(Supplement\_2): 27-72. Recuperado de: [https://academic.oup.com/cid/article/44/Supplement\\_2/S27/372079/Infectious-Diseases-Society-of-America-American](https://academic.oup.com/cid/article/44/Supplement_2/S27/372079/Infectious-Diseases-Society-of-America-American)
- Moine, P., Vercken, J., Chevret, S., Chastang, C. and Gajdos, P. (1994). The French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. *Chest*, 105(5): 1487-1495.
- Mortensen, E. M., Kapoor, W. N., Chang, C.-C. H. and Fine, M. J. (2003). Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 37(12): 1617-1624.
- Navarrete, C., Wilson, S., Otth, R., Hoffman, H. y Zaror, C. (2003). Frecuencia de *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* en pacientes con distres respiratorio y serología negativa para hantavirus. *Revista Chilena de Infectología*, 20(1): 7-10. Recuperado de: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v20n1/art01.pdf>
- Niederman, M. S., et al. (2001). Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(7): 1730-1754. Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.163.7.at1010>
- Pachon, J., et al. (2009). Estudio y tratamiento de las neumonías de adquisición comunitaria en el adulto. *Medicine Clinic of Barcelona*, 13 (2): 363-73. Recuperado de: <http://appsww.elsevier.es/publicaciones/item/pdf?idApp=UINPBA00004N&pii=S002577530900551X&origen=zonadelectura&web=zonadelectura&urlApp=http://www.elsevier.es&estadoItem=S300&idiomaItem=es>
- Peterson, L. (2006). Penicillin for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter? *Clinical Infectious Diseases*, 42: 224-33.
- Piddock, L., et al. (2009). Antibiotics for community-acquired pneumonia. *Antimicrobiology Chemother*, 64(6): 1123-5.
- Rello, J., et al. (2003). Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest*, 123(1): 174-180.
- Renaud, B., et al. (2012). Proadrenomedullin improves Risk of Early Admission to ICU score for predicting early severe community-acquired pneumonia. *Chest*, 142(6): 1447-1454. Recuperado de: <http://journalpublications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1216124>
- Restrepo, M. I., Mortensen, E. M. and Anzueto, A. (2010). Common medications that increase the risk for developing community-acquired pneumonia. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 23(2): 145-151. Recuperado de: [http://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Abstract/2010/0400/Common\\_medications\\_that\\_increase\\_the\\_risk\\_for.9.aspx](http://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Abstract/2010/0400/Common_medications_that_increase_the_risk_for.9.aspx)
- Ruiz, M., et al. (1999). Severe community-acquired pneumonia: risk factors and follow-up epidemiology. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160(3): 923-929. Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.160.3.9901107>
- Serisier, D. J., Williams, S. and Bowler, S. D. (2013). Australasian respiratory and emergency physicians do not use the pneumonia severity index in community-acquired pneumonia. *Respirology*, 18(2): 291-296. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1843.2012.02275.x/pdf>

- Summah, H. and Qu, J.-M. (2009). Biomarkers: a definite plus in pneumonia. *Mediators of Inflammation*, 2009. Recuperado de: <http://downloads.hindawi.com/journals/mi/2009/675753.pdf>
- Tleyjeh, I. M., et al. (2009). Statins for the prevention and treatment of infections: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 169(18): 1658-1667. Recuperado de: [http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/data/journals/intemed/20255/ira90002\\_1658\\_1667.pdf](http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/data/journals/intemed/20255/ira90002_1658_1667.pdf)
- Torres, A., et al. (1991). Severe community-acquired pneumonia. *American Journal of Respiratory Diseases*, 144: 312-318. Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm/144.2.312>
- Viasus, D., Garcia-Vidal, C., Gudiol, F. and Carratala, J. (2010). Statins for community-acquired pneumonia: current state of the science. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 29(2): 143-152. Recuperado de: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10096-009-0835-0.pdf>
- Vidal, V. N., Alarcón, A. A., Trujillo, P. T., Cantergiani, A. C. y Vargas, E. C. (2011). Factores asociados a mortalidad en neumonía grave adquirida en la comunidad, periodo 2005-2010. *Revista Chilena de Medicina Intensiva*, 26(4): 209-214. Recuperado de: [https://www.medicina-intensiva.cl/revistaweb/revistas/2003/18-2-2003/full\(2\).pdf](https://www.medicina-intensiva.cl/revistaweb/revistas/2003/18-2-2003/full(2).pdf)
- Wilson, B. Z., Anzueto, A., Restrepo, M. I., Pugh, M. J. V. and Mortensen, E. M. (2012). Comparison of two guideline-concordant antimicrobial combinations in elderly patients hospitalized with severe community-acquired pneumonia. *Critical Care Medicine*, 40(8): 2310. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4066649/pdf/nihms-587736.pdf>
- Wunderink, R. G., et al. (2011). Recombinant tissue factor pathway inhibitor in severe community-acquired pneumonia: a randomized trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(11): 1561-1568. Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201007-1167OC>
- Zemanick, E. T., et al. (2010). Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: opportunities and challenges to therapy. *Journal of Cystic Fibrosis*, 9(1): 1-16. Recuperado de: [http://ac.els-cdn.com/S1569199309001258/1-s2.0-S1569199309001258-main.pdf?\\_tid=cc1bffe4-6314-11e7-bada-](http://ac.els-cdn.com/S1569199309001258/1-s2.0-S1569199309001258-main.pdf?_tid=cc1bffe4-6314-11e7-bada-)

## NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN

*Dr. Mario Antonio Domínguez Perera y Dr. Alexis Álvarez Plasencia*

La neumonía asociada a la ventilación (NAV) es la segunda causa de infección adquirida en el hospital y la primera en las unidades de cuidados intensivos. Está asociada a una mortalidad elevada y es la primera causa de muerte entre todas las infecciones intrahospitalarias; eleva considerablemente la estancia y los costos hospitalarios. Su incidencia se sitúa en 5 casos por 1000 hospitalizados en menores de 35 años, y más de 15 casos por 1000 hospitalizados en mayores de 65 años. Esta incidencia varía desde 1,2 hasta 8,5 por 1 000 días-ventilador; al mismo tiempo su mortalidad aumenta de manera significativa entre el 20 y el 50 %. En el año 2012 la Red Nacional para la Seguridad en la Atención Sanitaria de los EE.UU. (NHSN, siglas en inglés) notificó más de 3957 neumonías asociadas a la ventilación con una incidencia que varió de acuerdo con el tipo de unidad hospitalaria entre 0,0 y 4,4 por 1000 días-ventilador.

La Encuesta Cubana de Ventilación realizada en junio del 2005 mostró el 30 % de incidencia de neumonía asociada a la ventilación. Se ha planteado que estas variaciones en los índices de morbilidad y mortalidad obedecen a varios factores como son: enfermedad que motivó el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, presencia de microorganismos multirresistentes, edad del paciente y otros que se analizarán más adelante. También se ha insistido mucho en los criterios diagnósticos utilizados como causa de esta disparidad de cifras:

- A criterios diagnósticos estrechos: baja incidencia.
- A criterios diagnósticos amplios: elevada incidencia.

Esto último expresa la falta de uniformidad que ha existido en el dictamen de la neumonía adquirida en el hospital, sobre todo en lo relacionado con la neumonía asociada a la ventilación mecánica, término introducido en la literatura médica en 1978 y que ha sido centro de la atención de múltiples investigadores durante años.

### Definiciones necesarias

En los años recientes la Red Nacional para la Seguridad en la Atención Sanitaria y el Centro para el Control de las Enfermedades de Atlanta han establecido protocolos de vigilancia para identificar las infecciones asociadas a los cuidados sanitarios, y han definido los términos de eventos asociados al ventilador, condiciones asociadas al ventilador, complicaciones asociadas al ventilador relacionadas con infección y neumonía asociada al ventilador (posible y probable).

Estas definiciones son aplicables hasta el momento solo con fines de vigilancia y para unificar criterios a la hora de confeccionar los informes epidemiológicos. La definición de neumonía asociada al ventilador comúnmente usada en las unidades de cuidados intensivos, donde se

combinan elementos clínicos, radiográficos y de laboratorio (véase más adelante), es aún útil y debe usarse para definir la conducta ante un paciente ventilado con sospecha de neumonía asociada al ventilador; además, las guías del año 2015 de la American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) continúan siendo la herramienta más empleada hoy día, y definen los tipos de neumonías siguientes:

- Neumonía adquirida en el hospital o nosocomial: la que ocurre 48 h o más después del ingreso hospitalario y no parece estar incubándose al momento del ingreso.
- Neumonía asociada al ventilador: un tipo de neumonía nosocomial que se manifiesta entre 48 y 72 h después de la intubación endotraqueal.
- Neumonía asociada a los cuidados de la salud: neumonía que ocurre en pacientes no hospitalizados, pero con contacto frecuente en centros de salud, lo que se define por uno o más de los criterios siguientes:
  - Terapia intravenosa, cuidados de una herida o quimioterapia intravenosa durante los 30 días previos.
  - Residencia en un hogar de ancianos u otro centro para cuidados crónicos.
  - Ingreso durante 2 días o más en un hospital de casos agudos en los 90 días previos.
  - Atención en un centro de hemodiálisis.

Esta última categoría se añadió para identificar pacientes con riesgo incrementado de agentes patógenos multirresistentes, aunque hoy algunos la consideran como una sobregeneralización al considerar a todos estos pacientes con alto riesgo de contraer agentes patógenos multirresistentes. La definición de neumonía asociada a los cuidados de la salud es reevaluada en la actualidad.

## Categorización de la neumonía adquirida en terapia intensiva

En 1986 fue introducido el concepto de neumonía de comienzo precoz y neumonía de comienzo tardío en los pacientes gravemente enfermos para señalar la importancia del tiempo transcurrido entre el ingreso y la ocurrencia de la neumonía. Aunque ambas ocurren con una frecuencia similar entre los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos y parecen tener una morbilidad similar, existen entre ellas diferencias significativas en cuanto a su epidemiología, patogénesis, así como en lo relacionado con la prevención y el tratamiento.

La neumonía de comienzo precoz ocurre en los primeros 3-4 días que siguen a la admisión o a la intubación del paciente y se debe a la macroaspiración del contenido orofaríngeo antes o durante la intubación endotraqueal. Posee especial frecuencia en los pacientes con trauma. Los microorganismos responsables de este tipo de neumonía son típicamente organismos adquiridos en la comunidad con patrones de susceptibilidad antibiótica predecibles, como: estafilococo dorado meticillin sensible, *Neumococo* y *Haemophilus influenzae*. También puede deberse a enterobacterias sensibles.

Muchas de estas neumonías de comienzo precoz no son verdaderamente adquiridas en el hospital y mucho menos en la unidad de cuidados intensivos, pues la incubación ocurre durante el ingreso como consecuencia de la aspiración que sigue al trauma u otra enfermedad aguda. No obstante, en el 2005 la American Thoracic Society and the Infectious Disease Society of America recomendó que independiente del tiempo de aparición de la neumonía, a la hora de escoger el tratamiento antibiótico debe evaluarse la posibilidad de la existencia de patógenos multirresistentes, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermos pro-

venientes de hogares de ancianos, pacientes con ingresos hospitalarios en los últimos tres meses, inmunosuprimidos, etc.

Las neumonías de comienzo tardío son las verdaderas nosocomiales o adquiridas en la unidad de cuidados intensivos, casi siempre se señalan como asociadas al ventilador, un término criticado, pues realmente se involucra a este equipo que no tiene responsabilidad en la mayor parte de los casos, ya que sería mejor nombrarlas como neumonías asociadas a la intubación endotraqueal, lo cual reflejaría mejor su patogénesis. Esta neumonía aparece 4 días después del ingreso, y los organismos causales son los típicos que se adquieren en el hospital con patrones de susceptibilidad menos predecibles que las neumonías de comienzo precoz, según la ecología local y la administración previa de antibióticos, si es que la hubo.

Los factores con mayor riesgo de aparición de neumonía de comienzo tardío son la intubación prolongada y la administración previa de antibióticos. Se estima que la incidencia de neumonía asociada a la ventilación aumenta del 1 al 3 % por cada día de ventilación mecánica, de ahí la necesidad de evitar demoras innecesarias en la extubación. Igual ocurre en aquellos casos cuya insuficiencia respiratoria puede beneficiarse con ventilación no invasiva (edema pulmonar cardiogénico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), debe preferirse este tipo de ventilación a la ventilación invasiva. Con ambas medidas se contribuye a disminuir la incidencia de neumonía asociada a la ventilación.

## Etiología

A diferencia de las neumonías adquiridas en la comunidad, las adquiridas en el hospital son causadas con mayor frecuencia por bacilos entéricos gramnegativos aerobios, fundamentalmente *Peudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp* y *Klebsiella pneumoniae*. Otro patógeno importante que le sigue en orden de frecuencia a los gramnegativos es *Staphylococcus aureus*, tanto el meticillin sensible como el meticillin resistente (MRSA, siglas en inglés).

Los gérmenes infectantes no difieren mucho entre neumonía adquirida en el hospital o nosocomial, neumonía asociada a la ventilación y neumonía asociada a los cuidados de la salud, aunque la incidencia de patógenos específicos puede depender de la población estudiada, factores del huésped y la flora hospitalaria; parece ser que los bacilos entéricos gramnegativos aerobios como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *S. maltophilia* son menos probables en la neumonía que adquiere en el hospital el paciente no ventilado. Un estudio observacional, multicéntrico y prospectivo realizado con pacientes sospechosos de neumonía asociada a la ventilación en 398 unidades de cuidados intensivos, demostró similar distribución entre el estafilococo meticillin resistente (14,8 %), *P. aeruginosa* (14,3 %) y otras especies de estafilococos (8,8 %).

Durante los últimos años se ha reportado un aumento de neumonía asociada a la ventilación por *Acinetobacter spp*, así como neumonía por Enterococo como efecto secundario de la antibioprolaxis con cefalosporinas de tercera generación. La contaminación del agua hospitalaria puede dar lugar a brotes de este tipo de neumonía debido a especies de *Legionella*. Los gérmenes anaerobios son poco frecuentes, por lo que se ha sugerido que la cobertura antibiótica para anaerobios en el tratamiento de la neumonía asociada a la ventilación es innecesaria.

Otros microorganismos menos usuales pero frecuentes en pacientes con alteraciones en su sistema de defensa (sida, neoplasias malignas, neutropénicos, etc.) son los hongos, Citomegalovirus, *Pneumocystis carinii*, Neumococo, micobacterias, *Nocardia* y bacterias anaerobias. Existen autores que reportan a *H. influenzae* como causa frecuente de neumonía nosocomial de comienzo precoz. La neumonía polimicrobiana rara vez supera el 25 % de los casos. Siempre se



debe tener en cuenta que los gérmenes responsables de la neumonía asociada a la ventilación varían de acuerdo con la duración de la ventilación mecánica, patrones locales de distribución, la existencia o no de tratamiento antibiótico previo, enfermedades asociadas en el paciente y a la estadía hospitalaria.

La presencia de patógenos multirresistentes (MDR, siglas en inglés) como agentes causales de neumonía asociada a la ventilación se ha incrementado, especialmente en pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos, su frecuencia varía entre hospitales, unidades hospitalarias específicas y el tipo de pacientes, incluso aquellos con reciente exposición a los antibióticos. Para adquirir una infección por gérmenes multirresistentes se consideran los factores de riesgo siguientes:

- Tratamiento antibiótico durante los 90 días previos a la admisión.
- Más de 5 días de estadía hospitalaria.
- Alta frecuencia de resistencia antibiótica en la comunidad o en una unidad hospitalaria específica.
- Enfermos inmunodeprimidos.
- *Shock séptico*.

En relación con nuestro medio, el proyecto DINUCIs (Proyecto Disminución de la Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos), diseñado para identificar en unidades de cuidados intensivos cubanas la incidencia de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios según factores de riesgos, gérmenes causales, gravedad al ingreso, estadía y su impacto en la mortalidad, reportó que de 619 pacientes ingresados durante el 2017 entre el 4 de septiembre y el 30 de noviembre en siete unidades de cuidados intensivos de adultos, 49 adquirieron neumonía asociada a la ventilación mecánica (41,9 %) con mortalidad del 48,98 %. Los gérmenes aislados con mayor frecuencia fueron: *Enterobacter spp*, *Acinetobacter spp*, *Estafilocococo dorado meticillin* resistente y *Pseudomona aeruginosa* en este orden.

En el servicio de terapia intensiva del Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro de Santa Clara, Cuba, fueron ingresados 2715 pacientes durante los años 2011-2015, de ellos ventilados el 45 %, con un índice de infección nosocomial global del 14,0 % y de infección respiratoria el 12,1 % (Véase tabla 128.1), que fue la infección nosocomial más frecuente en la unidad de cuidados intensivos (81,3 %), con amplia ventaja sobre las demás localizaciones. En el último trienio (2016 al 2018) se ventiló el 51,5 % del total de ingresos, con un índice de infección nosocomial del 16,1 % y, en relación con los fallecidos, el 30,9 % de los pacientes ventilados.

Los gérmenes más frecuentes registrados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro, en el mismo periodo antes referido, se muestran en la tabla 128.2.

**Tabla 128.1.** Ingresos, infecciones nosocomiales y respiratorias durante 5 años\*

Años	Ingresos	Infección nosocomial (casos)	Índice de infección (%)	Infecciones respiratorias (casos)	Índice de infección respiratoria (%)
2011	556	79	14,1	62	11,9
2012	582	104	18,4	77	13,2
2013	521	64	12,3	58	10,8
2014	542	69	12,7	59	11,5
2015	514	92	17,9	76	14,8
Total	2 715	408	14,0	532	12,1

\*: UTI del Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro.

**Tabla 128.2.** Gérmenes más aislados en las muestras de cultivos generales y respiratorios en la unidad de cuidados intensivos\*

Germen	Muestras positivas	No. de muestras respiratorias positivas	Muestras respiratorias positivas (%)	Relación INR/IN
Gérmenes no fermentadores				
<i>Acinetobacter</i>	509	316	62,1	1:1,1
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	294	228	77,5	1:1,7
Grampositivos				
<i>Estafilococo aureus</i>	239	150	62,7	1:1,06
Gramnegativos				
<i>Klebsiella spp</i>	167	123	73,6	1:1,8
<i>E. coli</i>	127	62	48,8	1:0,9

\*: Periodo entre 2011 y 2018.

## Patogenia

El pulmón posee un complejo mecanismo de defensa (véase tabla 127.3) para preservar sus funciones, sin embargo, son múltiples los procesos que pueden alterar este sistema e incrementar la susceptibilidad del huésped a la infección. Adquirir la infección depende de la cantidad y virulencia del organismo patógeno, del medio que rodea al individuo y del estado de las defensas del huésped.

**Tabla 128.3.** Sistema pulmonar de defensa

Vía aérea superior	Vía aérea inferior
Filtrado nasofaríngeo	Reflejo de la tos y cierre de la glotis
Temperatura y humedad del aire inspirado.	Aclaramiento mucociliar
Adherencia de la mucosa	Surfactante
Interferencia bacteriana	Factores humorales
Saliva	Factores celulares
Secreción de IgA	

Es común que la infección respiratoria nosocomial surge cuando un individuo inspira, en el árbol traqueobronquial, un inóculo adecuado de microorganismos en un momento en que han disminuido sus defensas pulmonares. La fuente de los gérmenes invasores puede ser endógena (portador nasal, sinusitis, enfermedad periodontal, orofaringe, tráquea, jugo gástrico) o exógena (personal de la salud, circuito del ventilador, nebulizadores, tubo endotraqueal con la biomembrana).

Los mecanismos potenciales para el desarrollo de neumonía son:

- Aspiración.
- Inhalación.
- Inoculación.
- Diseminación directa de un foco contiguo.
- Diseminación hematógena.

## Aspiración

La neumonía nosocomial resulta fundamentalmente de la colonización de la orofaringe y de pequeñas aspiraciones repetidas subsecuentes de las secreciones orofaríngeas. También la

contaminación de la orofaringe puede ser retrógrada proveniente del tracto gastrointestinal. Aproximadamente el 45 % de las personas sanas aspiran durante el sueño; la colonización de la orofaringe por bacilos gramnegativos ocurre solo en el 2 % de la población sana, sin embargo, una enfermedad aguda o una cirugía puede incrementarla hasta el 50 %. Los pacientes hospitalizados casi siempre se colonizan con gérmenes provenientes del medio hospitalario y tanto como el 75 % de los individuos graves serán colonizados en las primeras 48 h.

Se ha planteado que el 90 % de los pacientes que desarrollan neumonía nosocomial en este tipo de unidades tienen una colonización en la orofaringe, previa debido al mismo germen responsable de la sepsis respiratoria baja posterior. La adherencia de las bacterias gramnegativas a las células epiteliales de la mucosa orofaríngea desempeña un papel importante en la patogénesis de la colonización de la orofaringe. La disminución de la fibronectina parece que tiene un papel significativo en esto, pues se ha planteado que los gérmenes grampositivos se unen bien a las células ricas en fibronectina, mientras que los bacilos gramnegativos lo hacen solo a las células con deficiencia de esta glucoproteína; además, en pacientes colonizados por gérmenes gramnegativos se ha podido determinar que la concentración de fibronectina en estas células está disminuida. Esta depleción de fibronectina se ha relacionado con un incremento de los niveles de proteasas en la saliva en grupos de enfermos de alto riesgo.

Un tratamiento antibiótico previo puede romper el mecanismo de interferencia bacteriana con el consiguiente crecimiento de una flora patógena y posible ulterior desarrollo de infección respiratoria baja.

Una vez colonizadas las vías aéreas superiores, el siguiente paso para el desarrollo de neumonía sería la microaspiración de secreciones orales; esta puede ocurrir en todas las personas, especialmente durante el sueño, como ya se citó antes, pero existen diversas condiciones que la favorecen como la disminución del reflejo glótico en el coma, la sobredosis de fármacos, el alcohol, la anestesia, las sondas nasogástricas o intubación endotraqueal (aunque casi siempre considerado como parcialmente protector el tubo endotraqueal, permite la aspiración de material proveniente de la orofaringe o de bacterias de origen gastrointestinal).

En los pacientes que desarrollan neumonía asociada a la ventilación, las barreras naturales del huésped (glotis, laringe, epitelio ciliar y *mucus*) están comprometidas por la intubación endotraqueal. El cúmulo de secreciones subglóticas, con el consecuente escape de bacterias alrededor del *cuff* del tubo endotraqueal, está reconocido como vía primaria de entrada de bacterias al tracto respiratorio inferior. Existen otras condicionales que favorecen la entrada y proliferación de microorganismos en el tracto respiratorio inferior, p. ej., el deterioro de la función mucociliar como causa del tabaco, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el tubo endotraqueal, la traqueostomía, la hipercapnea e infecciones agudas de las vías respiratorias altas, o también la disminución de la defensa pulmonar por macrófagos que ocurre durante el tratamiento con esteroides o inmunosupresores en pacientes con edad avanzada, en la acidosis o en la lesión térmica. Por último, y como ya se ha señalado antes, existen enfermedades (Hodgkin, leucemias, sida, agranulocitosis, etc.) que tienen afectados los sistemas de defensas pulmonares celulares y humorales y, por tanto, son incapaces de eliminar o destruir los microorganismos aspirados o inhalados, con la predisposición hacia determinados tipos de infecciones pulmonares, p. ej., neumonía por neumococo en pacientes con déficit del complemento o neumonía por *P. carinii* o Citomegalovirus en pacientes con sida.

## Inhalación e inoculación

Estos mecanismos patogénicos ocurren sobre todo cuando existe colonización de los equipos de terapia respiratoria como mangueras de ventiladores, nebulizadores, sondas de aspirar, cánulas de traqueostomía, tubos endotraqueales, broncoscopia, etc., y concomitan con situaciones donde los mecanismos de defensa pulmonares están dañados.

# Diseminación directa de un foco contiguo y diseminación hematógena

La neumonía nosocomial causada por estos mecanismos es infrecuente, aunque en la neumonía por *E. coli* y algunas por estafilococo dorado, estas vías adquieren determinada relevancia.

En la figura 128.1 se resumen los mecanismos patogénicos más importantes en la neumonía nosocomial.

## Diagnóstico

Como ya se ha comentado este aspecto hoy día es motivo de algunas controversias, pero no existen dudas que para los que diariamente atienden pacientes graves, sobre todo aquellos que reciben ventilación artificial, el diagnóstico clínico de neumonía nosocomial casi siempre se hace difícil.

En general se ha aceptado que un paciente ventilado durante más de 48 h, con fiebre, leucocitosis en sangre periférica, cultivo positivo del aspirado traqueal con muchos leucocitos y bacterias en la tinción de Gram (25 o más polimorfonucleares por campo y menos de 10 células epiteliales por campo para considerar útil el esputo), así como un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax o su empeoramiento, tiene alta probabilidad de haber adquirido una neumonía.

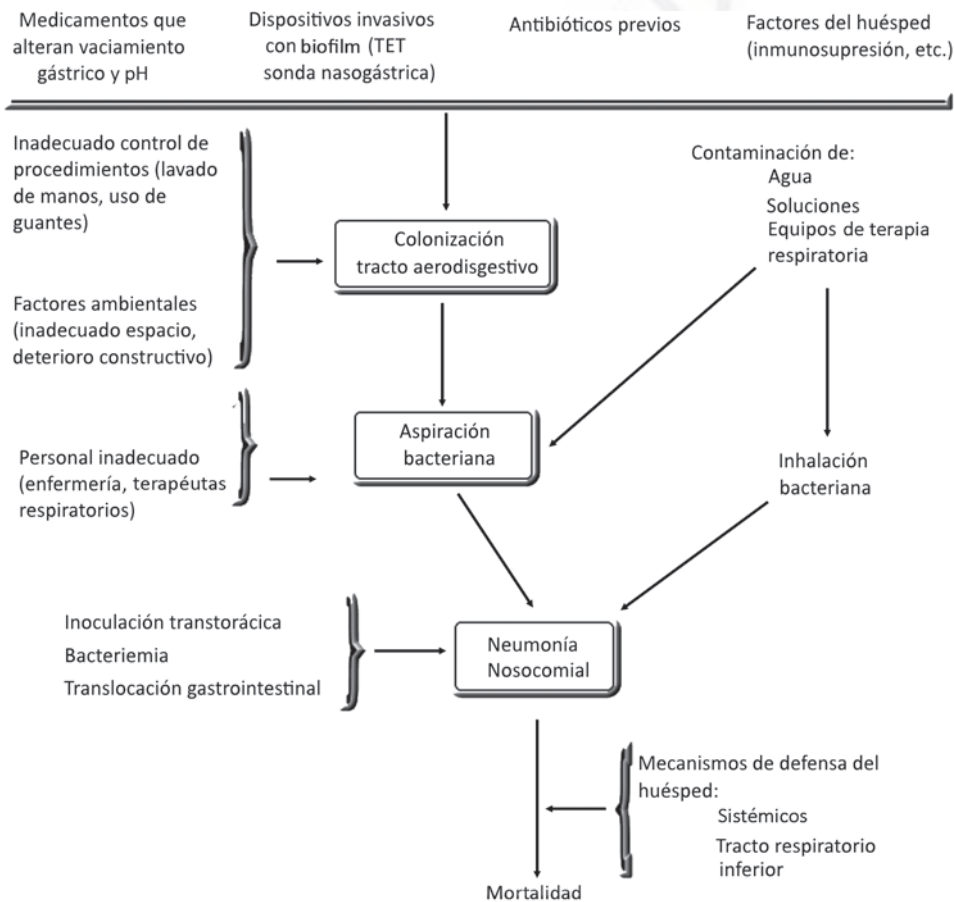


Fig. 128.1. Patogenia de la neumonía nosocomial.

Con estos criterios la sensibilidad es razonable pero la especificidad no es buena, teniendo en cuenta que existen causas no infecciosas que pueden dar esos signos, por lo que se calcula el 30 % de falsos positivos y falsos negativos. No obstante, en un paciente no ventilado el margen de error es menor y el diagnóstico de neumonía nosocomial no trae muchos problemas; esto se torna engorroso en el caso de paciente ventilado sobre todo con anomalías pulmonares pre-existentes. Se plantea que el 50 % de los casos diagnosticados de forma clínica, como neumonía asociada a la ventilación, no tienen la enfermedad y que un tercio de esta neumonía no es diagnosticada, o sea, existe pobre correlación entre el diagnóstico de neumonía basado en criterios clínicos y la verdadera neumonía asociada a la ventilación.

*Radiografía de tórax.* Si se sospecha neumonía asociada a la ventilación debe indicarse radiografía de tórax para hallar infiltrado pulmonar (nuevo o empeoramiento del anterior), pero se tiene presente que un infiltrado pulmonar en un rayo X de tórax puede obedecer a causas no infecciosas como: síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), contusión pulmonar, edema pulmonar (cardiogénico o no), hemorragia pulmonar, neumonía intersticial aguda, neumonía por hipersensibilidad, neumonitis por drogas o durante la evolución de enfermedades autoinmunes, neoplasias, hemosiderosis, etc., y también es cierto que en el enfermo ventilado con lesión pulmonar previa, se debe demostrar si existen signos o no de neumonía mediante radiografía portátil, constituye una tarea difícil. Solo con la presencia de un broncograma aéreo se le ha atribuido determinado valor diagnóstico (predice el 64 % de las neumonías asociadas a la ventilación); por tanto, se puede decir que una radiografía de tórax normal excluye una neumonía asociada a la ventilación, pero una radiografía anormal sola no es diagnóstica de esta neumonía.

En una revisión sistemática realizada por Klompas, se sugiere que la combinación de hallazgos radiográficos al menos con dos criterios clínicos (fiebre, leucocitosis, secreciones respiratorias purulentas) incrementa la probabilidad de neumonía asociada a la ventilación, mientras que la ausencia de un nuevo infiltrado disminuye la probabilidad de esta. La radiografía de tórax también es útil para determinar la gravedad de la neumonía (lobar, multilobar, bilateral) y diagnosticar complicaciones, como un derrame pleural o la aparición de cavidades.

*Escala clínica de infección pulmonar.* Con la finalidad de lograr un diagnóstico más objetivo de la neumonía asociada a la ventilación, Pugin y colaboradores desarrollaron esta escala (Véase tabla 128.4), considerando una puntuación mayor que 6 puntos como una alta probabilidad de neumonía asociada a la ventilación; sin embargo, se le ha atribuido baja exactitud diagnóstica. Un metaanálisis de 13 estudios reportó sensibilidad y especificidad del 65 al 64 %, respectivamente de la escala clínica de infección pulmonar en el diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación:

- Este *score* se calcula de forma basal cuando se sospecha neumonía asociada a ventilación mecánica y tres días después, añadiendo los puntos de acuerdo con las variables expuestas.
- Los cinco primeros criterios se emplean para el cálculo de la escala clínica de infección pulmonar el día 1 y todos los criterios (7) para su cálculo el día 3.
- Un *score* mayor que 6 al ingreso o al tercer día sugiere neumonía.

*Marcadores biológicos.* En los pacientes con sospecha de neumonía asociada a la ventilación se desconoce si la procalcitonina sérica es una guía segura para decidir cuándo iniciar tratamiento antibiótico, por lo que se recomienda no usarla con ese propósito. No obstante, se considera que la procalcitonina puede ser útil en dos situaciones: primero, para decidir cuándo discontinuar el tratamiento antibiótico, y segundo, como marcador pronóstico ya que incrementos en la procalcitonina sérica han sido asociados con el *shock* séptico y mayor mortalidad. La proteína C reactiva y la evaluación de los niveles de sTREM-1 (*soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1*),

inicialmente se consideraron marcadores promisorios en el diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación, sin embargo, estudios más recientes sugieren su poco valor diagnóstico.

**Microbiología.** Con el diagnóstico microbiológico también existen dificultades y áreas de confusión, incluso en una revisión de la literatura médica que ha abordado el tema en los últimos 40 años, Rea-Neto y colaboradores concluyen que los datos microbiológicos no aumentan la exactitud del diagnóstico cuando se comparan con el diagnóstico clínico.

Toda muestra tomada del tracto respiratorio inferior, debe ser enviada al laboratorio de microbiología para cultivo. La decisión de que el cultivo sea por métodos cuantitativos, semicuantitativos o cualitativos depende de su disponibilidad a nivel institucional y de la experiencia del médico actuante. El cultivo cualitativo de un aspirado traqueal tiene alta sensibilidad, pero poca especificidad ya que no distinguen entre colonización y neumonía, pues la contaminación orofaríngea de esas secreciones casi siempre ocurre. Brun-Buisson y colaboradores demostraron que técnicas semicuantitativas de cultivo mejoran la especificidad del aspirado traqueal, pero disminuye su sensibilidad.

Se ha insistido en el valor del primer esputo después de la intubación; la detección de fibras de elastina en el aspirado traqueal puede aumentar la especificidad en el diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación, ya que indica necrosis pulmonar, pero existe neumonía asociada a la ventilación por gérmenes que no producen necrosis y hay causas no infecciosas que originan necrosis pulmonar como el síndrome de distrés respiratorio agudo. Las técnicas semicuantitativas en otros cultivos (líquido pleural, sangre) tienen poco valor en el diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación, y aunque su especificidad puede ser alta, su sensibilidad es baja; no obstante, un hemocultivo positivo en un paciente con neumonía nosocomial, además de ser diagnóstico, puede ser también signo de mal pronóstico.

**Tabla 128.4.** Escala clínica de infección pulmonar

<i>Temperatura</i>	<i>Radiografía de tórax</i>
≥36,5 y ≤38,4=0	Ningún infiltrado=0
≥38,5 y ≤38,9=1	Difuso/infiltrado en parches=1
<36,5 y ≥39=2	Localizado=2
<i>Recuento de glóbulos blancos</i>	<i>Oxigenación</i>
≥4 000 y ≤11 000 = 0	>240 o SDRA=0
<4 000 o >11 000 = 1	≤240 sin SDRA=2
Formas en banda ≥50 %=adicionar 1	<i>Progresión de los infiltrados pulmonares</i>
<i>Secreciones traqueales</i>	No progresión radiográfica=0
Ausencia de secreciones=0	Progresión radiográfica (sin SDRA o ICC) = 2
Secreciones presentes no purulentas=1	<i>Cultivo del aspirado traqueal</i>
Secreciones purulentas=2	<10 000 bacterias o no crecimiento=0
	>10 000 bacterias=1
	Tinción grampositiva y cultivos positivos=2

Leyenda: SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva.

Fuente: Pugin, J., *et al.* (1991). Diagnosis of ventilator associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *American Review of Respiratory Disease*, 143: 1121-9.

Aunque las técnicas cuantitativas no han demostrado tener mejores resultados que las técnicas semicuantitativas, parecen ser superiores en brindar un mejor y juicioso uso de los antibióticos, al mismo tiempo que permiten un tratamiento de-escalonado más rápido.

Los métodos inmunológicos de diagnóstico (ELISA, inmunofluorescencia y anticuerpos monoclonales) son costosos y tienen muchos falsos positivos. Los tests de diagnóstico molecular se han desarrollado rápidamente y aunque tienen algunas limitaciones en cuanto a su especificidad poseen la ventaja de dar un diagnóstico rápido y determinar el patrón de resistencia de los patógenos aislados.

Independiente del aspirado traqueal, existen otras técnicas con el objetivo de obtener muestras menos contaminadas del tracto respiratorio inferior como: aspirado transtraqueal, aspiración transtorácica, toracoscopia con biopsia pulmonar y broncoscopia con fibra óptica:

- Aspirado transtraqueal: tiene alta sensibilidad y baja especificidad. Con esta técnica existen riesgos en pacientes no intubados. Puede ocurrir sangrado, tos violenta y enfisema cervical y mediastínico. Para su realización el paciente debe cooperar, tener más de 100 000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y PaO<sub>2</sub> mayor que 60 mmHg.
- Aspiración transtorácica: tiene baja sensibilidad; en el paciente ventilado existe riesgo de neumotórax a tensión y de hemoptisis. Se ha utilizado en el diagnóstico de infiltrados pulmonares en enfermos inmunocomprometidos. Contraindicaciones: enfisema buloso, necesidad de asistencia ventilatoria, diátesis hemorrágica, inadecuada reserva pulmonar para tolerar un neumotórax.
- Toracoscopia con biopsia pulmonar: poco utilizada pero útil en pacientes inmunocomprometidos para diferenciar infiltrados difusos y localizados.
- Broncoscopia con fibra óptica: método útil y relativamente inocuo para obtener secreciones de las vías aéreas inferiores, de elección en el paciente ventilado.

Existen dos técnicas principales: el cepillado con obtención de muestra protegida y el lavado broncoalveolar. Ambos métodos son costosos y requieren experiencia. Tienen mayor sensibilidad y especificidad que los métodos citados antes, no obstante, con estas técnicas también existe el peligro de contaminación al pasar el broncoscopio a través de la orofaringe o del tubo endotraqueal. Recientemente se ha desarrollado el lavado broncoalveolar protegido, el cual parece aumentar la sensibilidad y especificidad de la broncoscopia en el diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación, p. ej., existen estudios que reportan una sensibilidad entre el 97 y el 100 %, así como una especificidad entre el 82,2 y el 92 % para esta nueva técnica.

No es objetivo de este capítulo particularizar sobre la broncoscopia como técnica diagnóstica, pero sí se cree importante citar algunos aspectos controversiales que actualmente se discuten acerca de su utilidad diagnóstica.

Casi es de común acuerdo que cultivos cuantitativos de una muestra obtenida mediante cepillado con 10<sup>3</sup> ufc/mL o más, o 10<sup>4</sup> ufc/mL o más en el caso del lavado broncoalveolar son sensibles y específicas de neumonía asociada al ventilador, así como un recuento superior al 5 % de organismos intracelulares en el líquido del lavado broncoalveolar, además, se sabe que la positividad de los cultivos en ambas técnicas puede ser superior al 88 % (84,2 % en un estudio realizado en nuestro servicio) y que el lavado broncoalveolar es una herramienta de gran valor en el huésped inmunocomprometido. A pesar de todo, el hecho de que el tratamiento antibiótico previo afecta la positividad de los cultivos realizados, que existen estudios que han mostrado que los gérmenes aislados mediante el aspirado traqueal son los mismos que los obtenidos mediante el cepillado con muestra protegida y que no se ha demostrado su impacto sobre la mortalidad, además de los costos de esta técnica, hace que tanto el uso rutinario de

este medio diagnóstico como su valor en la confirmación de la neumonía asociada al ventilador, sigan siendo controversiales.

Como una alternativa menos costosa y menos laboriosa a la broncoscopia con fibra óptica, se ha utilizado la recogida de muestras a ciegas con un catéter telescópico protegido (minilavado broncoalveolar), el cual ha mostrado ser una alternativa práctica al lavado broncoalveolar, con alta especificidad (90-100 %), pero con una sensibilidad subóptima (77 %). Un estudio clínico multicéntrico, controlado y randomizado fue llevado a cabo por Heyland y colaboradores en 740 pacientes de 28 unidades de cuidados intensivos, comparando un método invasivo (cultivo cuantitativo de la muestra obtenida por lavado broncoalveolar) con un método no invasivo (cultivo no cuantitativo del aspirado traqueal). Este estudio reveló que ambos métodos se asociaron a similares resultados en cuanto a su impacto sobre el estado al egreso y al uso general de antibióticos.

Un metaanálisis previo realizado por Shorr y colaboradores también había revelado que, las estrategias invasivas en el diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación no modificaban la mortalidad. Este hecho fue confirmado por un metaanálisis de 1367 pacientes que no encontró diferencia en la mortalidad entre ambos grupos. De forma general la evidencia indica que la toma de muestras por broncoscopia no mejora la mortalidad, la estadía en terapia intensiva ni la duración de la ventilación mecánica. Sin embargo, también es cierto que las muestras tomadas mediante broncoscopia son menos contaminadas, por lo que permite estrechar el marco del régimen antimicrobiano a la vez que facilita que el tratamiento de-escalonado se instaure más rápido.

Elegir el método diagnóstico de elección depende en última instancia de las características de cada caso en particular, así como la pericia del que realiza el procedimiento y la disponibilidad de medios. Sea una técnica u otra, siempre se debe obtener una muestra respiratoria, por lo general se recomienda, al menos desde el inicio, tomar una muestra de modo no invasivo (aspirado traqueal). La mayor dificultad con la neumonía asociada al ventilador es que el único *test* diagnóstico ampliamente aceptado es la demostración histológica de la neumonía, sin embargo, aún este criterio está sujeto a muchos problemas de interpretación en cuanto a la ventilación mecánica prolongada se refiere.

Como ya se comentó al comienzo de este capítulo la Red Nacional para la Seguridad en la Atención Sanitaria de los EE.UU. y el Centro para el control de las Enfermedades de Atlanta han establecido protocolos de vigilancia para identificar las infecciones asociadas a los cuidados sanitarios, y en lo que respecta al módulo de infecciones intrahospitalarias adquiridas por dispositivos describen los términos de eventos asociados al ventilador, condiciones asociadas al ventilador, complicaciones asociadas al ventilador relacionadas con infección, y neumonías asociadas al ventilador (posible y probable). Como bien se ha esclarecido al respecto, estas definiciones (Véase fig 128.2) son aplicables hasta el momento solo con fines de vigilancia y de unificar criterios a la hora de confeccionar los reportes epidemiológicos con el propósito de contar con una forma más objetiva y uniforme para reportar casos de complicaciones asociadas al ventilador, o sea, inicialmente no se destinaron al uso clínico por lo que se necesitan concluir estudios multicéntricos para evaluar su relevancia en el manejo clínico de la neumonía asociada a la ventilación.

Resumiendo, el rápido diagnóstico de la neumonía nosocomial sigue siendo un reto para los médicos, especialmente en el paciente ventilado, unido a que aún no todos tengan a su alcance los nuevos y costosos medios diagnósticos que se han introducido, pues se piensa que en el momento de enfrentar dicho reto hay que apoyarse en todos los elementos con que se cuenta



(clínicos, bioquímicos, radiológicos y microbiológicos) y enmarcarlos en el contexto individual de cada paciente, incluso el riesgo que para su vida signifique la rapidez de dicho diagnóstico. La figura 128.3 muestra un algoritmo diagnóstico para cuando se sospeche neumonía nosocomial, neumonía asociada a la ventilación o neumonía asociada a los cuidados de la salud.

## Factores de riesgo y prevención

El factor de riesgo principal en la neumonía asociada a la ventilación es la propia ventilación mecánica, de hecho, la intubación endotraqueal incrementa el riesgo de neumonía de 6 a 21 veces. También se han considerado factores de riesgo los siguientes:

- Edad mayor que 70 años.
- Enfermedad crónica pulmonar.
- Depresión de la conciencia.
- Aspiración.
- Cirugía torácica y abdominal alta.
- Sonda nasogástrica.
- Tratamiento antiácido con bloqueadores H2.
- Transportación desde la terapia para realización de procedimientos.
- Tratamiento antibiótico previo, principalmente cefalosporinas de tercera generación.
- Intubación prolongada o reintubación.
- Cambios frecuentes del circuito del ventilador.
- Agentes paralíticos.
- Enfermedad subyacente.

Como se puede observar en el desarrollo de la neumonía asociada a la ventilación, son muchos los factores que se han intentado involucrar, pero el verdadero impacto de todos ellos en esta enfermedad no ha podido ser demostrado.

Con las medidas de prevención sucede algo similar, aparte del hecho vital que es tratar de minimizar la ventilación mecánica, son múltiples las estrategias propuestas para disminuir el riesgo de neumonía asociada a la ventilación, pero el impacto de muchas de ellas sobre incidencia, estadía y costos aún no se demuestra. A continuación, se comentan brevemente algunas de estas medidas.

*Descontaminación del tracto digestivo.* Su objetivo es disminuir la colonización del tracto respiratorio superior, puede ser por antisépticos en la orofaringe y/o antibióticos no absorbibles por vía oral con antibióticos sistémicos o sin ellos.

La usual mala higiene oral junto con la ausencia de eliminación mecánica, hace que la placa gingival se colonice con patógenos aerobios en los pacientes ventilados, por lo que el uso de un potente antiséptico oral como la clorhexidina (solución al 0,12 %, 15 mL tres veces al día) es recomendado.

Varios estudios han demostrado que la descontaminación selectiva digestiva ayuda a disminuir la incidencia de neumonía asociada a la ventilación mediante disminución de la colonización orofaríngea y gástrica por bacilos aerobios gramnegativos. Es probable que los pacientes quirúrgicos sean los que más se beneficien con esta medida, sin embargo, existe preocupación acerca de que la descontaminación selectiva digestiva crea problemas de resistencia de microorganismos a múltiples antibióticos y cambia la ecología del medio, aparte de elevar los costos.

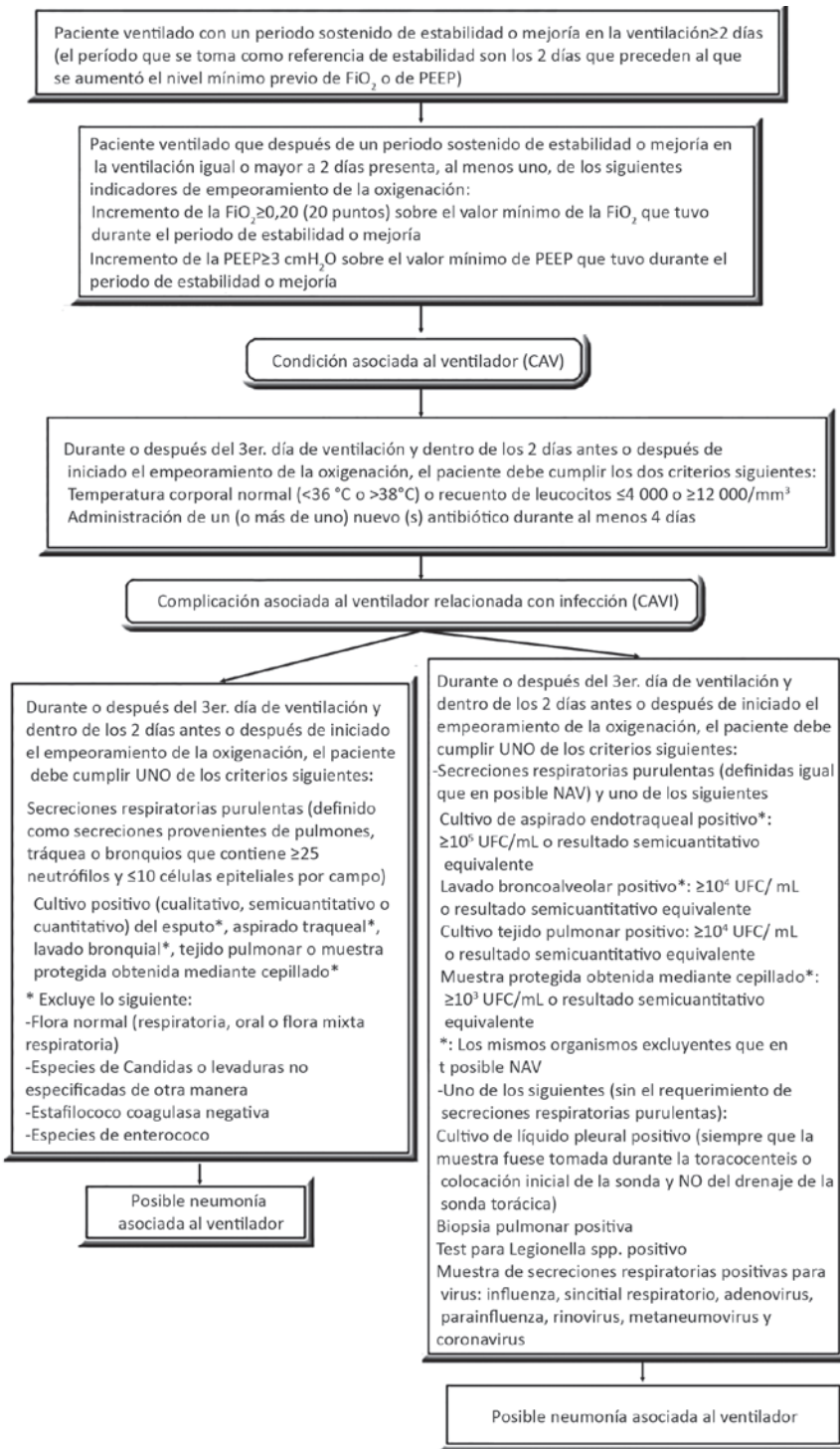
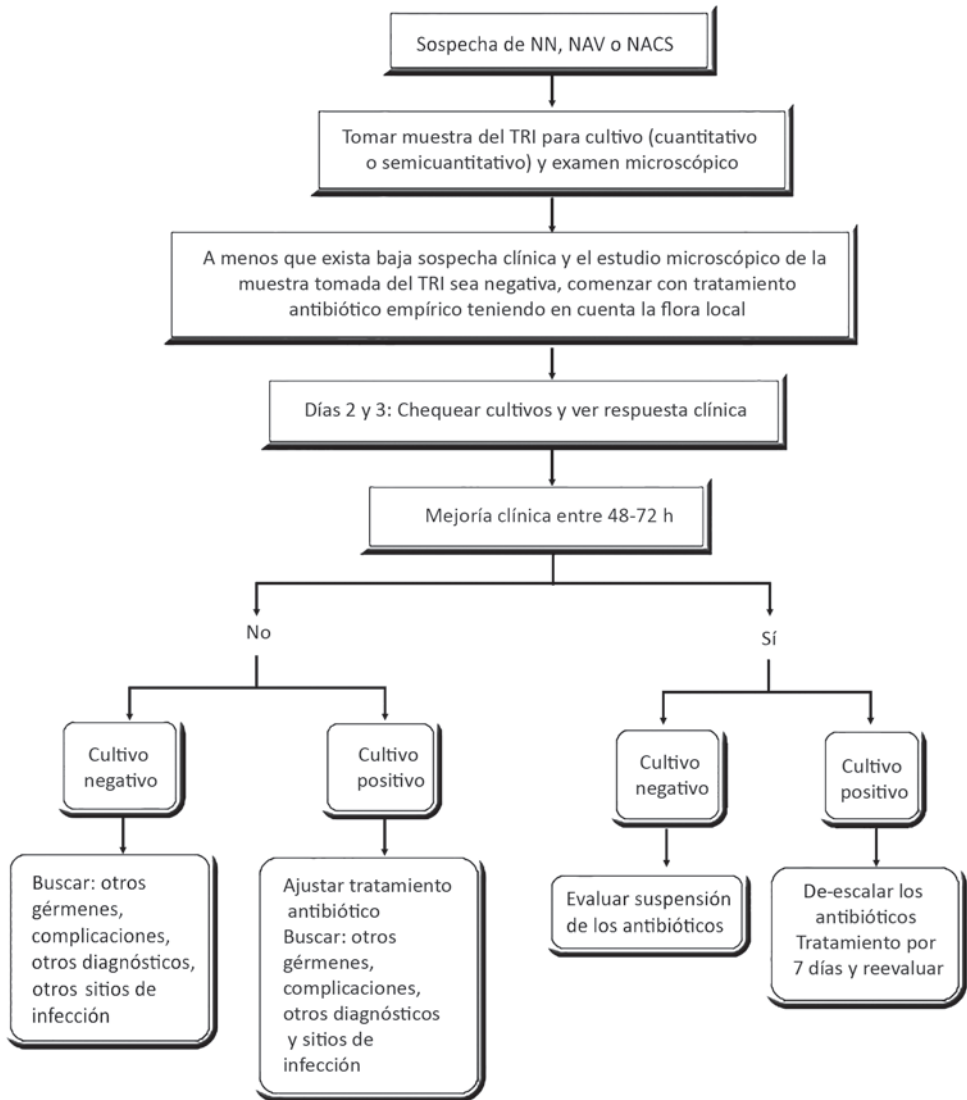


Fig. 128.2. Algoritmo de vigilancia para los eventos asociados al ventilador (EAV).



Leyenda: NN: Neumonía nosocomial. NAV: Neumonía asociada al ventilador. NACS: Neumonía asociada a los cuidados de salud. TRI: Tracto respiratorio inferior.

**Fig. 128.3.** Algoritmo diagnóstico para el paciente con sospecha de NN, NAV o NACS.

Esta estrategia es mucho más popular en Europa que en Norteamérica. Son varios los regímenes utilizados, habitualmente se utilizan 500 mg de anfotericín B, 80 mg de gentamicina o tobramicina y 100 mg de polimixina E, los cuales se instilan en narinas, orofaringe y cavidad gástrica con una periodicidad de tres veces al día. Algunos protocolos incluyen la cefotaxima por vía sistémica.

*Prevención de la aspiración.* Como ya se dijo antes la aspiración es el principal mecanismo predisponente a la neumonía asociada a la ventilación, por lo que hay que evitar la posición supina en el paciente ventilado, pues esta favorece la microaspiración del contenido gástrico, aunque su impacto en la mortalidad no se ha demostrado, se recomienda mantener a los pacientes ventilados en posición semisentada excepto que esté contraindicada.

El drenaje de las secreciones subglóticas disminuye el riesgo de aspiración y por tanto la incidencia de neumonía asociada a la ventilación. El beneficio del uso de tubos endotraqueales con aspiración subglótica, intermitente o continua se ha comprobado en varios estudios, aunque su impacto sobre la mortalidad no está demostrado.

*Tubos endotraqueales con revestimiento de plata.* Este tipo de tubos endotraqueales ha sido asociado a una demora significativa en el desarrollo de la neumonía asociada a la ventilación, atribuida a un retardo en la formación del biofilm por *P. aeruginosa* y disminución de su magnitud, con el siguiente retardo en la colonización del tracto respiratorio inferior. El estudio North American Silver Coated Endotraqueal Tube (NASCENT) del año 2008, un estudio multicéntrico que incluyó 1932 pacientes, donde se compararon pacientes intubados con este tipo de tubos endotraqueales vs pacientes intubados con tubos endotraqueales estándares, demostró disminución significativa de la incidencia de neumonía asociada a la ventilación en los pacientes con tubo endotraqueal con revestimiento de plata, aunque no evidenció diferencias entre ambos grupos en relación con la permanencia de la intubación, estadía o mortalidad.

*Probióticos.* En un estudio randomizado de 146 pacientes ventilados, la administración enteral de *Lactobacillus rhamnosus* resultó bajos índices de colonización bacteriana gástrica y de la orofaringe, como también de neumonía asociada a la ventilación cuando se comparó con el grupo placebo (19 vs. 40 %). Su efecto sobre la mortalidad no fue demostrado.

*Paquetes de medidas (prevention bundles).* Estos “paquetes” incluyen la implementación de medidas, con el objetivo de prevenir o reducir la incidencia de neumonía asociada a la ventilación en los pacientes ventilados. Estas medidas casi siempre son educativas, técnicas y de vigilancia, p. ej., un estudio colaborativo que incluyó 112 unidades de cuidados intensivos con 550 800 días-ventilador, utilizó un *bundle* que contenía las siguientes intervenciones: posición semisentada, profilaxis de úlcera por estrés, profilaxis de la trombosis venosa profunda, ajuste de la sedación de acuerdo con que el paciente pudiera obedecer órdenes y evaluación diaria para extubación, mostró que la incidencia de neumonía asociada a la ventilación disminuyó de una media de 5,5 casos por 1000 días-ventilador a una media de 0 casos después de 16 a 18 meses de implementación. A pesar de sus limitaciones en el diseño, los resultados de este estudio y otros similares, parecen ser promisorios y pudieran ser de gran ayuda para la prevención de la neumonía en el paciente ventilado.

Aunque resulte obvio y ser un procedimiento de extrema importancia en la prevención de la infección nosocomial en general, no está de más mencionar la importancia del lavado de las manos, estrategia común en los paquetes de medidas preventivas para la neumonía asociada a la ventilación en las unidades de cuidados intensivos.

Otras medidas preventivas como el control de volumen residual gástrico, dosis de estrés de glucocorticoides, nutrición enteral precoz, camas cinéticas, profilaxis úlceras de estrés, traqueostomía precoz, etc., no se ha encontrado un soporte científico significativo en los estudios realizados hasta ahora.

En la tabla 128.5 se resumen las recomendaciones para la prevención de la neumonía asociada a la ventilación formuladas por la Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America.

**Tabla 128.5.** Recomendaciones para la prevención de la neumonía asociada a la ventilación

Recomendación	Fundamentación	Intervención	Calidad de la evidencia
Procedimientos básicos	Existe suficiente evidencia de que la intervención disminuye la duración de la ventilación mecánica, la estadía, la mortalidad y los costos; los beneficios superan los riesgos.	Uso de la ventilación no invasiva con presión positiva en grupos seleccionados	Alta
		Tratar los pacientes sin sedación cuando sea posible	Moderada
		Interrupción diaria de la sedación	Alta
		Evaluar diariamente si el paciente está en condiciones para extubar	Alta
		Probar si el paciente respira de manera espontánea sin sedación	Alta
		Movilización precoz	Moderada
		Utilizar tubos endotraqueales con aspiración subglótica en aquellos pacientes donde se sospeche que la ventilación se prolongará por más de 48-72 h	Moderada
		Cambiar circuito del ventilador solo si este no funciona forma adecuada o está visiblemente sucio	Alta
		Elevación de la cabeza de 30° a 45°	Baja*
		Enfoques especiales	Existe evidencia de que la intervención mejora los resultados, pero los datos disponibles sobre posibles riesgos son insuficientes  Puede disminuir la incidencia de NAV pero hay insuficientes datos para determinar su impacto sobre la duración de la ventilación mecánica, estadía o mortalidad
Cuidados de la higiene bucal con chlorhexidina	Moderada		
Profilaxis con probióticos	Moderada		
Tubos endotraqueales con <i>cuff</i> de poliuretano ultrafinos	Baja		
Control automatizado de la presión del <i>cuff</i>	Baja		
Instilación de solución salina antes de la aspiración traqueal	Baja		
Cepillo dental mecánico	Baja		
Generalmente no recomendado	Disminuye la incidencia de NAV pero existe abundante información que no sugiere impacto sobre la duración de la ventilación mecánica, estadía o mortalidad***	Tubos endotraqueales con cubierta de plata	Moderada
		Camas cinéticas	Moderada
		Posición prona	Moderada
		Profilaxis úlceras de estrés	Moderada
		Traqueostomía precoz	Alta
		Monitoreo del volumen residual gástrico	Moderada
		Nutrición enteral precoz	Moderada

Tabla 128.5. Continuación.

Recomendación	Fundamentación	Intervención	Calidad de la evidencia
No recomendado	Ningún impacto sobre la incidencia de NAV o sobre algún otro indicador relacionado con el pronóstico del paciente Impacto no claro sobre los costos	Circuito cerrado de aspiración	Moderada

\*: Existen muy pocos datos sobre la elevación de la cabeza, pero se clasifica como una práctica básica debido a su simplicidad, ubicuidad, bajo costo y potencial beneficio.

\*\*: Existen abundantes datos sobre el beneficio de la descontaminación digestiva pero insuficiente información sobre su impacto a largo plazo sobre la resistencia a los antimicrobianos.

\*\*\*: Pueden ser indicados por otras razones diferentes a la prevención de la neumonía asociada a la ventilación.

Fuente: Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America (SHEA/IDSA)

Adaptado de: Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, *et al.*: Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35:915.

Copyright © 2014 University of Chicago Press.

## Tratamiento

El diagnóstico de neumonía en un paciente ventilado puede resultar difícil, pues a veces el cuadro clínico-radiológico puede obedecer a otras causas diferentes de la neumonía, sin embargo, en pacientes en estado crítico con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sospecha de neumonía, debe iniciarse también el tratamiento antimicrobiano debido a la elevada mortalidad esperada en esta situación clínica. Si bien es cierto que esta conducta puede llevar a excesivo uso de antibióticos, con las consecuencias que implican (superinfección, toxicidad por antibióticos), también la demora para iniciar el tratamiento antimicrobiano, en un paciente ventilado con sospecha de neumonía, se asocia a un incremento de la mortalidad, morbilidad y costos.

En estas situaciones el tratamiento antibiótico inicial es empírico, el cual se adecuaría más tarde según la respuesta clínica y los resultados de cultivos realizados. El tratamiento antibiótico inicial debe prescribirse teniendo en cuenta varios factores como:

- Tipo de paciente.
- Momento en que aparece la neumonía.
- Existencia o no de enfermedades concomitantes.
- Exposición previa a antibióticos.
- Flora bacteriana de la unidad y su sensibilidad a los antibióticos disponibles.

A partir del hecho de que el tratamiento antibiótico debe iniciarse de inmediato, los demás puntos claves que se consideran para decidir tratamiento antibiótico en determinado paciente con neumonía asociada a la ventilación son los siguientes:

- La elección del antibiótico inicial.
- Qué microorganismos debe cubrir.
- Cuándo y cómo modificar el tratamiento antibiótico sobre la base de los resultados de las investigaciones microbiológicas.

- Duración del tratamiento antimicrobiano.

En aquellos pacientes con riesgo de gérmenes multirresistentes el tratamiento empírico debe ser de amplio espectro y con varios antibióticos. Una vez estén los resultados de los cultivos se reajustaría el tratamiento con antibiótico según la susceptibilidad del patógeno aislado.

Conviene esclarecer que el principal criterio para iniciar tratamiento antibiótico cuando se sospecha una neumonía asociada a la ventilación es el criterio clínico (Kalil *et al.*, 2016).

En los casos donde exista traqueobronquitis asociada al ventilador y no una neumonía asociada a la ventilación, no se recomienda iniciar tratamiento antibiótico, es cierto que la calidad de la evidencia para este planteamiento es baja.

## Selección del tratamiento antibiótico inicial

La importancia de administrar una terapia apropiada al momento de la presentación se demuestra en un estudio retrospectivo realizado por Zilberberg, donde la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico inicial inapropiado y que el cambio para el tratamiento apropiado no reduce el riesgo de muerte.

Iregui y colaboradores reportaron que los pacientes que reciben antibióticos 24 h después de diagnosticada la neumonía asociada a la ventilación tienen mayor mortalidad que aquellos que lo reciben inmediatamente. Se estima que la indicación de un tratamiento antibiótico inicial e inapropiado oscila entre el 21 y el 68 %. Está bien demostrado que un tratamiento antibiótico inicial inadecuado reduce los niveles de supervivencia.

Rello y colaboradores notaron que la mortalidad atribuible para pacientes con neumonía asociada a la ventilación fue del 37 % cuando los pacientes recibían un tratamiento antibiótico inicial inadecuado, mientras que era el 15,4 % cuando dicho tratamiento era el adecuado.

Kollef y Ward reportaron que el riesgo de mortalidad hospitalaria fue tres veces mayor entre pacientes que recibieron tratamiento antibiótico inicial inadecuado, que aquellos que recibieron un tratamiento adecuado. Toda esta información advierte acerca de la importancia que tiene la elección del tratamiento antibiótico inicial, la cual debe hacerse teniendo en cuenta lo siguiente:

- Enfermedad de base del paciente.
- Si existen factores de riesgo (antibióticos los 90 días previos, ingreso actual mayor que 5 días, quimioterapia, *shock* séptico, tratamiento dialítico previo, etc.) de germen resistente a múltiples drogas (estafilococo dorado meticillin resistente).
- Flora residente en la unidad de terapia intensiva.
- Datos microbiológicos disponibles (si existiera alguno).

Con esta información se puede enfocar el tratamiento antibiótico empírico inicial en la neumonía asociada a la ventilación de la manera siguiente:

1. En el paciente sin riesgo de germen resistente y en el que la neumonía aparece antes del quinto día, el tratamiento empírico inicial debe ajustarse lo más posible a la flora local para evitar el sobretratamiento y sus consecuencias indeseables, por lo que una monoterapia con cefalosporina de tercera generación no antipseudomona (ceftriaxone o cefotaxima) o un betalactámico inhibidor de betalactamasas (ampicillin-sulbactam) o ertapenem o una quinolona (moxifloxacina o levofloxacina), sería lo indicado. En caso de alergia a los  $\beta$ -lactámicos la combinación de aztreonam con clindamicina es eficaz (Véase tabla 128.6).

Escoger cuál de ellos depende del patógeno predominante en la unidad y su susceptibilidad, independiente de su disponibilidad. En caso de que existiera preocupación (basada en reportes microbiológicos previos de la unidad) por resistencia de bacilos gramnegativos (*Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia*) a algunos de los antibióticos mencionados, se podría iniciar el tratamiento con uno de los siguientes (Véase tabla 128.6):

- Piperacillin-tazobactan.
  - Cefepime.
  - Meropenem.
2. En el paciente con neumonía asociada a la ventilación y factores de riesgo a germen resistente a múltiples drogas, la cobertura antibiótica empírica inicial recomendable sería uno de los siguientes (Véase tabla 128.6):
- Una cefalosporina antipseudomona (cefepime o ceftazidima) o un carbapenémico antipseudomona (imipenem o meropenem) o piperacillin-tazobactam.
  - Más:
    - Una fluoroquinolona antipseudomona (ciprofloxacina o levofloxacina) o un aminoglucósido (gentamicina, tobramicina o amikacina)
 En caso de que se sospeche *Pseudomona spp* o *Acinetobacter spp* altamente resistentes, el colistín puede ser apropiado.
3. Paciente con neumonía asociada a la ventilación, factores de riesgo a germen resistente a múltiples drogas y con sospecha de estafilococo dorado meticillin resistente (MDRA, siglas en inglés) o existan factores de riesgo para ello o hay alta incidencia de MRSA en la unidad. En este caso se añadiría a una de las combinaciones elegidas en el apartado 2 (paciente con neumonía asociada a la ventilación y factores de riesgo a germen resistente a múltiples drogas) uno de los siguientes antibióticos (Véase tabla 128.6):
- Linezolid.
  - Vancomicina.
  - Telavacin.

El linezolid es preferido a la vancomicina en aquellos casos donde las cepas aisladas de estafilococo dorado meticillin resistente han tenido una concentración inhibitoria mínima mayor o igual que 2 µg/mL, además el riesgo de nefrotoxicidad es menor que el de la vancomicina (8 vs. 18 %). La Agencia Federal para el Control de Drogas y los Alimentos aprobó en el 2013 el uso del telavacín en la neumonía asociada a la ventilación causada por estafilococo dorado meticillin resistente, pero no por otras bacterias. Es recomendable usarlo como una alternativa cuando la vancomicina o el linezolid no pudieran usarse, su uso requiere estrecha vigilancia de la función renal. En caso de estafilococo dorado sensible al meticillin el tratamiento empírico se comienza con nafcillina u oxacillina.

La tigeciclina es un antibiótico de amplio espectro con actividad contra el estafilococo dorado meticillin resistente, su uso fue aprobado por la Agencia Federal para el Control de Drogas y los Alimentos para el tratamiento de infecciones intraabdominales y de la piel, causadas por estafilococo dorado meticillin resistente. En el 2013 esta agencia emitió un aviso donde señalaba un aumento del riesgo de muerte con el uso de la tigeciclina, principalmente en los pacientes con neumonía asociada a la ventilación. Un estudio reciente demostró un porcentaje de curación superior en pacientes con neumonía asociada a la ventilación por estafilococo dorado meticillin resistente, con el uso de imipenem más vancomicina que cuando se usó tigeciclina (77 vs. 44 %).

En el caso de la neumonía por *P. aeruginosa* la terapia combinada de un betalactámico con acción antipseudomona más un aminoglucósido, ha sido considerada como el tratamiento empírico estándar a través de los años. Sin embargo, datos recientes sugieren que esquemas de monoterapia con cefepime o carbapenémicos (meropenem, imipenem o ertapenem) son también efectivos, no obstante, si se sospecha germen resistente a múltiples drogas, se prefiere la terapéutica combinada para ampliar el espectro, además de otros beneficios como el sinergismo antibiótico y la reducción de cepas emergentes resistentes.

En el contexto del paciente ventilado con neumonía debido a enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, lo más aconsejable es usar un carbapenémico.



*Acinetobacter baumannii* es una bacteria gramnegativa con elevados niveles de resistencia a los antibióticos, pero presenta baja virulencia. Casi siempre es resistente a los betalactámicos y cefalosporinas, se ha reportado más del 97 % de resistencia a las fluoroquinolonas y más del 70 % a los aminoglucósidos. La exposición previa a los antibióticos ha sido el factor de riesgo más relacionado con la neumonía asociada a la ventilación por *Acinetobacter baumannii*, aunque también son citados otros factores como la prolongada estadía en terapia intensiva, inmunosupresión y procedimientos invasivos múltiples.

El tratamiento de la neumonía asociada a la ventilación por *A. baumannii* ofrece pocas opciones. Desde el punto de vista microbiológico la colistina combinada con el sulbactam se relaciona con altos niveles de resultados negativos comparado con la combinación de colistina con tigeciclina, también la combinación de la colistina con fosfomicina ha reportado beneficios. Se puede decir que las polimixinas como monoterapia o combinadas con otros agentes (carbapenémicos, tigeciclina o rifampicina) son las opciones más utilizadas (Garnacho-Montero, 2019)

En pacientes ingresados en cuidados intensivos con diabetes, enfermedad renal crónica, tratamiento reciente con glucocorticoides o enfermedad estructural pulmonar, en los que se pueda sospechar infección por *Legionella*, la cobertura antibiótica inicial sería con azitromicina o una fluoroquinolona.

De manera general la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Americana del Tórax recomiendan en sus guías para el Manejo de los Adultos con Neumonía Adquirida en el Hospital y Neumonía Asociada a la Ventilación (año 2016), incluir una cobertura antibiótica para el estafilococo dorado, *Pseudomona aeruginosa* y otros gramnegativos en todos los esquemas de tratamiento empírico de la neumonía asociada a la ventilación.

La tabla 128.6 muestra los antibióticos más usados para el tratamiento inicial de la neumonía asociada a la ventilación con sus respectivas dosis.

**Tabla 128.6.** Antibióticos más usados para el tratamiento inicial de la neumonía asociada a la ventilación y sus dosis

Antibiótico	Dosis (i.v.)
Ceftriaxone	2 g/24 h
Cefotaxima	2-3 g/6-8 h
Ceftazidima	2 g/8 h
Cefepime	2 g/8 h
Ampicillin-sulbactam	3 g/6 h
Piperacilina –tazobactam	4,5 g/6 h
Aztreonam	2 g/6-8 h
Imipenem	1 g/8 h
Meropenem	1 g/8 h
Ertapenen	1 g/24 h
Gentamicina	5-7 mg/kg/día
Amikacina	15 mg/kg/día

**Tabla 128.6.** Continuación.

Antibiótico	Dosis (i.v.)
Levofloxacin	750 mg/24 h
Moxifloxacin	400 mg/24 h
Ciprofloxacina	400 mg/8 h
Vancomicina	15-20 mg/kg/8-12 h (se puede usar en infusión continua)
Linezolid	600 mg/12 h
Televancín	10 mg/kg/24 h
Oxacillina	2 g/4 h
Nafcillina	2 g/4 h
Colistina	5 mg/kg (dosis de carga) seguido por 2,5 mg por (1,5×CrCl*+30) cada 12 h (dosis de mantenimiento)
Polimyxin B	2,5-3,0 mg/kg/día dividido en 2 dosis

\*CrCl: aclaramiento de creatinina.

## Monoterapia *versus* combinaciones de antibióticos

Se cree que las combinaciones de antibióticos incrementan las posibilidades de éxito en el tratamiento al ampliar el espectro antimicrobiano, lograr sinergismo y disminuir el potencial para promover microorganismos resistentes. Sin embargo, estudios con pacientes en estado crítico sugieren que las combinaciones de antibióticos son costosas, se asocian a mayor toxicidad, y el espectro antibacteriano amplio es un factor para la emergencia tardía de microorganismos multirresistentes, incrementando los índices de superinfección y muerte.

Algunos estudios han reportado que la monoterapia no es inferior a las combinaciones de antibióticos para el tratamiento empírico inicial de las neumonías asociadas a la ventilación, y parece ser que la combinación de antibióticos no es necesaria cuando el tratamiento empírico inicial es activo contra el patógeno aislado. Pero en el contexto de los cuidados intensivos, donde las probabilidades de que la neumonía asociada a la ventilación sea causada por gérmenes multirresistentes, son altas, parece que lo más seguro es, y hasta que no surjan nuevas evidencias, iniciar el tratamiento empírico con combinaciones de antibióticos, por lo general con un betalactámico combinado con un aminoglucósido o una quinolona en pacientes con neumonía asociada a la ventilación severa, al menos en los primeros días mientras se esperan los resultados de los cultivos.

La monoterapia en la neumonía asociada a la ventilación debe ser reservada para aquellas en que las infecciones por *P. aeruginosa* u otros microorganismos multirresistentes, como *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* o *Acinetobacter spp*, han sido excluidos como agentes causales.

*Tratamiento de-escalonado.* Como una solución intermedia a la prolongación de un tratamiento empírico de amplio espectro, se ha introducido el tratamiento de-escalonado. En muchos pacientes, incluso aquellos con una neumonía de comienzo tardío, los resultados de las investigaciones microbiológicas aportarán datos sobre la presencia de bacterias susceptibles, lo que

permitirá reajustar el tratamiento antibiótico y estrechar el espectro antibacteriano, incluso, reducirlo a un solo antibiótico, lo cual evita el sobreuso de antibióticos y las consecuencias que implica. El tratamiento de-escalonado debe considerarse entre 48 y 72 h después de haberse iniciado el tratamiento empírico, basado en la respuesta del paciente y en los resultados de los cultivos realizados.

*Modo de administración.* De acuerdo con las características farmacológicas de cada antibiótico se puede optimizar su efecto antibiótico, ya sea aumentando la dosis (antibióticos concentración dependientes como los aminoglucósidos y las quinolonas) o prolongando el tiempo de infusión (antibióticos tiempo-dependientes como los betalactámicos). La prolongación del tiempo de infusión de un antibiótico (p. ej., administrar el cefepime o el meropenem en 3 h) ha surgido como alternativa al método tradicional de administración; este régimen de prolongación del tiempo de administración podría optimizar las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas del antibiótico, cuando se sospecha de un patógeno multirresistentes. Por lo demás, parece ser más práctico que la infusión continua, en la que determinadas condiciones especiales, incluso el catéter, son requeridas.

Tan pronto se observe mejoría clínica del paciente (hemodinamia estable y vía oral disponible) se pasará a la administración oral de los antibióticos. La elección del antibiótico por v.o., será de acuerdo con el germen aislado, si el patógeno no ha sido identificado se elegirá el mismo que se estaba usando por vía i.v. o un antibiótico de la misma clase que tenga buena penetración en el pulmón cuando se administra por v.o.

*Tiempo de duración del tratamiento antibiótico.* El tiempo de duración del régimen antimicrobiano en un paciente con neumonía asociada a la ventilación no ha sido bien establecido. La mayoría de los expertos recomiendan que esta duración depende de la gravedad de la enfermedad, del tiempo en que ocurre la respuesta clínica y del microorganismo responsable. Un tratamiento de 7 días puede ser suficiente para un paciente con neumonía asociada a la ventilación no complicada y con buena respuesta clínica.

Tradicionalmente se ha recomendado que la duración del tratamiento antibiótico en la neumonía asociada a la ventilación debe ser entre 14 y 21 días en las situaciones siguientes: toma multilobar, cavitación, malnutrición, neumonía necrotizante por gramnegativos o aislamiento de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp* o estafilococo dorado meticillin resistente. Como puede observarse estas situaciones ocurren en la mayoría de las infecciones pulmonares de los pacientes que requieren ventilación mecánica. El fundamento de esta recomendación se ha basado en el riesgo de recaída después de cursos cortos de antibióticos.

Regímenes prolongados de antibióticos pueden incrementar los costos, efectos secundarios, cepas resistentes y no disminuyen las recurrencias. Tratamientos antimicrobianos más cortos han sido utilizados por algunos autores que reportan disminución en los costos, eventos adversos y emergencia de patógenos resistentes.

En los años recientes los esquemas de tratamiento con antibioticoterapia prolongada han sido cuestionados. Un metaanálisis publicado por Dimopoulos en 2013, comparando cursos cortos de antibióticos con regímenes prolongados de estos, no encontró diferencia en la mortalidad a los 28 días entre ambos.

Parece ser que la duración del tratamiento antibiótico en la neumonía asociada a la ventilación puede ser acortado, y que siete días de tratamiento pudieran ser suficientes (con la posible excepción de infecciones provocadas por bacterias gramnegativas no fermentadoras). Este enfoque pudiera ayudar a la disminución de los costos hospitalarios y contener el desarrollo de bacterias resistentes en cuidados intensivos; por supuesto, para lograr estos objetivos se deben confeccionar guías que pauten de manera adecuada esta conducta en el contexto individual de cada paciente. Independientemente de la mejoría clínico-radiológica, la disminución de los niveles de procalcitonina es un criterio a tenerse en cuenta para la suspensión del tratamiento antibiótico.

En los casos que el paciente no mejora y se sospecha de un patógeno resistente, el tratamiento debe cambiarse y prescribir un régimen que cubra gérmenes multirresistentes hasta que el patógeno pueda ser identificado. En las situaciones donde no se observa mejoría después de las 72 h, no solo debe existir conformidad con el cambio de antibióticos, también se debe buscar complicaciones infecciosas, otros diagnósticos y demás sitios de infección.

## Otras consideraciones relacionadas con la terapéutica

- Actualmente los antibióticos aerosolizados (colistín, polimixín, aminoglucósidos) se consideran como parte del tratamiento adjunto en pacientes con neumonía nosocomial por patógenos multirresistentes que no responden al tratamiento sistémico. La aerosolización puede incrementar la concentración del antibiótico en el sitio de la infección y ser particularmente útil para el tratamiento de aquellos microorganismos con alta concentración inhibitoria mínima a los antimicrobianos sistémicos. Para los pacientes con neumonía asociada a la ventilación debida a bacilos gramnegativos que solo son susceptibles a los aminoglucósidos o a las polimixinas, se sugiere el tratamiento sistémico combinado con el inhalado.
- Muchos estudios han mostrado que la restricción del uso de un antibiótico en particular, así como la rotación periódica de antibióticos, está asociado a una disminución en la emergencia de patógenos resistentes.
- La cobertura antibiótica inicial para la neumonía asociada a la ventilación no debe considerar los anaerobios, debido a la baja incidencia de este tipo de bacteria en su causa. Su presencia se sospecha cuando en las secreciones respiratorias se detecten gérmenes grampositivos extracelulares e intracelulares sin cultivos positivos para patógenos aerobios.
- El aislamiento de *Candida spp.* en una muestra de cultivo respiratorio de un paciente no neutropénico, no debe ser tratada. En el caso de los pacientes inmunodeprimidos, el tratamiento antibiótico empírico inicial también sería con penicilina antipseudomona y aminoglucósido, cuando no existiera mejoría después de las primeras 48-72 h de iniciado este tratamiento antimicrobiano y la broncoscopia no pudiera ayudar en el diagnóstico microbiológico se aumentaría el espectro antimicrobiano con sulfaprim y anfotericín B ante la posibilidad de infección por *Pneumocystis carinii* u hongos.
- Como ya se dijo el tratamiento antibiótico se reajustará o no según, la evolución clínica del paciente y los resultados de los cultivos realizados.
- Las estatinas parecen tener un efecto antiinflamatorio, pero hasta el momento no se ha podido demostrar que tengan algún beneficio para el tratamiento de los pacientes con neumonía asociada a la ventilación.
- Ha existido interés en el efecto antiinflamatorio no antibiótico de los macrólidos. Su impacto sobre la supervivencia y tiempo de ventilación en los pacientes con neumonía asociada a la ventilación aún no se ha confirmado, por lo que hasta ahora no hay recomendaciones al respecto.

Se resumen algunos de los elementos más importantes que se tienen en cuenta durante el tratamiento de la neumonía asociada a la ventilación:

- El tratamiento antibiótico debe comenzar inmediatamente.
- En la selección del tratamiento antibiótico inicial se debe considerar la flora bacteriana local y su susceptibilidad.
- La búsqueda del aislamiento del germen es útil para el tratamiento y no solo para el diagnóstico.
- El tratamiento antibiótico inicial debe ser modificado según resultados de exámenes microbiológicos.
- Cuando se sospecha del riesgo de neumonía por *P. aeruginosa* debe prescribirse un tratamiento antibiótico combinado.

- El *Estafilococo aureus* meticillin resistente no debe esperarse en ausencia de exposición previa a antibióticos, mientras que el *Estafilococo aureus* meticillin sensible es evidente en pacientes comatosos y con trauma de cráneo.
- El tratamiento antibiótico prolongado no evita recurrencias.
- El tratamiento contra hongos no es necesario, aun en presencia de colonización de especies de *Candida*.
- La cobertura antibiótica inicial para la neumonía asociada a la ventilación no debe considerar los anaerobios.
- La rotación de clases de antibióticos puede disminuir la emergencia de patógenos multirresistentes.
- En caso de fracaso del tratamiento antibiótico inicial se piensa en:
  - Tratamiento antibiótico inadecuado.
  - Foco de infección concomitante.
  - Causas no infecciosas.
  - Factores relacionados con la respuesta del huésped.
- Las guías deben ser actualizadas periódicamente y personalizadas según patrones locales.

El fracaso al tratamiento puede presentarse de varias formas según Wunderink:

- Deterioro rápido en las primeras 72 h.
- No existe mejoría 72 h después del inicio del tratamiento (neumonía que no se resuelve).
- Mejoría inicial seguida por deterioro.
- Mejoría lenta pero progresiva (no es un fracaso real, un ejemplo son los ancianos, pero requiere atención y reevaluación).

Las principales causas de fracaso del tratamiento antimicrobiano se exponen como sigue:

- Tratamiento antibiótico inadecuado:
  - Causado por cepas resistentes.
  - Patógenos inusuales no cubiertos por el protocolo de tratamiento antibiótico habitual.
  - Superinfección por otro patógeno.
  - Inadecuada selección del antibiótico.
- Foco de infección concomitante:
  - Bronquitis supurativa.
  - Sinusitis.
  - Absceso o empiema.
  - Infecciones relacionadas con catéter.
  - Infección urinaria.
  - Sepsis abdominal.
- Causas no infecciosas:
  - Atelectasias.
  - Insuficiencia cardíaca.
  - Tromboembolismo pulmonar.
  - Hemorragia pulmonar.
  - Contusión pulmonar.
  - Síndrome de dificultad respiratoria aguda.
  - Edema pulmonar posneumectomía.
  - Neumonías infiltrativas (drogas, lupus eritematoso sistémico, radioterapia, etc.).
  - Fiebre relacionada con drogas.
- Factores relacionados con la respuesta del huésped:
  - EPOC.
  - Inmunosupresión.

- Diabetes mellitus.
- Alcoholismo.
- Malnutrición.

## Pronóstico

El pronóstico de la neumonía adquirida en el hospital en general y de la neumonía asociada a la ventilación en particular está muy relacionado con el estado de salud previo del paciente, la presencia de enfermedades crónicas, la enfermedad de base, así como el tipo de germen aislado y la respuesta de este a la terapéutica antimicrobiana impuesta.

Se han considerado factores asociados al incremento de la mortalidad:

- APACHE *score* elevado, *shock*, coma, insuficiencia renal, síndrome de distrés respiratorio agudo.
- Bacteriemia.
- Grave comorbilidad.
- Infección causada por microorganismos multirresistentes (ejemplo: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, y Enterobacterias) neumonía multilobar, cavitaciones o infiltrado rápidamente progresivo.
- Demora en el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado.

A pesar de los avances en el diagnóstico, prevención y tratamiento de la neumonía asociada a la ventilación su mortalidad continúa siendo alta, se reportan cifras que oscilan entre el 33 y 50 %.

Por tal motivo sigue siendo un reto para los intensivistas el manejo de este tipo de paciente, cuyo trabajo futuro debe ir encaminado hacia un perfeccionamiento en los programas de prevención y al desarrollo de un enfoque diagnóstico integral de la neumonía asociada al ventilador, que permitan establecer diagnóstico rápido y certero con la consiguiente posibilidad de instaurar tratamiento antibiótico precoz y adecuado, además, se debe continuar con la búsqueda de nuevas estrategias que posibiliten la disminución de la emergencia de patógenos multirresistentes, todo lo cual contribuirá a la disminución de la morbimortalidad de esta grave afección, calificada desde principios del siglo pasado por Sir William Osler, como “la capitana de las huestes de la muerte”.

## Bibliografía

- Aarts, M. W., Hancock, J. N., Heyland, D., Mcleod, R. S. and Marshall, J. C. (2008). Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical Care Medicine*, 36(1), 108-117. Recuperado de: <http://rtjournalonline.com/Empiric%20Therapy%20for%20VAP%20CCM%202008.pdf>
- Abdo, A., *et al.* (2018). Proyecto DINUCIs. Séptima fase. Incidencia de Infección Relacionada con el Cuidado Sanitario en Servicios de Medicina Intensiva. Recuperado de: <https://blogs.sld.cu/aaabdo/files/2019/01/2018>
- Afessa, B. (2004). From “Pro and Con” Debate to Evidence-Based Practice: Ventilator-Associated Pneumonia. *CHEST Journal*, 125, 1600-1602.
- Aliberti, S., *et al.* (2011). Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 54(4), 470-478. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/54/4/10.1093\\_cid\\_cir840/1/cirPair-Id=APKAIUCZBIA4LVPVW3Q](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/54/4/10.1093_cid_cir840/1/cirPair-Id=APKAIUCZBIA4LVPVW3Q)
- Álvarez-Lerma *et al.* (2018). Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The Multimodal Approach of the Spanish ICU “Pneumonia Zero” Program. *Crit Care Med*, 46:181-8. Recuperado de: <https://journal.lww.com/ccmjournal on 07/18/2018>
- Arnold, H. M., *et al.* (2013). Prolonged infusion antibiotics for suspected gram-negative infections in the ICU: a before-after study. *Annals of Pharmacotherapy*, 47(2), 170-180. Recuperado de: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1345/aph.1R523>

- Awad, S. S., *et al.* (2014). A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 59(1), 51-61. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/59/1/10.1093/cid/ciu219/2/ciu219.pdf](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/59/1/10.1093/cid/ciu219/2/ciu219.pdf)
- Beardsley, J. R., *et al.* (2006). Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *CHEST Journal*, 130(3), 787-93. Recuperado de: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1084662>
- Berenholtz, S. M., *et al.* (2011). Collaborative cohort study of an intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 32(4), 305-14. Recuperado de: <https://www.cambridge.org/core/journals/>
- Bernardo, K., *et al.* (2004). Subinhibitory concentrations of linezolid reduce *Staphylococcus aureus* virulence factor expression. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(2), 546-55. Recuperado de: <http://aac.asm.org/content/48/2/546.full.pdf+html>
- Bodi, M., Ardanuy, C. and Rello, J. (2001). Impact of Gram-positive resistance on outcome of nosocomial pneumonia. *Critical Care Medicine*, 29(4), N82-N86. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2001/04001/Impact\\_of\\_Gram\\_positive\\_resistance\\_on\\_outcome\\_of.5.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2001/04001/Impact_of_Gram_positive_resistance_on_outcome_of.5.aspx)
- Bonten, M.J. (2011). Ventilator-associated pneumonia: preventing the inevitable. *Clinical Infectious Diseases*, 52(1), 115-21. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1994/10000/Problems\\_in\\_diagnosing\\_nosocomial\\_pneumonia\\_in.27.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1994/10000/Problems_in_diagnosing_nosocomial_pneumonia_in.27.aspx)
- Bonten, M. J., *et al.* (1994). Problems in diagnosing nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a review. *Critical Care Medicine*, 22(10), 1683-91. Recuperado de: <http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1994/10000>
- Bouadma, L., *et al.* (2010). Long-term impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia in a medical intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases*, 51(10), 1115-1122. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/51/10/10.1086/656737/2/](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/51/10/10.1086/656737/2/)
- Bouadma, L., *et al.* (2010). Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, 375(9713), 463-74. Recuperado de: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0140673609618791.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0140673609618791.pdf?locale=es_ES)
- Brun-Buisson, C. (1995). Advances and controversies in the epidemiology, diagnosis, and prevention of nosocomial pneumonia in the ICU. *Current Opinion in Critical Care*, 1(5), 341-8. Recuperado de: [http://journals.lww.com/co-criticalcare/Abstract/1995/10000/Advances\\_and\\_controversies\\_in\\_the\\_epidemiology.1.aspx](http://journals.lww.com/co-criticalcare/Abstract/1995/10000/Advances_and_controversies_in_the_epidemiology.1.aspx)
- Brun-Buisson, C., *et al.* (2005). Contribution of blinded, protected quantitative specimens to the diagnostic and therapeutic management of ventilator-associated pneumonia. *CHEST Journal*, 128(2), 533-44. Recuperado de: [http://longislandlungcenter.com/web\\_documents/mini\\_bal\\_chest\\_2005.pdf](http://longislandlungcenter.com/web_documents/mini_bal_chest_2005.pdf)
- Camargo, L. F., *et al.* (2004). Ventilator associated pneumonia: comparison between quantitative and qualitative cultures of tracheal aspirates. *Critical Care*, 8(6), R422. Recuperado de: <https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/cc2965?site=ccforum.biomedcentral.com>
- Canadian Critical Care Trials, G. (2006). A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 2006(355), 2619-30. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa052904>
- Cavalcanti, M., *et al.* (2006). Risk and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Critical Care Medicine*, 34(4), 1067-72. Recuperado de: <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.25.0a/ovidweb.cgi?QS2=434f4e1a73d37e8cf36baea2dae284015a95b2>
- Centers for Disease Control and Prevention. National Healthcare Safety Network (NHSN). (2014). Surveillance for Ventilator-associated Events. Device-associated Module: Ventilator-Associated Event Protocol, January 2014. Recuperado de <https://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/vae/>
- Chalmers, J. D., *et al.* (2011). Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes in health care-associated pneumonia: a UK cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 53(2), 107-13. Recuperado de: <https://academic.oup.com/cid/article/53/2/107/285093/Epidemiology-Antibiotic-Therapy-and-Clinical>
- Chalmers, J. D., Rother, C., Salih, W. and Ewig, S. (2013). Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 58(3), 330-9. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/58/3/10.1093\\_cid\\_cit734/1/cit734.pdf?Expires=1499791264&Signature](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/58/3/10.1093_cid_cit734/1/cit734.pdf?Expires=1499791264&Signature)
- Chastre, J., *et al.* (2008). Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Critical Care Medicine*, 36(4), 1089-1096. Re-

- cuperado de: <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.25.0a/ovidweb.cgi?QS2=434f4e1a73d37e8ca89125752c-42fd2b291b3d7>
- Chastre, J., Luyt, C. E., Trouillet, J. L. and Combes, A. (2006). New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Critical Care*, 12(5), 446-51. Recuperado de: <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp->
- Chow, J. W., et al. (1991). Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Annals of Internal Medicine*, 115(8), 585-90. Recuperado de: <http://annals.org/aim/article/705072/enterobacter-bacteremia-clinical-features-emergence-antibiotic-resistance-during-therapy>
- Cornistein, W., et al. (2018). Neumonía asociada a ventilación mecánica. Actualización y recomendaciones inter-sociedades, sociedad argentina de infectología - sociedad argentina de terapia intensiva. *Medicina* (Buenos Aires), 78: 99-106.
- Crandon, J. L., et al. (2011). Optimization of meropenem dosage in the critically ill population based on renal function. *Intensive Care Medicine*, 37, 632-8.
- Croce, M.A., et al. (2006). The futility of the clinical pulmonary infection score in trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 60(3): 523-8. Recuperado de: [http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2006/03000/The\\_Futility\\_of\\_the\\_Clinical\\_Pulmonary\\_Infection.7.aspx](http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2006/03000/The_Futility_of_the_Clinical_Pulmonary_Infection.7.aspx)
- Cunha, B.A. (2007). Antibiotic selection is crucial for optimal empiric monotherapy of ventilator-associated pneumonia. *Critical Care Medicine*, 35(8): 1992-4. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Citation/2007/08000/Antibiotic\\_selection\\_is\\_crucial\\_for\\_optimal.33.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Citation/2007/08000/Antibiotic_selection_is_crucial_for_optimal.33.aspx)
- Czosnowski, Q. A., et al. (2009). Adjunctive Aerosolized Antibiotics for Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 29(9): 1054-60. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1592/phco.29.9.1054/full>
- Dellinger, R.P., et al. (2008a). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care medicine*, 34:17-60.
- Dellinger, R. P., et al. (2008b). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Medicine*, 34(1), 17-60. Recuperado de: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F00134-007-0934-2.pdf>
- Dezfulian, C., et al. (2005). Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *The American Journal of medicine*, 118(1): 11-8. Recuperado de: <https://tools.patient-safetyinstitute.ca/Communities/vap/Shared%20Documents/General/EVAC%20metaanalysis%20dezfulia2005.pdf>
- Diaz, E., Munoz, E., Agbaht, K. and Rello, J. (2007). Management of ventilator-associated pneumonia caused by multiresistant bacteria. *Current Opinion in Critical Care*, 13(1): 45-50. Recuperado de: [http://journals.lww.com/co-criticalcare/Abstract/2007/02000/Management\\_of\\_ventilator\\_associated\\_pneumonia.8.aspx](http://journals.lww.com/co-criticalcare/Abstract/2007/02000/Management_of_ventilator_associated_pneumonia.8.aspx)
- Domínguez, M. (2009). Neumonía Nosocomial. En: Caballero López, A. (ed.) *Terapia Intensiva*. 3ra ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Drusano, G. (2003). Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clinical Infectious Diseases*, 36: S42-S50.
- Dulhunty, J. M., et al. (2012). Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, 56(2): 236-44. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/56/2/10.1093\\_cid\\_cis856](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/56/2/10.1093_cid_cis856)
- Eachempati, S. R., Hydo, L. J., Shou, J. and Barie, P. S. (2009). Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 66(5): 1343-8. Recuperado de: [http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2009/05000/Does\\_De\\_Escalation\\_of\\_Antibiotic\\_Therapy\\_for.13.aspx](http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2009/05000/Does_De_Escalation_of_Antibiotic_Therapy_for.13.aspx)
- Eom, C.-S., et al. (2011). Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 183(3): 310-9. Recuperado de: <http://www.cmaj.ca/content/183/3/310.short>
- Esperatti, M., et al. (2009). Pneumonia in the ICU Acquired or Not during Ventilation. A48. *Ventilador-Associated and Nosocomial Pneumonia*, A1744. Recuperado de: [http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2009.179.1\\_MeetingAbstracts.A1744](http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2009.179.1_MeetingAbstracts.A1744)
- Esperatti, M., et al. (2010). Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(12): 1533-9. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Adamantia\\_Liapikou/publication/45537990.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Adamantia_Liapikou/publication/45537990.pdf)



- Ewig, S. (2011). Nosocomial pneumonia: de-escalation is what matters. *The Lancet Infectious Diseases*, 11(3): 155-7. Recuperado de: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(11\)70003-2.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(11)70003-2.pdf)
- Ewig, S., Welte, T. and Torres, A. (2012). Is healthcare-associated pneumonia a distinct entity needing specific therapy? *Current Opinion in Infectious Diseases*, 25(2): 166-75. Recuperado de: <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.25.0a/ovidweb.cgi?>
- Fagon, J. Y. (2011). Biological markers and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Critical Care*, 15(2): 130. Recuperado de: <https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/cc10050?site=ccforum.biomedcentral.com>
- Fagon, J. Y. and Chastre, J. (2005). Antimicrobial treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clinics in chest medicine*, 26(1), 97-104. Recuperado de: [http://www.chestmed.theclinics.com/article/S0272-5231\(04\)00095-4/pdf](http://www.chestmed.theclinics.com/article/S0272-5231(04)00095-4/pdf)
- Fagon, J. Y., et al. (2000). Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia: prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(3): 753-62. Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.161.3.9904115>
- Falagas, M. E., Tansarli, G. S., Ikawa, K. and Vardakas, K. Z. (2012). Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 56(2): 272-82. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/56/2/10.1093\\_cid\\_cis857/1/cis857.pdf?](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/56/2/10.1093_cid_cis857/1/cis857.pdf?)
- Ferrer, M., et al. (2010). Validation of the American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases*, 50(7): 945-52. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/50/7/10.1086/651075/2/50-7-W3Q](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/50/7/10.1086/651075/2/50-7-W3Q)
- File Jr, T. (2014). Treatment of hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia in adults. *UpToDate*. UpToDate, Waltham (MA).
- File Jr, T. M., et al. (2010). Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, doubled-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 51(12): 1395-1405. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/51/12/10.1086/657313/2/51-12-1395.pdf?](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/51/12/10.1086/657313/2/51-12-1395.pdf?)
- File, T. M., Bartlett, J. G. and Thorner, A. R. (2013). Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia in adults.
- Florescu, D. F., et al. (2012). What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clinical Infectious Diseases*, 54(5): 670-80. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/54/5/10.1093/cid/cir934/2/cir934.pdf?](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/54/5/10.1093/cid/cir934/2/cir934.pdf?)
- Food, U. and Administration, D. (2014). FDA drug safety communication: FDA warns of increased risk of death with iv antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new boxed warning.
- Freire, A. T., et al. (2010). Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 68(2): 140-51. Recuperado de: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0732889310002099.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0732889310002099.pdf?locale=es_ES)
- Garnacho-Montero, A., Timsit, F. (2019): Managing Acinetobacter Baumannii Infections. *Curr Opin Infect Dis*, 32(1):69-76.
- Gastmeier, P. and Geffers, C. (2007). Prevention of ventilator-associated pneumonia: analysis of studies published since 2004. *Journal of Hospital Infection*, 67(1): 1-8. Recuperado de: [http://www0.sun.ac.za/Physiotherapy\\_ICU\\_algorithm/Documentation/Changes%20on%20CxR/VAP/References/Gastmeier\\_07.pdf](http://www0.sun.ac.za/Physiotherapy_ICU_algorithm/Documentation/Changes%20on%20CxR/VAP/References/Gastmeier_07.pdf)
- Giamarellos-Bourboulis, E.J., et al. (2008). Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 46(8), 1157-64. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/46/8/10.1086/529439/2/46-8-1157.pdf?](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/46/8/10.1086/529439/2/46-8-1157.pdf?)
- Gibot, S., et al. (2004). Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 350(5): 451-8. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa031544>
- Gradon, J. D. (1997). Comparative trials of antibiotic regimens: Darwin versus the "bottom line". *Critical Care Medicine*, 25(10): 1628-9. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Citation/1997/10000/Comparative\\_trials\\_of\\_antibiotic\\_regimens\\_\\_Darwin.6.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Citation/1997/10000/Comparative_trials_of_antibiotic_regimens__Darwin.6.aspx)

- Guckian, J. C. and Christensen, W. D. (1978). Quantitative culture and gram stain of sputum in pneumonia. *American Review of Respiratory Disease*, 118(6): 997-1005. Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/arrd.1978.118.6.997>
- Haque, N. Z., et al. (2010). Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentration to mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated pneumonia. *CHEST Journal*, 138: 1356-162.
- Hedrick, T. L., et al. (2008). Differences in early-and late-onset ventilator-associated pneumonia between surgical and trauma patients in a combined surgical or trauma intensive care unit. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 64(3), 714-20. Recuperado de: [http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2008/03000/Differences\\_in\\_Early\\_\\_and\\_Late\\_Onset.19.aspx](http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2008/03000/Differences_in_Early__and_Late_Onset.19.aspx)
- Heyland, D. K., Cook, D. J., Jaeschke, R., Lee, H. N. and Guyatt, G. H. (1994). Selective decontamination of the digestive tract: an overview. *Chest*, 105(4): 1221-9. Recuperado de: <http://acpjc.acponline.org/Content/120/3/issue/ACPJC-1994-120-3-066.htm>
- Heyland, D. K., et al. (2008). Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Critical Care Medicine*, 36(3): 737-44. Recuperado de: [http://www.ubccriticalcaremedicine.ca/academic/jc\\_article/Mono%20vs%20Combo%20Therapy%20for%20VAP%20CCM%20\(Jan%2010%202008\).pdf](http://www.ubccriticalcaremedicine.ca/academic/jc_article/Mono%20vs%20Combo%20Therapy%20for%20VAP%20CCM%20(Jan%2010%202008).pdf)
- Hidayat, L. K., Hsu, D. I., Quist, R., Shriner, K. A. and Wong-Beringer, A. (2006). High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Archives of Internal Medicine*, 166(19): 2138-44. Recuperado de: <http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/data/journals/intemed/5560/oi60111.pdf>
- Ibrahim, E. H., et al. (2001). Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Critical Care Medicine*, 29(6): 1109-15. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2001/06000/Experience\\_with\\_a\\_clinical\\_guideline\\_for\\_the.3.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2001/06000/Experience_with_a_clinical_guideline_for_the.3.aspx)
- Ibrahim, E. H., Ward, S., Sherman, G. and Kollef, M. H. (2000). A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *CHEST Journal*, 117(5), 1434-42. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/1020/d5eb1f99e19dde34a6eec1a67778826a2064.pdf>
- Ioannas, M., Ewig, S. and Torres, A. (2003). Treatment failures in patients with ventilator-associated pneumonia. *Infectious Disease Clinics of North America*, 17: 753-71.
- Jackson, S.-R., Ernst, N. E., Mueller, E. W. and Butler, K. L. (2008). Utility of bilateral bronchoalveolar lavage for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill surgical patients. *The American Journal of Surgery*, 195(2): 159-63. Recuperado de: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0002961007008288.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0002961007008288.pdf?locale=es_ES)
- Jeffres, M. N., et al. (2006). Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *CHEST Journal*, 130: 947-55.
- Kalil, A. C., Klompas, M., Haynatzki, G. and Rupp, M. E. (2013). Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *British Medicine Journal Open*, 3(10), e003912. Recuperado de: <http://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/3/10/e003912.full.pdf>
- Kasiakou, S. K., Sermaidis, G. J., Michalopoulos, A., Soteriades, E. S. and Falagas, M. E. (2005). Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Infectious Diseases*, 5(9), 581-589. Recuperado de: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(05\)70218-8.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(05)70218-8.pdf)
- Kett, D. H., et al. (2011). Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 11(3), 181-189. Recuperado de: <http://rtjournalonline.com/2011%20Lancet%20adherence%20to%20protocols%20increases%20mortality.pdf>
- Kim, A., Sutherland, C. A., Kuti, J. L. and Nicolau, D. P. (2007). Optimal Dosing of Piperacillin-Tazobactam for the Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Prolonged or Continuous Infusion? *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 27(11), 1490-1497. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1592/phco.27.11.1490/pdf>
- Klompas, M. (2007). Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *Jama*, 297(14), 1583-1593. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1592/phco.27.11.1490/pdf>
- Klompas, M. (2010). Ventilator-associated pneumonia: is zero possible? Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/51/10/10.1086/656738/2/51-10-1123.pdf](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/51/10/10.1086/656738/2/51-10-1123.pdf)

- Kofteridis, D. P., *et al.* (2010). Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 51(11): 1238-44. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/51/11/10.1086/657242/2/51-11-1238.pdf?](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/51/11/10.1086/657242/2/51-11-1238.pdf?)
- Kohlenberg, A., Schwab, F., Behnke, M., Geffers, C. and Gastmeier, P. (2010). Pneumonia associated with invasive and noninvasive ventilation: an analysis of the German nosocomial infection surveillance system database. *Intensive Care Medicine*, 36(6): 971-8. Recuperado de: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00134-010-1863-z.pdf>
- Kollef, M. H. (1999). The prevention of ventilator-associated pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 340(8): 627-34. Recuperado de: <http://www.zirkin.com/em/articles/General%20Critical%20Care/Core/VAP/Kollef%20VAP%20NEJM%2099.pdf>
- (2003). Selective digestive decontamination should not be routinely employed. *CHEST Journal*, 123: 464S-468S.
- (2004). Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Critical Care Medicine*, 32(6): 1396-1405. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2004/06000/Prevention\\_of\\_hospital\\_associated\\_pneumonia\\_and.25.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2004/06000/Prevention_of_hospital_associated_pneumonia_and.25.aspx)
- (2009). Health care-associated pneumonia: perception versus reality. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/49/12/10.1086/648430/2/49-12-1875.pdf?](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/49/12/10.1086/648430/2/49-12-1875.pdf?)
- Kollef, M.H., Afessa, B., Anzueto, A., *et al.* (2008). Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA*, 300:805.
- Kollef, M. H. and Micek, S. T. (2005). Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*, 33(8): 1845-53. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2005/08000/Strategies\\_to\\_prevent\\_antimicrobial\\_resistance\\_in.24.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2005/08000/Strategies_to_prevent_antimicrobial_resistance_in.24.aspx)
- Kollef, M.H., *et al.* (2005). Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *CHEST Journal*, 128: 3854-62.
- (2006). Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest Journal*, 129(5): 1210-8. Recuperado de: [http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)50699-5/pdf](http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)50699-5/pdf)
- (2012). A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Critical Care*, 16(6): R218. Recuperado de: <https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/cc11862?site=ccforum.biomedcentral.com>
- Kuti, J., Kiffer, C., Mendes, C. and Nicolau, D. (2008). Pharmacodynamic comparison of linezolid, teicoplanin and vancomycin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci collected from hospitals in Brazil. *Clinical Microbiology and Infection*, 14(2): 116-23. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2007.01885.x/pdf>
- Kwa, A. L., Loh, C., Low, J. G., Kurup, A. and Tam, V. H. (2005). Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases*, 41(5): 754-7. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/41/5/10.1086/432583/2/41-5-754.pdf?](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/41/5/10.1086/432583/2/41-5-754.pdf?)
- Labelle, A. J., Arnold, H., Reichley, R. M., Micek, S. T. and Kollef, M. H. (2010). A comparison of culture-positive and culture-negative health-care-associated pneumonia. *CHEST Journal*, 137: 1130-7.
- Lee, L. S., *et al.* (2010). Comparison of 30-min and 3-h infusion regimens for imipenem/cilastatin and for meropenem evaluated by Monte Carlo simulation. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 68(3): 251-8. Recuperado de: [http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/39778575/Comparison\\_of\\_30-min\\_and\\_3-h\\_infusion\\_re20151107-11553-1v2xid7.pdf?](http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/39778575/Comparison_of_30-min_and_3-h_infusion_re20151107-11553-1v2xid7.pdf?)
- Lesho, E. (2005). Role of inhaled antibacterials in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 3(3): 445-51. Recuperado de: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14787210.3.3.445>
- Liu, C., *et al.* (2011). Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clinical Infectious Diseases*, 52(3): e18-e55. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/52/3/10.1093\\_cid\\_ciq146/4/ciq146.pdf?](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/52/3/10.1093_cid_ciq146/4/ciq146.pdf?)
- Lodise Jr, T. P., Lomaestro, B. and Drusano, G. L. (2007). Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clinical Infectious Diseases*,

- 44(3): 357-63. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/44/3/10.1086/510590/2/44-3-357.pdf](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/44/3/10.1086/510590/2/44-3-357.pdf)
- Lorente, L. (2008). Nonpharmacologic measures to prevent ventilator-associated pneumonia. *Clinical Pulmonary Medicine*, 15(2): 63-70. Recuperado de: <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.25.0a/ovidweb.cgi?>
- Lorente, L., et al. (2005). Ventilator-associated pneumonia using a closed versus an open tracheal suction system. *Critical Care Medicine*, 33(1): 115-9. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Leonardo\\_Lorente/publication/8086134/stem.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Leonardo_Lorente/publication/8086134/stem.pdf)
- Lu, Q., et al. (2011). Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184(1): 106-15. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/b643/a5b227b369bd67fb00ae6378ff9581d0b6dc.pdf>
- Luyt, C.-E., Chastre, J., Fagon, J.-Y. and Group, V. T. (2004). Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Medicine*, 30(5): 844-52. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Charles\\_Edouard\\_Luyt/publication/8578729/identification-and-management-of-ventilator-associated-pneumonia.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Charles_Edouard_Luyt/publication/8578729/identification-and-management-of-ventilator-associated-pneumonia.pdf)
- Luyt, C.-E., Combes, A., Nieszkowska, A., Trouillet, J.-L. and Chastre, J. (2009). Aerosolized antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 22(2): 154-8. Recuperado de: <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.25.0a/ovidweb.cgi?>
- Ma, H. M., Wah, J. L. S. and Woo, J. (2012). Should nursing home-acquired pneumonia be treated as nosocomial pneumonia? *Journal of the American Medical Directors Association*, 13(8): 727-31. Recuperado de: <https://www.researchgate.net/profile.pdf>
- Magnotti, L. J., et al. (2009). Efficacy of monotherapy in the treatment of *Pseudomonas* ventilator-associated pneumonia in patients with trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 66(4): 1052-9. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/George\\_Maish/publication/24271440\\_Efficacy\\_of\\_Monotherapy\\_in\\_the\\_Treatment\\_of\\_Pseudomonas\\_Ventilato.pdf](https://www.researchgate.net/profile/George_Maish/publication/24271440_Efficacy_of_Monotherapy_in_the_Treatment_of_Pseudomonas_Ventilato.pdf)
- Martínez-Pellús, A., et al. (1994). Previene la cefotaxima la neumonía precoz en pacientes politraumatizados sometidos a descontaminación faríngea? *Medicina Intensiva*, 18(6): 245-9. Recuperado de: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=4221807>
- Mckenzie, C. (2011). Antibiotic dosing in critical illness. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(suppl\_2), ii25-ii31. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.\\_&Key-Pair-Id=APKAIUCZBIA4LVPVW3Q](https://oup.silverchair-cdn._&Key-Pair-Id=APKAIUCZBIA4LVPVW3Q)
- Meduri, G. U. (1990). Ventilator-associated pneumonia in patients with respiratory failure. *Chest*, 97: 1208-19.
- Meduri, G. U. (1992). International consensus conference: clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Introduction. *Chest*, 102: 551-2. Recuperado de: Ventilator-Associated pneumonia in patients with respiratory failure
- Meduri, G., Beals, D., Majjub, A. and Baselski, V. (1994). Protected bronchoalveolar lavage. A new bronchoscopic technique to retrieve uncontaminated samples from intubated patients: A review. *Critical Care Medicine*, 22, 1683-91.
- Metersky, M.L., Wang, Y., et al. (2016). Trend in Ventilator-Associated Pneumonia Rates Between 2005 and 2013. *JAMA*, 316(22):2427-9. Recuperado de : <http://jamanetwork.com/>
- Michalopoulos, A., et al. (2008). Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respiratory Medicine*, 102(3), 407-412. Recuperado de: <http://ac.els-cdn.com/S0954611107004337/1-s2.0-S0954611107004337-main.pdf?>
- Michel, F., et al. (2005). Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *CHEST Journal*, 127: 589-97.
- Mimoz, O. and Dahyot-Fizelier, C. (2007). Prevention of ventilator-associated pneumonia: Do not forget to disinfect the mouth. *Critical Care Medicine*, 35(2): 668-9. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccm-journal/Citation/2007/02000/Prevention\\_of\\_ventilator\\_associated\\_pneumonia\\_\\_Do.67.aspx](http://journals.lww.com/ccm-journal/Citation/2007/02000/Prevention_of_ventilator_associated_pneumonia__Do.67.aspx)
- Mohr, J. F. and Murray, B. E. (2007). Point: vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, 44(12): 1536-42. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/44/12/10.1086/518451/2/44-12-1536.pdf?](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/44/12/10.1086/518451/2/44-12-1536.pdf?)
- Moise, P. A., Forrest, A., Bhavnani, S. M., Birmingham, M. C. and Schentag, J. J. (2000). Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. *American Journal of Health-System pharmacy*, 57(suppl 2): S4-S9. Recuperado de: [http://www.ajhp.org/content/57/suppl\\_2/S4.short?sso-checked=true](http://www.ajhp.org/content/57/suppl_2/S4.short?sso-checked=true)

- Moise, P. A., Sakoulas, G., Forrest, A. and Schentag, J. J. (2007). Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(7): 2582-6. Recuperado de: <http://aac.asm.org/content/51/7/2582.full.pdf+html>
- Mondi, M. M., et al. (2005). Prospective comparison of bronchoalveolar lavage and quantitative deep tracheal aspirate in the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 59, 891-896.
- Murray, T. and Goodyear-Bruch, C. (2007). Ventilator-associated pneumonia improvement program. *AACN Advanced Critical Care*, 18, 190-199.
- Murri, R. and De Pascale, G. (2011). The challenge of identifying resistant-organism pneumonia in the emergency department: still navigating on the erie canal? Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/54/2/10.1093/cid/cir794/2/cir794.pdf?](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/54/2/10.1093/cid/cir794/2/cir794.pdf?)
- Muscedere, J., et al. (2011). Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 39(8): 1985-91. Recuperado de: [intensivo.sochipe.cl/subidos/catalogo3/drenaje%20subgl%F3tico%20y%20NAVM%20CCM%202011.pdf](http://intensivo.sochipe.cl/subidos/catalogo3/drenaje%20subgl%F3tico%20y%20NAVM%20CCM%202011.pdf)
- Nachtigall, I., et al. (2009). Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients. *Critical Care Medicine*, 37: 159.
- Nair, G.B., Niederman, M.S. (2017). Using Ventilator-Associated Pneumonia Rates as a Health Care Quality Indicator. A Contentious Concept. *Semin Respir Crit Care Med*, 38(3):237-44.
- Napolitano, L. M. (2003). Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: what's new in diagnosis and treatment?. *American Journal of Surgery*, 186(5A): 4S-14S. Recuperado de <http://saithan.net/critical%20care/VAP%20diagnosis%20and%20treatment.pdf>
- Nicasio, A.M., et al. (2010). Pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice in patients with ventilator-associated pneumonia. *Journal Critical Care*, 25(1): 69-77. Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944109000720>
- Niederman, M.S. (2006). Bronchoscopic for ventilator-associated pneumonia Show me the money (outcome benefit). *Critical Care Medicine*, 26(2): 198-9.
- Niederman, M.S. (2006). De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Critical Care*, 12(5): 452-7.
- Noel, G. J., et al. (2008). Ceftobiprole versus ceftazidime combined with linezolid for treatment of patients with nosocomial pneumonia. Poster K-486. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy and Infectious Diseases Society of America, Washington, DC.
- Nowak, M. A., Nowak, M. A., Nelson, R. E., Breidenbach, J. L., Thompson, P. A. and Carson, P. A. (2012). Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 69(1): 1500-8. Recuperado de <http://www.ahaphysicianforum.org/resources/appropriate-use/antimicrobial/content%20files%20pdf>
- Paterson, D. L. (2006). The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clinical Infectious Diseases*, 43(Suppl 2): S43. Recuperado de [https://academic.oup.com/cid/article/43/Supplement\\_2/S43/332635/The-Epidemiological-Profile-of-Infections-with](https://academic.oup.com/cid/article/43/Supplement_2/S43/332635/The-Epidemiological-Profile-of-Infections-with)
- Paterson, D. L. and Rogers, B. A. (2010). How soon is now? The urgent need for randomized, controlled trials evaluating treatment of multidrug-resistant bacterial infection. *Clin Infect Dis*, 51:1245. Recuperado de [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/51/11/10.1086/657243/2/51-11-1245.pdf?](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/51/11/10.1086/657243/2/51-11-1245.pdf?)
- Pham, L., et al. (1991). Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *American Review of Respiratory Disease*, 14(10): 55-61. Recuperado de: [http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm/143.5\\_Pt\\_1.1055](http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.1055)
- Póvoa, P. (2008). Serum markers in community-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 21(2): 157-62. Recuperado de: <http://ovidsp.tx.ovid.com/ovftpd-fs/FPDDNCLBGGHPD00/fs046/ovft/live/gv023/00001432/00001432-200804000-00009.pdf>
- Prasad, P., Sun, J., Danner, R. L. and Natanson, C. (2012). Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clinical Infectious Diseases*, 54(12): 1699-70. Recuperado de <http://europepmc.org/articles/pmc3404716>
- Pugin, J., et al. (1991). Diagnosis of ventilator associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *American Review of Respiratory Disease*, 143: 1121-9. Recuperado de [http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm/143.5\\_Pt\\_1.1121](http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.1121)

- Ramírez, P., Ferrer, M. and Torres, A. (2007). Prevention measures for ventilator-associated pneumonia: a new focus on the endotracheal tube. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 20(2), 190-197. Recuperado de [https://www.researchgate.net/profile/Paula\\_Ramirez3/publication.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Paula_Ramirez3/publication.pdf)
- Rattanaumpawan, P., Lorsutthitham, J., Ungprasert, P. and Thamlikitkul, V. (2010). Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*, 65:2645. Recuperado de <https://academic.oup.com/jac/article/65/12/2645/753556/Randomized-controlled-trial-of-nebulized>
- Rea-Neto, A., et al. (2008). Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Critical Care*, 12:R56. Recuperado de <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc6877>
- Reignier, J., et al. (2013). Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA*, 309(3): 249-56. Recuperado de <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1557711>
- Rello, J. and Díaz, E. (2003). Pneumonia in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*, 31(10): 2544-51. Recuperado de <http://www.ccmpitt.com/ebm/vap/ID-%20pneumonia%20in%20the%20ICU%20review%202003.pdf>
- Rello, J., et al. (2000). Appropriate antibiotic treatment for pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 31: 1313-14. Recuperado de <https://academic.oup.com/cid/article/31/5/1313/331789/Appropriate-Antibiotic-Treatment-for-Pneumonia>
- Rello, J., et al. (2004). De-escalation therapy in ventilator associated pneumonia. *Critical Care Medicine*, 32(11). Recuperado de <http://www.medscape.com/viewarticle/494239>
- Roberts, J. A., Webb, S., Paterson, D., Ho, K. M. and Lipman, J. (2009). A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Critical Care Medicine*, 37(6), 2071-2078.
- Rubinstein, E., et al. (2011). Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clinical Infectious Diseases*, 52, 31. Recuperado de <https://academic.oup.com/cid/article/52/1/31/403608/Telavancin-versus-Vancomycin-for-Hospital-Acquired>
- Rubinstein, E., Kollef, M. H. and Nathwani, D. (2008). Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, 46(Suppl 5), S378-S385. Recuperado de [https://academic.oup.com/cid/article-pdf/46/Supplement\\_5/S378/1282070/46-Supplement\\_5-S378.pdf](https://academic.oup.com/cid/article-pdf/46/Supplement_5/S378/1282070/46-Supplement_5-S378.pdf)
- Rumbak, M. J. and Cancio, M. R. (1995). Significant reduction in *Methicillin-resistant staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia with institution of prevention protocol. *Critical Care Medicine*, 23, 1200-1203.
- Rybak, M. J., et al. (2009). Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clinical Infectious Diseases*, 49(3), 325-327. Recuperado de <https://academic.oup.com/cid/article/49/3/325/496155/Vancomycin-Therapeutic-Guidelines-A-Summary-of>
- Rybak, M., et al. (2009). Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66(1), 82-98. Recuperado de <http://www.ajhp.org/content/66/1/82.short?sso-checked=true>
- Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists Collaborative Group. (1993). Meta-Analysis of randomized controlled trials of Selective Decontamination of the Digestive Tract. *British Medicine Journal*, 307(6903): 525-32.
- Seymann, G. B., et al. (2009). The HCAP gap: differences between self-reported practice patterns and published guidelines for health care-associated pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 49(12): 1868-74. Recuperado de <https://academic.oup.com/cid/article/49/12/1868/437347/The-HCAP-Gap-Differences-between-Self-Reported>
- Shaw, M. J. (2005). Ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 11(3), 236-241. Recuperado de: <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.25.0a/ovidweb.cgi?WebLinkFrameset>
- Shaw, M. J. (2005). Ventilator-Associated Pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 11(3): 236-41.
- Shea, K. M., et al. (2009). Comparative pharmacodynamics of intermittent and prolonged infusions of piperacillin/tazobactam using Monte Carlo simulations and steady-state pharmacokinetic data from hospitalized patients. *The Annals of Pharmacotherapy*, 43(11): 1747. Recuperado de <http://www.area-c54.it/public/comparative%20pharmacodynamics%20of%20.pdf>
- Shiu, J., Wang, E., Tejani, A. and Wasdell, M. (2013). Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections.

- Shorr, A. F., Duh, M. S., Kelly, K. M., Kollef, M. H. and Crit Study, G. (2004). Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: a potential link? *Critical Care Medicine*, 32(3): 666-74. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjjournal/Abstract/2004/03000/Red\\_blood\\_cell\\_transfusion\\_and.8.aspx](http://journals.lww.com/ccmjjournal/Abstract/2004/03000/Red_blood_cell_transfusion_and.8.aspx)
- Shorr, A. F., et al. (2011). Validation of a clinical score for assessing the risk of resistant pathogens in patients with pneumonia presenting to the emergency department. *Clinical Infectious Diseases*, 54(2): 193-8. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/54/2/10.1093/cid/cir813/2/cir813.pdf](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/54/2/10.1093/cid/cir813/2/cir813.pdf)
- Shorr, A. F., Sherner, J. H., Jackson, W. L. and Kollef, M. H. (2005). Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 33(1): 46-53. Recuperado de: <http://www.ccmpitt.com/ebm/vap/VAP-%20invasive%20approaches%20metaanalysis%202005.pdf>
- Sieger, B., Berman, S. J., Geckler, R. W. and Farkas, S. A. (1997). Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomized study. *Critical Care Medicine*, 25(10): 1663-70. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjjournal/Abstract/1997/10000/Empiric\\_treatment\\_of\\_hospital\\_acquired\\_lower.15.aspx](http://journals.lww.com/ccmjjournal/Abstract/1997/10000/Empiric_treatment_of_hospital_acquired_lower.15.aspx)
- Society, A. T. and America, I. D. S. O. (2005). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 171: 388-416. Recuperado de: <http://ci.nii.ac.jp/naid/30022717618/>
- Souweine, B., et al. (1998). Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Critical Care Medicine*, 26(2): 236-44. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjjournal/Abstract/1998/02000/Diagnostic\\_accuracy\\_of\\_protected\\_specimen\\_brush.17.aspx](http://journals.lww.com/ccmjjournal/Abstract/1998/02000/Diagnostic_accuracy_of_protected_specimen_brush.17.aspx)
- Stevens, D. L., et al. (2007). Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Infectious Diseases*, 195(2): 202-11. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/jid/195/2/10.1086\\_510396/2/195-2-202.pdf](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/jid/195/2/10.1086_510396/2/195-2-202.pdf)
- Stoutenbeek, C. P., Van Saene, H., Miranda, D. and Zandstra, D. (1984). The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Medicine*, 10(4): 185-92. Recuperado de: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F-BF00259435.pdf>
- Sun, X., Wagner, D. P. and Knaus, W. A. (1996). Does selective decontamination of the digestive tract reduce mortality for severely ill patients? *Critical Care Medicine*, 24(5): 753-5. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjjournal/Abstract/1996/05000/Does\\_selective\\_decontamination\\_of\\_the\\_digestive.5.aspx](http://journals.lww.com/ccmjjournal/Abstract/1996/05000/Does_selective_decontamination_of_the_digestive.5.aspx)
- Tablan, O. C., et al. (1994). Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 15(9): 588-627. Recuperado de: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/guideline-for-prevention-of-nosocomial-pneumonia/B21442BE-47667DC4ECC0DAC68C302106>
- Tamma, P. D., Putcha, N., Suh, Y. D., Van Arendonk, K. J. and Rinke, M. L. (2011). Does prolonged  $\beta$ -lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *British Medical Clinics of Infectious Diseases*, 11(1): 181. Recuperado de: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2334-11-181?site=bmcinfectdis.biomedcentral.com>
- Tobin, M. J. and Grenvik, A. (1984). Nosocomial lung infection and its diagnosis. *Critical Care Medicine*, 12(3): 191-9. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjjournal/Abstract/1984/03000/Nosocomial\\_lung\\_infection\\_and\\_its\\_diagnosis.8.aspx](http://journals.lww.com/ccmjjournal/Abstract/1984/03000/Nosocomial_lung_infection_and_its_diagnosis.8.aspx)
- Torres, A. and Valencia, M. (2005). Does ventilator-associated tracheobronchitis need antibiotic treatment? *Critical Care*, 9(3): 255. Recuperado de: <https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/cc3535?site=ccforum.biomedcentral.com>
- Torres, A., et al. (1989). Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *American Review of Respiratory Diseases*, 140(2), 306-310. Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm/140.2.306>
- Vacas-Córdoba, M., Cardozo-Espinola, C., et al. (2017). Empirical treatment of adults with hospital-acquired pneumonia: lights and shadows of the 2016 Clinical Practice ATS/IDSA Guidelines. *Rev Esp Quimioter*, 30 (Suppl. 1): 30-3.
- Van Wart, S. A., Andes, D. R., Ambrose, P. G. and Bhavnani, S. M. (2009). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling to support doripenem dose regimen optimization for critically ill patients. *Diagnostic*

- Microbiology and Infectious Diseases*, 63(4): 409-14. Recuperado de: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0732889309000480.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0732889309000480.pdf?locale=es_ES)
- Vandenbroucke-Grauls, C. and Vandenbroucke, J. (1991). Effect of selective decontamination of the digestive tract on respiratory tract infections and mortality in the intensive care unit. *The Lancet*, 338(8771): 859-62. Recuperado de: <https://acpjc.acponline.org/Content/116/1/issue/ACPJC-1992-116-1-012.htm>
- Verwaest, C., et al. (1997). Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit. *Critical Care Medicine*, 25(1): 63-71. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjjournal/Abstract/1997/01000/Randomized,\\_controlled\\_trial\\_of\\_selective.14.aspx](http://journals.lww.com/ccmjjournal/Abstract/1997/01000/Randomized,_controlled_trial_of_selective.14.aspx)
- Walkey, A. J., O'donnell, M. R. and Wiener, R. S. (2011). Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CHEST Journal*, 139(5): 1148-55. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3087458/pdf/101556.pdf>
- Weber, M. D. and Thammasitboon, S. (2007). A critical appraisal of "Blind and bronchoscopic sampling methods in suspected ventilator-associated pneumonia: A multicentre prospective study" by Mentec et al. (*Intensive Care Med*, 30: 1319-26). *Pediatric Critical Care Medicine*, 8(3): 272-5. Recuperado de: [http://journals.lww.com/pccmjjournal/Abstract/2007/05000/A\\_critical\\_appraisal\\_of\\_\\_Blind\\_and\\_bronchosopic.14.aspx](http://journals.lww.com/pccmjjournal/Abstract/2007/05000/A_critical_appraisal_of__Blind_and_bronchosopic.14.aspx)
- Wunderink, R. (2010). Welkommen to our world. Emergence of antibiotic resistance with selective decontamination of the digestive tract. *American Journal of Respiratory Critics Care Medicine*, 181: 426.
- Wunderink, R. G., et al. (2012). Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clinical Infectious Diseases*, 54(5), 621-629. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/cid/54/5/10.1093\\_cid\\_cir895/1/cir895.pdf?](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/54/5/10.1093_cid_cir895/1/cir895.pdf?)
- Yap, V., Datta, D. and Metersky, M. L. (2013). Is the Present Definition of Health Care-Associated Pneumonia the Best Way to Define Risk of Infection with Antibiotic-Resistant Pathogens? *Infectious Disease Clinics of North America*, 27(1): 1-18. Recuperado de: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0891552012001183.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0891552012001183.pdf?locale=es_ES)
- Zilberberg, M. D., Shorr, A. F., Micek, S. T., Mody, S. H. and Kollef, M. H. (2008). Antimicrobial therapy escalation and hospital mortality among patients with health-care-associated pneumonia: a single-center experience. *CHEST Journal*, 134: 963-8.



## ENDOCARDITIS INFECCIOSA

*Dra. Ana Luisa Alonso Mariño*

La endocarditis infecciosa fue reconocida como una entidad clínica desde 1950 y la Asociación Americana del Corazón (AHA) estableció por primera vez las guías de su tratamiento en 1955. Esta enfermedad es grave y se caracteriza por estar presente en una diversidad de formas que varían según la manifestación clínica inicial, la cardiopatía subyacente, el microorganismo implicado, la presencia o ausencia de complicaciones y las características subyacentes del paciente, y que, a pesar de los grandes progresos médicos y quirúrgicos en su diagnóstico y tratamiento, es una entidad que en el siglo XXI continúa teniendo elevada morbilidad y mortalidad.

### Definición

La endocarditis infecciosa es una infección intravascular microbiana que afecta a estructuras intracardíacas en contacto con la sangre, e incluye las infecciones de los grandes vasos intratorácicos y cuerpos extraños intracardíacos, que puede ser causada por bacterias, hongos, Clamidias, Rickettsias o virus o ambos. Su lesión inicial característica consiste en una vegetación de tamaño variable, aunque también en fases iniciales puede identificarse mediante ecocardiografía.

### Clasificación

La endocarditis infecciosa se clasificaba de acuerdo con su modo de presentación (aguda, subaguda o crónica). La enfermedad solía describirse en dos formas clínicas (aguda y subaguda), aunque algunos autores preferían sustituir el término subagudo por crónico. Esta clasificación no tiene vigencia actual, pero debe conocerse por razones históricas.

Se consideraban agudos los casos cuando la infección ocurría en válvulas casi siempre sanas, por gérmenes virulentos como: *Staphylococcus aureus* y en ocasiones Neumococos, Estreptococos del grupo A y Gonococos, con destrucción rápida de las válvulas cardíacas produciendo focos metastásicos diseminados y la muerte en menos de 6 semanas.

La endocarditis infecciosa subaguda se refiere a la infección de válvulas dañadas (casi siempre reumáticas) con microorganismos más o menos virulentos, generalmente, Estreptococos, Enterococos, Estafilococo coagulasa negativa (SCN) o cocobacilos gramnegativos, con evolución insidiosa durante semanas o meses que raramente causa focos metastásicos.

Otras clasificaciones utilizadas fueron:

- Por la cardiopatía de base:
  - Enfermedad reumática.
  - Enfermedad congénita.
  - Enfermedad degenerativa.
  - En adictos a drogas por vía intravenosa.

- Por la localización:
  - Mitral.
  - Aórtica.
  - Tricúspide.
  - Pulmonar.
  - Mural.
- Por el tejido que asienta:
  - Natural.
  - Protésico.
- Por el agente causal:
  - *Staphylococcus*.
  - *Streptococcus viridans*.
  - Enterococos.
  - Bacterias gramnegativas.
  - Hongos.
  - Otros.

Actualmente las clasificaciones basadas en el tipo de cardiopatías predisponentes, la localización anatómica de la infección, el lugar de adquisición, el agente causal y la presencia o ausencia de material protésico tienen las implicaciones terapéuticas y pronósticas más esclarecidas.

En un intento de evitar la superposición, las siguientes cuatro categorías de endocarditis infecciosa deben separarse, según la ubicación de la infección y la presencia o ausencia de material extraño intracardiaco:

- Endocarditis infecciosa sobre válvula nativa izquierda (EVN) (Véase fig. 129.1).
- Endocarditis infecciosa sobre válvula protésica izquierda (EVP) (Véase fig. 129.2):\*
  - Endocarditis infecciosa sobre válvula protésica precoz: <1 año tras la cirugía de la válvula.
  - Endocarditis infecciosa sobre válvula protésica tardía: >1 año tras la cirugía de la válvula.
- Endocarditis infecciosa derecha.
- Endocarditis relacionada con los dispositivos (esta incluye la endocarditis infecciosa que se desarrolla sobre los cables de marcapasos o desfibriladores, esté afectada o no la válvula).

En relación con el tipo de adquisición se pueden identificar las situaciones siguientes:

- Endocarditis infecciosa adquirida en la comunidad.
- Endocarditis infecciosa asociada a los cuidados sanitarios (nosocomial y no nosocomial).
- Endocarditis infecciosa en los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP).

Se considera nosocomial cuando se desarrolla en un paciente hospitalizado más de 48 h antes de la aparición de signos o síntomas de endocarditis infecciosa.

No nosocomial es aquella donde los signos y/o síntomas de la endocarditis infecciosa comienzan antes de 48 h después del ingreso, en un paciente con un contacto con la asistencia sanitaria, definido como:

- Asistencia en casa o terapia intravenosa; hemodiálisis o quimioterapia intravenosa menos de 30 días antes de la aparición de la endocarditis infecciosa.

---

<sup>1</sup> El punto de corte usado entre una EVP precoz y tardía era de 60 días, desde la implantación de la prótesis. En las guías del 2014 de la American Heart Association y American College of Cardiology Foundation, la EVP precoz es definida como la que ocurre en los primeros 60 días de la cirugía; la EVP intermedia cuando ocurre entre 60 y 365 días y EVP tardía cuando ocurre después de 1 año de la cirugía. Sin embargo, en este mismo contexto, estudios basados en los microorganismos encontrados en hemocultivos, han estimado conveniente hacer esta división al año de la cirugía, pues solo transcurrido ese período, se hallaba clara diferencia entre los agentes productores de endocarditis infecciosa.

- Hospitalizado en un servicio de cuidados agudos menos de 90 días antes de la aparición de la endocarditis infecciosa.
- Residente en un geriátrico o en un servicio de cuidados a largo plazo.

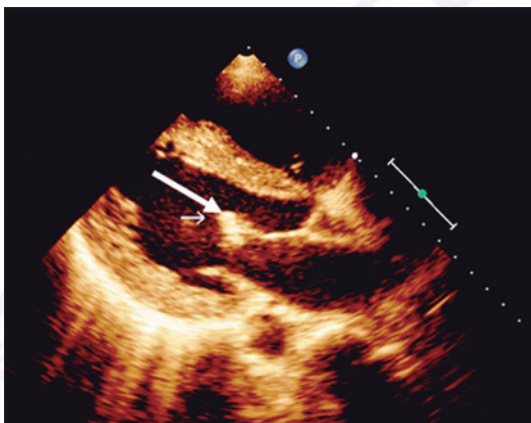
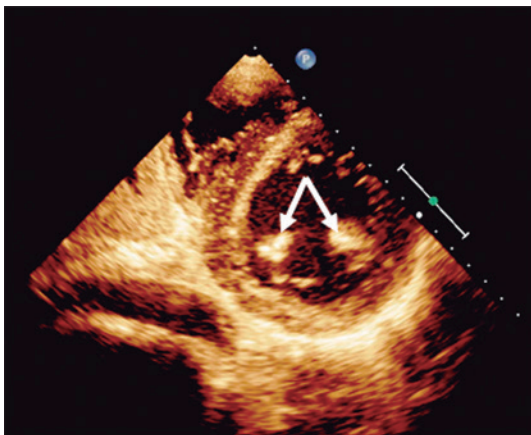


Fig. 129.1. Endocarditis infecciosa sobre válvula nativa mitral.

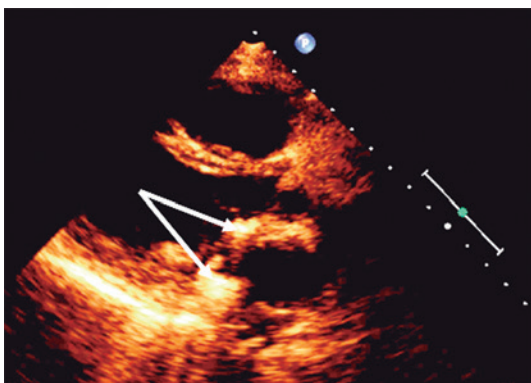


Fig. 129.2. Endocarditis infecciosas en válvula protésica mitral.

La endocarditis infecciosa adquirida en la comunidad es aquella donde los signos y síntomas de la endocarditis infecciosa comienzan 48 h después del ingreso en un paciente que no cumple los criterios de padecer infección asociada a la asistencia sanitaria.

La endocarditis infecciosa asociada al uso de drogas es aquella que se presenta en individuos que usan drogas por vía intravenosa, sin fuente alternativa de inyección.

## Criterios de endocarditis infecciosa activa

- Endocarditis infecciosa con fiebre persistente y hemocultivos positivos.
- En la cirugía se constata morfología inflamatoria activa.
- El paciente aún se encuentra con tratamiento antibiótico.
- Evidencia histopatológica de endocarditis infecciosa activa.

## Epidemiología

El perfil epidemiológico de la endocarditis infecciosa ha cambiado de manera considerable en los últimos años, especialmente en los países desarrollados; clásicamente la endocarditis infecciosa afectaba a pacientes jóvenes con una valvulopatía predisponente causada por enfermedad reumática, y los estreptococos del tipo viridans eran los patógenos más frecuentes. En la actualidad, la mayoría de los pacientes son de edad avanzada sin enfermedad valvular, y muchos estudios recientes señalan a *Staphylococcus aureus* como el germen causal más frecuente.

El mecanismo de adquisición de la endocarditis infecciosa también ha variado, pues el antecedente de manipulación dentaria antes del inicio de los síntomas es anecdótico, mientras que un porcentaje importante de los pacientes adquieren la infección como consecuencia de procedimientos realizados en el ámbito hospitalario.

La endocarditis infecciosa tiene una incidencia anual estimada de 3 a 9 casos por 100 000 habitantes y su incidencia aumenta con la edad desde 5 casos (100 000 habitantes en personas menores de 50 años) hasta 15-30 casos (100 000 habitantes en personas entre la sexta y octava década de la vida). No obstante, algunos autores consideran que la incidencia de la endocarditis infecciosa podría estar siendo infraestimada, debido a su alta dificultad diagnóstica, y que esta infraestimación podría ser mucho mayor en las unidades de cuidados intensivos (UCI), sobre todo cuando coexisten otros cuadros infecciosos como neumonías, colangiitis, etc.

En un estudio realizado en España en un hospital de tercer nivel, más de la tercera parte de los pacientes con diagnóstico de endocarditis en un periodo mayor que 6 años fue atendida en la unidad de cuidados intensivos por diferentes causas, fundamentalmente sepsis e insuficiencia cardíaca graves complicados o no con *shock*.

Esta entidad es más frecuente en hombres que en mujeres, en una proporción mayor que 2:1, no hay una explicación plausible para justificar esta posible menor susceptibilidad de las mujeres a la infección valvular, aunque se ha propuesto las diferencias hormonales como posible explicación.

Se debe destacar que en el 50 % de los casos, la enfermedad se desarrolla en pacientes que no tienen historia conocida de enfermedad valvular y que del 50 al 75 % de los pacientes con endocarditis sobre válvula nativa tienen factores predisponentes.

Los factores de riesgo o predisponentes (que pueden estar ausentes hasta en el 50 % de los casos) son:

- Cardiovasculares:
  - Válvulas protésicas intracardiacas.
  - Cardiopatías congénitas cianóticas no reparadas.
  - Antecedentes de endocarditis infecciosa.

- Lesión vascular degenerativa.
  - Enfermedad cardíaca reumática (<10 %).
  - Dispositivos intravasculares (catéter venoso central, electrodo de marcapasos).
  - Prolapso de la válvula mitral con regurgitación valvular o engrosamiento valvular severo.
- No cardiovasculares:
- Pacientes mayores de 65 años.
  - Hemodiálisis.
  - Fístulas arteriovenosas.
  - Comorbilidades: diabetes mellitus, VIH/sida, cirrosis hepática.
  - Uso de drogas intravenosas.
  - Infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios.

En EE. UU. en años recientes más de la tercera parte de los casos de endocarditis infecciosa que fueron reportados estaban asociados a los cuidados sanitarios.

La endocarditis infecciosa sobre válvula protésica es la forma más grave de endocarditis infecciosa y ocurre entre el 1 y el 6 % de los pacientes con prótesis valvular; afecta a las válvulas mecánicas y bioprotésicas por igual y constituye entre el 10 y el 30 % de todos los casos de endocarditis infecciosa.

En cuanto a la mortalidad, la mayoría de los autores señalan que la mortalidad hospitalaria de la endocarditis infecciosa oscila entre el 11 y el 26 % y a los 5 años es aproximadamente del 40 %. Las tasas varían mucho entre los diferentes subgrupos y puede llegar a ser del 70 % en determinados grupos de población de alto riesgo; los pacientes con endocarditis infecciosa que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos, presentan un pronóstico mucho más desfavorable.

En general, se puede decir que en los pacientes con lesiones de las cavidades derechas o por *Streptococos* orales, lesiones del lado izquierdo o lesiones en válvulas nativas, la mortalidad intrahospitalaria es inferior al 10 %, mientras que en los pacientes con endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* de válvula protésica es mayor o igual que el 40 %.

## Microbiología

Los estreptococos y estafilococos son los causantes del 80 % de los casos de endocarditis infecciosa, con proporciones que varían según la válvula (nativa o protésica), el origen de la infección, la edad del paciente y las condiciones coexistentes. En la actualidad, los microorganismos identificados con más frecuencia en varios tipos de endocarditis infecciosas son los Estafilococos, especialmente en pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos, donde la incidencia de bacteriemia por catéteres por estos gérmenes es mayor. Al mismo tiempo, la incidencia de casos atribuibles a los *Streptococos* alojados en la cavidad bucal ha disminuido en los países desarrollados.

En la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica, las infecciones estafilocócicas y micóticas son más frecuentes que en la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa, al contrario que las infecciones por *Streptococos*. La endocarditis infecciosa sobre válvula protésica precoz es causada principalmente por Estafilococos, hongos y bacilos gramnegativos, mientras que la microbiología de la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica tardía es semejante a la de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa, con Estafilococos, *Streptococos* orales, *Streptococcus bovis* y Enterococos, más probablemente debidos a infecciones adquiridas en la comunidad.

En el 10 % de los pacientes con endocarditis infecciosa, los hemocultivos pueden ser negativos y las causas más frecuentes son:

- Tratamiento previo con antibiótico (si no hay amenaza para la vida, se debe suspender la cobertura antibiótica por varios días o una semana para tomar nuevos hemocultivos).

- Endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) o diagnóstico incorrecto.
- Presencia de microorganismos intracelulares obligados, incluyendo *Rickettsia*, Clamidas, *Tropheryma whippelii* o virus.
- Crecimiento lento de microorganismos no frecuentes y de difícil aislamiento por métodos convencionales, se incluyen anaerobios, grupo HACEK, Estreptococos nutricionalmente variantes o especies de *Brucella*.
- Presencia de otros microorganismos incluyendo, *C. burnetii*, *Legionella*, *Bartonella*, o especies de *Mycoplasma*.
- Técnicas inadecuadas en la recolección de la sangre para cultivos.
- Endocarditis de corazón derecho.
- Endocarditis fúngica.
- Insuficiencia cardíaca.
- Uremia.

En las infecciones por gérmenes oportunistas, el uso de técnicas microbiológicas altamente especializadas, análisis serológicos y reacción en cadena de la polimerasa permite la identificación del 60 % de los patógenos, siendo los microorganismos más frecuentes los de las familias: *Bartonella*, *Brucella*, *Coxiella burnetii* (el agente causal de la fiebre Q), bacterias del grupo HACEK y, *Tropheryma whippelii* (el agente de la enfermedad de Whipple).

Según los resultados microbiológicos, la endocarditis infecciosa se puede dividir en las categorías siguientes:

- Endocarditis infecciosa con hemocultivos positivos: representa el 85 % de toda la endocarditis infecciosa. Los microorganismos causales suelen ser los Estafilococos, los Estreptococos y los Enterococos:
  - Endocarditis infecciosa por estreptococos y enterococos: los estreptococos bucales (antiguamente viridans) forman un grupo variado de microorganismos que incluye especies como *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans* y *Gemella morbillorum*. Los microorganismos de este grupo casi siempre son susceptibles a la penicilina G. Los miembros del grupo *S. milleri* o *S. anginosus* (*S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*) deben distinguirse, ya que tienden a formar abscesos y causar infección diseminada por vía hemática, requiriendo a menudo mayor duración de la terapia antibiótica. Los estreptococos del grupo D que forman el complejo *S. bovis/S. equinus*, e incluye las especies comensales del tracto intestinal humano y hasta hace poco se llamaban *Streptococcus boris* suelen ser susceptibles a la penicilina G, al igual que los Estreptococos bucales. Entre los Enterococos, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* y, en menor grado, *E. durans* son las tres especies que causan endocarditis infecciosa.
  - Endocarditis infecciosa por estafilococo: la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa se debe por lo general a *S. aureus*, que la mayor parte de las veces es susceptible a la oxacilina, al menos en la endocarditis infecciosa adquirida en la comunidad. En cambio, la endocarditis infecciosa por Estafilococo en válvula protésica se debe con mayor frecuencia al estafilococo coagulasa negativo (ECN) resistente a la oxacilina. Sin embargo, en un reciente estudio multicéntrico que incluyó 1779 casos de endocarditis infecciosa de 16 países, el *S. aureus* resultó ser la causa más frecuente de esta afección, tanto sobre válvula nativa como protésica. El estafilococo coagulasa negativo también puede ser causa de endocarditis infecciosa sobre válvula nativa, sobre todo *S. lugdunensis*, que con frecuencia sigue una evolución clínica agresiva.
- Endocarditis infecciosa con hemocultivos negativos debido a tratamiento antibiótico anterior: se debe al uso de antibióticos en pacientes que presentan fiebre inexplicada antes de la realización de un hemocultivo y en quienes no se consideró el diagnóstico de endocarditis infecciosa. En general, el diagnóstico se considera al final de varios episodios febriles

con recaídas después de haber abandonado los antibióticos. Los hemocultivos pueden ser negativos durante muchos días y los organismos causales son habitualmente estreptococos orales o estafilococo coagulasa negativo.

- Endocarditis infecciosa frecuentemente asociada a hemocultivos negativos: la causa suele ser los organismos exigentes como los estreptococos nutricionalmente variantes, los bacilos gramnegativos exigentes del grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*<sup>\*</sup>, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* y *K. denitrificans*), brucella y hongos, suelen ser la causa.
- Endocarditis infecciosa asociada a hemocultivos constantemente negativos: representan hasta el 5 % de toda la endocarditis infecciosa y son causadas por bacterias intracelulares como *Coxiella burnetii*, Bartonella, Chlamydia y *Tropheryma whippelii*.

La evolución clínica intrahospitalaria, la necesidad de cirugía y el pronóstico de la endocarditis con hemocultivos negativos son similares a los de la endocarditis infecciosa con hemocultivos positivos.

## Patogenia

Las interacciones entre el huésped humano y los microorganismos que producen la endocarditis infecciosa involucran el endotelio vascular, mecanismos hemostáticos, sistema inmune del hospedero, anomalías anatómicas groseras en el corazón, propiedades adhesivas en la superficie de los microorganismos, producción de enzimas y toxinas por estos y eventos periféricos que comienzan con la bacteriemia. Cada componente por sí mismo es complejo y está influenciado por varios factores.

### Endotelio valvular

El endotelio valvular normal es resistente a la colonización e infección bacteriana. La lesión mecánica del endotelio provoca la exposición de las proteínas de la matriz extracelular subyacente, la producción de factor tisular, el depósito de fibrina y plaquetas, que forman vegetaciones estériles denominadas endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) que facilita la adherencia bacteriana y la infección.

El daño endotelial puede ser originado por lesiones mecánicas causadas por flujo sanguíneo turbulento, electrodos o catéteres, por inyecciones intravenosas repetidas de partículas sólidas, inflamación crónica o cambios valvulares degenerativos en ancianos, que están asociados a inflamación, microúlceras y microtrombos.

Los dos mecanismos principales en la formación de la endocarditis trombótica no bacteriana son: el daño endotelial y el estado de hipercoagulabilidad. A su vez, existen tres factores hemodinámicos que pueden dañar el endotelio y desarrollar una endocarditis trombótica no bacteriana:

- Un chorro de sangre a gran velocidad.
- El flujo desde una cavidad de presión elevada a otra cavidad de presión baja.
- Un orificio pequeño que separa a dos cavidades (creando un gradiente de presión).

Las lesiones de endocarditis infecciosa tienden a formarse más allá del orificio estrecho a través del cual pasa el chorro a gran velocidad (superficies ventriculares de la válvula aórtica insuficiente, en la superficie auricular de la válvula mitral o tricúspide insuficiente y en las paredes

---

\* Actualmente *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, también fue reclasificada en 1985 como *Haemophilus actinomycetemcomitans*.

de la arteria pulmonar en el orificio de la persistencia del conducto arterioso). También crecen lesiones satélites en los sitios donde el chorro golpea al endocardio (p. ej., la pared auricular y no el orificio mitral en la insuficiencia mitral, el músculo papilar del ventrículo izquierdo en la insuficiencia aórtica y la superficie de la arteria pulmonar en contraposición con la persistencia del conducto arterioso).

Asimismo, las lesiones no valvulares con gran turbulencia, como ocurre en caso de comunicación interventricular pequeña con una lesión de chorro, fístula arteriovenosa, coartación aórtica y persistencia del conducto arterioso, crean un efecto de Venturi y tienen una frecuencia elevada de endocarditis, mientras que los defectos grandes (p. ej., comunicación interventricular grande), los defectos acompañados de flujo bajo (p. ej., comunicación interauricular tipo fosa oval) o las anomalías con menor turbulencia (p. ej., insuficiencia congestiva o fibrilación auricular) tienen una frecuencia baja de esta entidad.

En resumen, se puede decir que la endocarditis infecciosa es poco frecuente en sitios de escaso gradiente y frecuente en zonas de presión elevada (corazón izquierdo), y asienta con mayor frecuencia sobre una insuficiencia valvular que sobre una estenosis pura.

## Conversión de la endocarditis trombótica no bacteriana en endocarditis infecciosa

La bacteriemia es la responsable de convertir a la endocarditis trombótica no bacteriana en endocarditis infecciosa. La frecuencia y magnitud de la bacteriemia están asociadas con la actividad diaria y los procedimientos realizados, y parece estar relacionada a superficies mucosas específicas y la piel, la densidad de la colonización bacteriana, el estado de la superficie y la extensión del trauma local. Hay que destacar que la bacteriemia no solo ocurre después de los procedimientos invasivos, sino también como consecuencia de masticar y lavarse los dientes.

La frecuencia de bacteriemia es más alta en eventos que traumatizan la mucosa oral, particularmente la gingival que en aquellos producidos por procedimientos en el tracto genitourinario y gastrointestinal. La mucosa oral y de la orofaringe es la puerta de entrada de *Streptococos* del grupo viridans, la incidencia de bacteriemia transitoria después de una extracción dentaria oscila entre el 18 y el 85 %, mientras que la piel es la puerta de entrada de los estafilococos. La bacteriemia por enterococos y gramnegativos se puede producir después de una instrumentación o cirugía genitourinaria o gastrointestinal. Es importante señalar que para que un microorganismo sea patógeno es necesario que sea resistente a la actividad bactericida mediada por el complemento del suero.

La adherencia de los microorganismos a la endocarditis trombótica no bacteriana o al endotelio aparentemente sano es el evento inicial principal en el desarrollo de la endocarditis infecciosa. Se han descrito varios mecanismos que aumentan la adherencia de las bacterias a la endocarditis trombótica no bacteriana, uno de los más estudiados ha sido la síntesis de polisacáridos extracelulares llamados glucanos o dextrán por el *Streptococo viridans*, siendo el grado de adherencia proporcional a la producción de dextrán.

La fibronectina también es un importante factor en la patogénesis de la endocarditis infecciosa, ha sido identificada en lesiones de las válvulas cardiacas y es producida por células endoteliales, plaquetas y fibroblastos en respuesta al daño vascular. Se ha demostrado la existencia de receptores de fibronectina en la superficie de *S. aureus*, *S. viridans*, *S. pneumoniae* y del grupo A, C y G, enterococos y *Candida albicans*.

Después de la adherencia de las bacterias a la endocarditis trombótica no bacteriana o al endotelio, estas deben persistir y multiplicarse rápidamente para que se desarrolle la endocarditis infecciosa; la vegetación proporciona un medio ideal para el crecimiento de colonias microbianas, en el que no penetran células fagocitarias.



La endocarditis infecciosa de válvula nativa, resulta de la colonización del endotelio valvular dañado por bacterias circulantes con propiedades adherentes específicas que originan una vegetación séptica; sin embargo, es posible que esta no pueda explicar por completo la patogénesis de la endocarditis infecciosa debida a microorganismos intracelulares como *C. burnetii*, especies Bartonella o *T. whippelii*, donde la exposición y la respuesta inmune del huésped pueden representar un papel importante.

Es conocido que la inflamación endotelial sin lesiones valvulares también puede facilitar la endocarditis infecciosa. La inflamación local hace que las células endoteliales manifiesten integrinas de la familia  $\beta_1$  (antígeno muy tardío), que son proteínas transmembranales que pueden conectar determinantes extracelulares y citoesqueletos celulares. Estas integrinas unen la fibronectina circulante a la superficie endotelial; cuando las células endoteliales activadas unen la fibronectina, proporcionan una superficie adhesiva para la circulación de los estafilococos. Una vez adherente, el *S. aureus* provoca su internalización activa dentro de las células del endotelio valvular, donde puede persistir y escapar a las defensas del huésped y a los antibióticos, o multiplicarse y expandirse a diferentes órganos. Por tanto, se puede decir que la infección valvular primaria puede producirse sobre el endotelio físicamente dañado o no.

## Fisiopatología

Las manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa son el resultado de:

- Efectos destructivos locales de la infección intracardiaca.
- La embolización de fragmentos sépticos o blandos de las vegetaciones a sitios distantes que provocan infarto o infección.
- La diseminación hematogena a sitios distantes durante la bacteriemia persistente o continua.
- Producción de anticuerpos como respuesta organismo infectante con el subsecuente daño tisular causado por el depósito de complejos inmunes preformado o interacción anticuerpo-complemento con los antígenos depositados en los tejidos.

Las lesiones intracardiacas de la endocarditis infecciosa varían desde aquellas que no producen daño tisular concomitante hasta la destrucción de las válvulas cardiacas y estructuras adyacentes. La distorsión o perforación de las hojuelas valvulares, la rotura de cuerdas tendinosas y las fístulas entre los grandes vasos y las cámaras cardiacas, o entre ellas, puede provocar insuficiencia cardiaca congestiva progresiva.

La infección puede extenderse a los tejidos paravalvulares y producir abscesos con fiebre persistente, disrupción del sistema de conducción con traducción electrocardiográficas de bloqueos auriculoventriculares y arritmias o pericarditis purulenta. Las grandes vegetaciones, principalmente en la válvula mitral, pueden provocar estenosis valvular funcional.

La mitad de las embolias con traducción clínica ocurren del 11 al 43 % de los pacientes y causan infarto cerebral; mientras que los embolismos pulmonares dañan entre el 66 y el 75 % de los individuos con endocarditis infecciosa de válvula tricúspide que usan drogas intravenosas.

Las infecciones metastásicas tienen particular importancia cuando son requeridas otras terapias, además del tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa, como en los casos de abscesos que requieren drenaje quirúrgico.

## Formas de presentación clínica

El intervalo de tiempo entre el inicio de la presunta bacteriemia y el comienzo de los síntomas de endocarditis infecciosa es menor que 2 semanas en el 80 % de los pacientes con endo-

carditis infecciosa sobre válvula nativa. En algunos pacientes con endocarditis infecciosa por especies de *Candidas* o con infección intra- o perioperatoria de válvula protésica, el periodo de incubación puede ser prolongado de 5 meses o más.

Los síntomas y signos más frecuentes son:

- Relacionados con la bacteriemia:
  - Fiebre: es la más universal. Presente entre el 80 y el 96 % de los casos. Puede estar ausente o ser mínima en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal crónica o debilidad extrema.
  - Escalofrío (42-75 %).
  - Malestar general (25-40 %).
  - Pérdida de peso (25-35 %).
  - Anorexia (25-55 %).
  - Sudación (25 %).
  - Esplenomegalia entre el 15 y el 50 %: más común en endocarditis infecciosa de larga duración.
- Relacionados con la colonización:
  - Soplo cardiaco (80-85 %). Pueden estar ausentes en la endocarditis infecciosa de la válvula tricúspide.
  - Soplo de nueva aparición o cambio en uno ya existente (10-40 %). Son relativamente infrecuentes en la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa subaguda, y más prevalentes en la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica agudas.
  - Insuficiencia cardíaca congestiva.
  - Abscesos.
- Manifestaciones periféricas: son poco frecuentes en la actualidad y prácticamente están ausentes en la endocarditis infecciosa limitada a la válvula tricúspide:
  - Petequias (10-40 %): son la manifestación periférica más común. Se encuentran en conjuntiva palpebral, mucosa bucal y del paladar.
  - Lesiones de Janeway (6-10 %): son lesiones maculares pequeñas eritematosas o hemorrágicas indoloras o ligeramente dolorosas sobre las palmas de las manos o plantas de los pies. Son consecuencia de eventos embólicos sépticos.
  - Nódulos de Osler (7-10 %): son pequeños nódulos subcutáneos en el pulpejo de los dedos de manos y pies, usualmente muy sensibles y dolorosos de origen embólico o inmunológico. Persisten durante horas o varios días.
  - Hemorragia en "astilla clavada" (5-15 %), hemorragias subungueales, lineales de color rojo oscuro en los dedos de las manos o de los pies.
  - Manchas de Roth (4-10 %), hemorragias retinianas ovaladas con centro pálido. Ninguna de estas manchas, ni los nódulos de Osler, ni las petequias conjuntivales son patognómicos de endocarditis infecciosa.
- Embolia sistémica sintomática en la endocarditis infecciosa de la válvula izquierda del corazón: son infrecuentes después de 2 semanas de tratamiento. Su presencia indica en ocasiones diagnóstico tardío.
- Manifestaciones neurológicas: cefalea (15-40 %), confusión mental (10-20 %), accidente cerebrovascular (10-20 %).
- Síntomas musculoesqueléticos, no relacionados con la infección focal:
  - Artralgias y mialgias (15-30 %).
  - Dolor lumbar sin infección demostrable de vértebras, espacios discales, espacio epidural o articulaciones sacroilíacas (7-10 %).

Las endocarditis infecciosas de la válvula izquierda del corazón pueden causar:

- Embolismos periféricos (20-40 %).

- Embolia de arteria renal: dolor en flanco, hematuria y azotemia.
- Embolismo de arteria esplénica: dolor abdominal.
- Embolia cerebral: hemiplejía o estado mental alterado.

Las endocarditis infecciosas de corazón derecho (más frecuente en adictos a drogas por vía parenteral):

- Embolismo pulmonar: dolor pleurítico con hemoptisis o neumonía.
- En la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica la presentación clínica suele ser atípica, especialmente en el primer periodo posoperatorio, donde son comunes la fiebre y los síndromes inflamatorios en ausencia de endocarditis infecciosa.

Se debe señalar que las complicaciones que aparecen en la endocarditis infecciosa, muchas veces preceden al diagnóstico o coinciden con él. Estas pueden ser intracardiacas o extracardiacas, y las más frecuentes son:

- Complicaciones intracardiacas:
  - Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC): debida principalmente a destrucción valvular o distorsión o rotura de las cuerdas tendinosas. En ocasiones, otras situaciones que contribuyen a la génesis de la insuficiencia cardiaca congestiva son la presencia de fistulas intracardiacas, miocarditis, embolización arterial coronaria y por supuesto una cardiopatía previa.
  - Inestabilidad de la prótesis: la dehiscencia de una válvula protésica infectada es una manifestación de la infección paravalvular y muchas veces provoca disfunción valvular con trastornos hemodinámicos significativos.
  - Infección invasiva perivalvular: se forman abscesos perivalvulares o fistulas intracardiacas entre el 10 y el 14 % de los pacientes con endocarditis infecciosa sobre válvula nativa y entre el 45 y el 60 % de los que tienen endocarditis infecciosa sobre válvula protésica.
- Complicaciones extracardiacas:
  - Complicaciones neurológicas: infarto cerebral embólico (15-35 %), más frecuente en la región de la arteria cerebral media en pacientes con endocarditis infecciosa por *S. aureus* de endocarditis infecciosa sobre válvula nativa y endocarditis infecciosa sobre válvula protésica; hemorragia intracraneal (5 %) por rotura de un aneurisma micótico, ruptura de una arteria relacionada con arteritis séptica en el sitio de la oclusión embólica o por transformación hemorrágica de un infarto cerebral o meningitis purulenta; cerebritis complicada con microabscesos.
  - Fenómenos embólicos:
    - Embolismos periféricos en la endocarditis infecciosa de la válvula izquierda (en más de un tercio de los casos).
    - Embolismo pulmonar en la endocarditis infecciosa de la válvula derecha (más a menudo en drogadictos por vía intravenosa).
    - Embolia arterial coronaria, hallazgo frecuente en la autopsia.
    - Embolia de las extremidades que puede causar dolor e isquemia manifiesta.
    - Embolia de las arterias mesentéricas que puede causar dolor abdominal e íleo.
- Neumonías: al parecer por trasudación mínima de líquido en los alvéolos, que resulta del flujo pulmonar muy elevado.
- Trombosis venosa y embolia pulmonar.
- Absceso esplénico: presente entre el 3 y el 5 % de los pacientes con endocarditis infecciosa.
- Aneurismas micóticos y arteritis séptica: presente entre el 2 y el 10 % de los pacientes con endocarditis infecciosa; la mitad de estos afectan los vasos cerebrales.
- Complicaciones renales: insuficiencia renal aguda (menos del 5 %) producida por glomerulonefritis mediada por complejos inmunes; glomerulonefritis focal e infarto embólico renal que causa hematuria; nefritis intersticial o toxicidad por aminoglucósidos (causas más frecuentes de disfunción renal en pacientes con endocarditis infecciosa).

# Exámenes complementarios

## Exámenes de laboratorio

**Hemograma.** En la mitad de los casos se observa anemia y leucocitosis. La anemia es normocítica, normocromica; empeora con la duración de la enfermedad y en la endocarditis infecciosa aguda puede estar ausente. En la endocarditis infecciosa subaguda el recuento de leucocitos es habitualmente normal, mientras que en la endocarditis infecciosa aguda es común la leucocitosis con desviación a la izquierda. Raramente existe trombocitopenia.

**Velocidad de eritrosedimentación.** Casi siempre acelerada (promedio 55 mm/h), con excepción de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, renal o coagulación intravascular diseminada.

**Proteína C reactiva.** Elevada, con un rango entre 67 y 179 mg/L, según el organismo causante.

**Hierro sérico.** Se encuentra normal o bajo.

**Factor reumatoideo.** Positivo en el 50 % de los pacientes con endocarditis infecciosa durante 3-6 semanas.

**Examen de orina.** Puede existir proteinuria y hematuria microscópica en el 50 % de los pacientes, aún con función renal normal.

En pacientes con glomerulonefritis difusa por complejos inmunes, estos complejos son detectables y el complemento se encuentra disminuido.

**Hemocultivo.** Los hemocultivos positivos siguen siendo la piedra angular del diagnóstico y deben ser tomados antes de iniciar la administración de antibióticos. En los pacientes con hemocultivos negativos y factores de riesgo para infección por *Bartonella*, *C. burnetii* y *Brucella* se deben realizar pruebas serológicas específicas.

## Imagenología

**Ecocardiografía.** La ecocardiografía tiene un papel indiscutible. Esta herramienta aporta información diagnóstica y además puede ayudar en el manejo hemodinámico y a indicar cirugía. La sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica (ETT) oscila entre el 40 y el 63 % (Véanse figs. 129.1 y 129.2) y la de ecocardiografía transesofágica (ETE) entre el 90 y el 100 %.

El empleo de alguna de estas técnicas y el momento de repetir las dependen de los resultados iniciales, el tipo de microorganismo y la respuesta inicial a la terapia. Las recomendaciones para su realización en la endocarditis infecciosa se señalan en la tabla 129.1.

**Tabla 129.1.** Recomendaciones para la ecocardiografía en la endocarditis infecciosa

Ecocardiografía transtorácica	<ul style="list-style-type: none"><li>– Técnica de imagen de primera línea cuando se sospecha una endocarditis infecciosa</li><li>– Detección de lesiones valvulares, su gravedad hemodinámica y función ventricular</li><li>– Detección de complicaciones asociadas (abscesos, perforación de fístula, pseudoaneurisma, aneurisma valvular, dehiscencia de válvula protésica.</li><li>– Reevaluación de endocarditis infecciosas complejas*</li><li>– Reevaluación de la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica durante el tratamiento antibiótico en ausencia de deterioro clínico</li><li>– Fiebre persistente sin bacteriemia o aparición de un nuevo soplo en pacientes con válvulas protésicas</li></ul>
-------------------------------	---

**Tabla 129.1.** Continuación.

Ecocardiografía transesofágica	<ul style="list-style-type: none"><li>– Técnica de imagen de primera línea para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica y sus complicaciones</li><li>– Pacientes con alta sospecha clínica de endocarditis infecciosa, si la ecocardiografía transtorácica es normal</li><li>– Diagnóstico de endocarditis infecciosa en pacientes con enfermedad valvular, hemocultivos positivos y ecocardiografía transtorácica normal</li><li>– Precisar complicaciones de endocarditis infecciosa con impacto potencial en el pronóstico y tratamiento (abscesos, perforación, fístula, pseudoaneurisma, aneurisma valvular, dehiscencia de válvula protésica)</li><li>– Ecocardiografía intraoperatoria en todos los casos de endocarditis infecciosa que requieran cirugía</li><li>– Diagnóstico posible de endocarditis infecciosa en pacientes con bacteriemia persistente por estafilococos sin curso conocido</li><li>– Detección de endocarditis infecciosa en pacientes con bacteriemia estafilocócica nosocomial</li><li>– Considerar la ecocardiografía transesofágica en los pacientes adultos con posible endocarditis infecciosa, aunque la ecocardiografía transtorácica sea positiva, por su mejor sensibilidad y su precisión, especialmente para el diagnóstico de abscesos y medición del tamaño de la vegetación</li></ul>
--------------------------------	---

\* Se consideran endocarditis infecciosa complejas aquellas causadas por microorganismos virulentos, lesiones hemodinámicas graves, endocarditis infecciosa de válvula aórtica, soplo de nueva aparición, fiebre o bacteriemia persistente o recurrente, cambios clínicos o deterioro sintomático.

Es importante tener presente las recomendaciones sobre cuándo debe repetirse la ecocardiografía:

- Repetir la ecocardiografía transesofágica/ecocardiografía transtorácica entre 7 y 10 días en caso de resultado inicialmente negativo si la sospecha de endocarditis infecciosa permanece elevada.
- Repetir las ecocardiografías transesofágica y transtorácica cuando se sospeche una nueva complicación de endocarditis infecciosa (nuevo soplo, embolia, fiebre persistente, insuficiencia cardíaca, absceso, bloqueo aurículoventricular).
- Considerar la repetición de las ecocardiografías transesofágica y transtorácica durante el seguimiento de una endocarditis infecciosa sin complicaciones, para detectar nuevas complicaciones asintomáticas y supervisar el tamaño de la vegetación.
- Realizar ecocardiografía transtorácica al finalizar del tratamiento antibiótico para evaluar la morfología y la función cardíaca y valvular.

*Tomografía axial computarizada multicorte.* Útil en la evaluación de las anomalías valvulares asociadas a la endocarditis infecciosa, especialmente para la valoración del alcance perivalvular de abscesos y pseudoaneurismas.

## Diagnóstico

Hay que tener siempre presente que la endocarditis infecciosa es una enfermedad curable, pero mortal si pasa inadvertida. El diagnóstico se basa casi siempre en criterios clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos.

## Diagnóstico clínico

La endocarditis infecciosa es un diagnóstico clínico y requiere un alto índice de sospecha porque puede presentarse como una infección aguda rápidamente progresiva, pero también como una enfermedad crónica con síntomas no específicos como febrículas, escalofríos, fatiga, malestar general y pérdida de peso. En algunos pacientes se manifiestan síntomas parecidos a un infarto cerebral debido a eventos embólicos o con insuficiencia cardiaca congestiva.

La presentación atípica es común en pacientes ancianos o en inmunodeficientes, en quienes la fiebre es menos frecuente que en los jóvenes.

Se debe sospechar una endocarditis infecciosa en los casos siguientes:

- Nuevo soplo cardiaco regurgitante.
- Eventos embólicos de origen desconocido.
- Sepsis de origen desconocido (especialmente si está asociada a un organismo causante de endocarditis infecciosa).
- Si la fiebre está asociada a:
  - Material protésico intracardiaco (válvula protésica, marcapasos, desfibrilador implantable).
  - Antecedentes de endocarditis infecciosa.
  - Enfermedad valvular o cardiopatía congénita previa.
  - Estado inmunodeficiente, adictos a drogas por vía parenteral.
  - Predisposición e intervención reciente con bacteriemia asociada.
  - Evidencia de insuficiencia cardiaca congestiva.
  - Nuevo trastorno de conducción.
  - Hemocultivo positivo con típico organismo causante de endocarditis infecciosa o serología positiva para fiebre Q crónica.
  - Fenómeno vascular o inmunitario: evento embólico, manchas de Roth, hemorragias “en astilla”, lesiones de Janeway, nódulos de Osler.
  - Síntomas y signos neurológicos focales o no específicos.
  - Evidencia de embolia/infiltración pulmonar (endocarditis infecciosa derecha).
  - Abscesos periféricos (renal, esplénico, cerebral, vertebral) de causa desconocida.

El diagnóstico puede ser extremadamente difícil cuando hay apirexia y ausencia de soplos. Aunque la fiebre es la manifestación clínica más común existen causas que pueden estar asociadas con apirexia. Según Teich estas son:

- Administración previa de antibióticos.
- Administración previa de esteroides.
- Hemorragia masiva intracerebral o hemorragia subaracnoidea debida a embolismos o rupturas de aneurisma micótico.
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Uremia.
- Individuo con edad avanzada que puede presentar cuadros atípicos.

La ausencia de soplo puede ocurrir en pacientes no cardiopatas, sobre todo:

- Si se le administra una terapéutica intensiva o si fallece antes de que se hayan ulcerado las válvulas.
- Cuando las vegetaciones se localizan en la pared aórtica sin verdadera endocarditis, o cuando ocurre en las propias válvulas aórticas por debajo de las líneas de cierre y crecen hacia abajo en dirección a la válvula.
- En casos de endocarditis nacida de trombos murales después del infarto de miocardio o de la producción de vegetaciones sobre una placa ateromatosa en la propia aorta.

## Diagnóstico microbiológico

Para hacer el diagnóstico de endocarditis infecciosa y determinar su tratamiento antibiótico es fundamental identificar el microorganismo causal, por lo que antes de la administración de los antibióticos se deben realizar hemocultivos sistemáticamente.

Se deben realizar dos o tres tomas (al menos una aerobia y una anaerobia, entre ellas); las muestras con 10 mL de sangre, obtenida de una vena periférica, utilizando una meticulosa técnica de esterilización, casi siempre bastan para identificar los microorganismos habituales. Se deben evitar las muestras de los catéteres venosos centrales, debido al alto riesgo de contaminación (falsos positivos, normalmente por estafilococo).

Después de la realización de tres hemocultivos, la identificación del patógeno alcanza el 90 %.

En la endocarditis infecciosa, la bacteriemia es casi constante, lo que tiene dos consecuencias:

- No existe justificación para el retraso de las muestras sanguíneas con el objetivo de hacerlas coincidir con los niveles más altos de la fiebre.
- Prácticamente todos los hemocultivos (o la mayor parte de ellos) son positivos. Como resultado, un único hemocultivo positivo debe tratarse con cautela para verificar el diagnóstico de la endocarditis infecciosa, sobre todo para los microorganismos potencialmente “contaminantes” como los estafilococos coagulasa negativo o la corinebacteria.

Otras investigaciones que deben ser indicadas cuando los hemocultivos son negativos dependerán del patógeno sospechado y son:

- *Brucella spp.*: hemocultivos, serología, cultivo, inmunohistología y proteína C reactiva de material quirúrgico.
- *Coxiella burnetii*: serología (IgC fase 1 > 1:800), cultivo de tejido, inmunohistología y proteína C reactiva de material quirúrgico.
- *Bartonella spp.*: hemocultivos, serología, cultivo, inmunohistología y proteína C reactiva de material quirúrgico.
- *Tropheryma whipplei*: histología y proteína C reactiva de material quirúrgico.
- *Mycoplasma spp.*: serología, cultivo, inmunohistología y proteína C reactiva de material quirúrgico.
- *Legionella spp.*: hemocultivos, cultivo, inmunohistología y proteína C reactiva de material quirúrgico.

## Diagnóstico ecocardiográfico

La ecocardiografía debe practicarse tan pronto como se sospeche la endocarditis infecciosa. Tres hallazgos ecocardiográficos son criterios importantes en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa: vegetación, absceso y nueva dehiscencia de una válvula protésica, es decir, el ecocardiograma positivo para endocarditis infecciosa se define por:

- Presencia de masa intracardiaca oscilante en una válvula, estructuras de soporte o en material intracardiaco implantado.
- Abscesos: zona perivalvular con densidad no homogénea.
- Nueva dehiscencia parcial de válvula protésica.
- Nueva regurgitación valvular (empeoramiento o cambio de un soplo preexistente).

Primero se hace el ecocardiograma transtorácico, porque es mejor que el transesofágico para detectar abscesos en la valva anterior aórtica en pacientes con válvula protésica, y para evaluar las consecuencias hemodinámicas de la disfunción valvular.

El ecocardiograma transesofágico tiene mayor sensibilidad y especificidad general y está indicado cuando los resultados del transtorácico son negativos y existe un elevado índice de sospecha clínica, mala calidad de las imágenes y presencia de válvula protésica o un dispositivo

intracardiaco, así como en los casos en los cuales los hallazgos del ecocardiograma transtorácico sugieren endocarditis infecciosa, pero no son definitivos.

La combinación de ambos ecocardiogramas pone en evidencia las vegetaciones en el 90 % de los casos, la regurgitación valvular en el 60 %, los abscesos paravalvulares en el 20 % y, con menos frecuencia, la dehiscencia de la prótesis, pseudoaneurismas y fístulas.

La identificación de las vegetaciones puede resultar difícil en presencia de lesiones graves ya existentes (prolapso de la válvula mitral, lesiones degenerativas calcificadas, válvulas protésicas), si las vegetaciones son muy pequeñas (<2 mm), si aún no se han producido o ya se han embolizado y en la endocarditis infecciosa no vegetante.

En la enfermedad valvular degenerativa o mixomatosa, el lupus sistémico (lesiones inflamatorias de Libman-Sacks), la enfermedad reumatoide, el síndrome antifosfolípido primario, el trombo valvular, la endocarditis marántica, la ruptura de cuerdas tendinosas y junto a pequeños tumores intracardiacos (normalmente el fibroelastoma) pueden verse aspectos que recuerden a las vegetaciones.

De manera similar, es difícil identificar los abscesos pequeños, especialmente en la primera fase de la enfermedad, en el periodo posoperatorio y en presencia de dispositivos protésicos (sobre todo en la posición mitral).

Los criterios de Duke (Véase tabla 129.2), para el diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa han sido el estándar de oro para el diagnóstico de esta entidad, y están basados en clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos, que ofrecen una alta sensibilidad y precisión (80 %), aunque algunos autores plantean que en la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica resulta de menor utilidad debido a su menor sensibilidad.

**Tabla 129.2.** Criterios de Duke modificados para el diagnóstico de endocarditis infecciosa

Criterios mayores	<p>Hemocultivos positivos para la endocarditis infecciosa:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Microorganismos típicos que causan endocarditis infecciosa en dos hemocultivos independientes:<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Streptococcus viridans</i>, <i>S. bovis</i>, grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i>, o</li><li>• enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco principal</li></ul></li><li>– Microorganismos que causan endocarditis infecciosa con hemocultivos persistentemente positivos:<ul style="list-style-type: none"><li>• al menos dos posibles cultivos positivos de muestras sanguíneas tomadas a intervalos por más de 12 h o</li><li>• tres o la mayoría de más de cuatro hemocultivos independientes (con la primera y la última muestra tomadas a intervalos de al menos 1 h) o</li><li>• hemocultivo positivo único para <i>Coxiella burnetii</i> o fase I IgG anticuerpo más de 1:800</li></ul></li><li>– Evidencia de afección endocárdica:<ul style="list-style-type: none"><li>• ecocardiografía positiva para endocarditis infecciosa: vegetación; absceso; nueva dehiscencia parcial de la válvula protésica</li><li>• nueva regurgitación valvular</li></ul></li></ul>
Criterios menores	<ul style="list-style-type: none"><li>– Predisposición: enfermedad cardíaca predisponente, uso de fármacos por inyección</li><li>– Fiebre: temperatura &gt;38 °C</li><li>– Fenómeno vascular: embolismo arterial grave, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragias intracraneales, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway</li><li>– Fenómeno inmunitario: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide</li><li>– Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple un criterio importante o evidencia serológica de infección activa con organismo que causa endocarditis infecciosa</li></ul>



El diagnóstico de endocarditis infecciosa es definitivo en presencia de:

- Dos criterios mayores.
- Un criterio mayor y 3 menores.
- Cinco criterios menores.

El diagnóstico de endocarditis infecciosa es posible en presencia de:

- Un criterio mayor y uno menor.
- Tres criterios menores.

## Diagnóstico diferencial

Existen muchas enfermedades que pueden remedar a la endocarditis infecciosa. Las más frecuentes son:

- Mixoma auricular.
- Fiebre reumática aguda: es difícil de diferenciar cuando aparecen informes de hemocultivos positivos.
- Lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno.
- Endocarditis trombótica no bacteriana.
- Síndrome antifosfolípido.
- Síndrome carcinoide.
- Carcinoma de células renales.
- Púrpura trombocitopénica trombótica.
- Sickleimia.
- Fiebre medicamentosa.
- Embolias no causadas por endocarditis.

## Pronóstico

El pronóstico en la endocarditis infecciosa se ve influido por cuatro factores principales: las características del paciente, la presencia o ausencia de complicaciones cardíacas y no cardíacas, el organismo infeccioso y los resultados ecocardiográficos. Cuando existen tres de estos factores, el riesgo de muerte alcanza el 79 %.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca, complicaciones perianulares o infección por *S. aureus* tienen el mayor riesgo de muerte y requieren cirugía en la fase activa de la enfermedad. Un alto grado de comorbilidad, diabetes insulino dependiente, función ventricular izquierda disminuida y el ictus, también son indicadores de un mal pronóstico hospitalario.

## Indicadores de mal pronóstico en pacientes con endocarditis infecciosa

- Dependientes del paciente:
  - Edad avanzada.
  - Endocarditis infecciosa sobre válvula protésica.
  - Comorbilidad asociada (diabetes mellitus insulino dependiente, enfermedad cardiovascular, renal o pulmonar previa).
- Presencia de complicaciones de la endocarditis infecciosa:
  - Insuficiencia cardíaca.
  - Insuficiencia renal.

- *Ictus*.
- *Shock séptico*.
- Complicaciones perianulares.
- Microorganismo:
  - *Staphylococcus aureus*.
  - Hongos.
  - Bacilos gramnegativos.
- Hallazgos ecocardiográficos:
  - Complicaciones perianulares.
  - Regurgitación mitral grave.
  - Fracción de eyección ventricular izquierda disminuida.
  - Presencia de hipertensión pulmonar.
  - Vegetaciones grandes.
  - Disfunción protésica grave.
  - Cierre prematuro de la válvula mitral.

## Recurrencias

El riesgo de recurrencia entre los supervivientes de endocarditis infecciosa oscila entre el 2,7 y el 22,5 %. Existen dos tipos de recurrencia: la recaída y la reinfección.

### Criterios de recurrencia

**Recaída.** La repetición del episodio de endocarditis infecciosa sucede por el mismo microorganismo antes de los 6 meses después del episodio inicial.

**Reinfección.** Cuando la infección se origina por un microorganismo diferente o cuando la repetición del episodio de endocarditis infecciosa es causada por el mismo microorganismo después de 6 meses del episodio inicial.

Los factores asociados a un índice de recaída más elevado son:

- Tratamiento antibiótico inadecuado (antibiótico, dosis, duración).
- Microorganismos resistentes (*Brucella spp*, *Legionella spp*, *Chlamydia spp*, *Mycoplasma spp*, *Mycobacterium spp*, *Bartonella spp*, *Coxiella burnetii* u hongos).
- Infección polimicrobiana en un adicto a drogas por vía parenteral.
- Terapia antimicrobiana empírica para endocarditis infecciosa con cultivo negativo.
- Extensión perianular.
- Endocarditis sobre válvula protésica.
- Focos metastásicos persistentes de infección (abscesos).
- Resistencia a regímenes antibióticos convencionales.
- Cultivo valvular positivo.
- Persistencia de fiebre al séptimo día del posoperatorio.

Cuando la duración del tratamiento ha sido insuficiente o la elección de los antibióticos es incorrecta, la recaída debe tratarse durante 4-6 semanas más, según el microorganismo causal y su susceptibilidad.

Los pacientes con endocarditis infecciosa previa tienen riesgo de reinfección, por lo que las medidas profilácticas deben ser estrictas. La reinfección es más frecuente en los adictos a drogas por vía parenteral (sobre todo el primer año después del episodio inicial), la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica, los pacientes que reciben diálisis crónica y aquellos con múltiples factores de riesgo de endocarditis infecciosa. Los pacientes con reinfección tienen mayor riesgo de muerte y requieren la sustitución de la válvula.

## Prevención de la endocarditis infecciosa

Uno de los aspectos más novedosos de la guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología del 2009 (corregida en el 2015) es el cambio radical en la manera de abordar la profilaxis de la enfermedad.

Se hace énfasis en la importancia de una buena higiene oral y visitas regulares al dentista, y la necesidad de ser extremadamente cuidadosos en la asepsia durante la manipulación de catéteres y otras instrumentaciones invasivas. Estas medidas son, con toda seguridad, más útiles en la prevención de endocarditis relacionadas con microorganismos de la boca o endocarditis nosocomiales que la profilaxis antibiótica convencional.

La Sociedad Europea de Cardiología, al igual que la American Heart Association (AHA) han restringido de forma importante las indicaciones para la profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa, limitando la recomendación a los pacientes con mayor riesgo de sufrir esta afección (Véase tabla 129.3) o en los que la enfermedad sería más grave y disminuyendo también los procedimientos para los que se recomienda la indicación.

El Instituto Británico para la Excelencia Clínica (NICE, siglas en inglés) recomienda no administrar sistemáticamente profilaxis en ninguna indicación, sobre la base de la falta de evidencias científicas. Este organismo aconseja educar a los pacientes acerca de la importancia de mantener buena higiene bucal, conocer el riesgo de los procedimientos invasivos y los síntomas de sospecha de endocarditis infecciosa para poder consultar de manera precoz.

**Tabla 129.3.** Profilaxis antibiótica en la prevención de la endocarditis infecciosa

Pacientes para los que se recomienda la profilaxis antibiótica	Pacientes con válvula protésica o material protésico utilizado para la reparación de la válvula cardiaca Pacientes con endocarditis infecciosa previa Pacientes con cardiopatías congénitas: <ul style="list-style-type: none"><li>– Cianóticas no reparadas quirúrgicamente o con defectos residuales</li><li>– Reparadas completamente con material protésico hasta 6 meses después del procedimiento</li><li>– Reparadas con defectos residuales protésicos en el lugar de implantación</li></ul>
--	--

Los pacientes con mayor riesgo de endocarditis infecciosa se incluyen en tres categorías:

1. Pacientes con una válvula protésica o un material protésico utilizado para la reparación de la válvula: estos pacientes también sufren con más frecuencia complicaciones de la enfermedad que los pacientes con válvulas nativas y un patógeno idéntico, y tienen mayor mortalidad por endocarditis infecciosa.
2. Pacientes con endocarditis infecciosa previa: también tienen mayor riesgo de sufrir una endocarditis infecciosa nueva, y mayor incidencia de complicaciones que los pacientes con un primer episodio de endocarditis infecciosa con mayor mortalidad.
3. Pacientes con cardiopatía cianótica compleja y los que tienen cortocircuitos posoperatorios, conductos u otras prótesis: en estos se recomienda la profilaxis por 6 meses después del procedimiento hasta que tenga lugar la endotelización del material protésico.

La tabla 129.4 resume los principales regímenes de profilaxis antibiótica recomendados antes de los procedimientos dentales.

**Tabla 129.4.** Profilaxis antibiótica recomendadas para procedimientos dentales de riesgo

		Dosis única 30-60 min antes del procedimiento	
	Antibiótico	Dosis en adultos	Dosis en niños
No alergia a la penicilina	Amoxicilina o ampicilina	2 g por v.o. o i.v.	50 mg/kg v.o. o i.v.
Alergia a la penicilina	Clindamicina	600 mg v.o. o i.v.	20 mg/kg v.o. o i.v.

En caso de intolerancia a la vía oral también pueden utilizarse: cefalexina (2 g), cefazolina o ceftriaxona (1 g).

Las recomendaciones para la profilaxis de endocarditis infecciosa en pacientes con mayor riesgo se realizan según el tipo de procedimiento de riesgo, y son las siguientes:

- Debe realizarse en todos los procedimientos dentales que precisan manipulación de la región gingival o periapical de los dientes o la perforación de la mucosa oral.
- Cirugía cardíaca o vascular: en los pacientes que se someten a un implante de válvula protésica o material protésico intravascular u otro tipo de material extraño, la profilaxis antibiótica perioperatoria debe realizarse debido al alto riesgo y al resultado adverso de una infección.

Los microorganismos más frecuentes subyacentes a las infecciones precoces (antes de un año tras la cirugía) de la válvula protésica son los estafilococos coagulasa negativo y *S. aureus*. La profilaxis debe comenzarse inmediatamente antes del procedimiento, repetirse si el este se prolonga y finalizarse 48 h después. Se recomienda encarecidamente eliminar las fuentes potenciales de la sepsis dental al menos 2 semanas antes del implante de una válvula protésica o de otro material extraño intracardiaco o intravascular, a menos que el último procedimiento sea de urgencia.

La profilaxis antibiótica no se recomienda para:

- Las inyecciones de anestesia local en tejido no infectado, la eliminación de suturas, rayos X dentales, colocación o ajuste de aparatos o correctores prostodónticos u ortodónticos móviles. Tampoco se recomienda después de la extracción de dientes deciduos o de traumatismo labial y de mucosa oral.
- Los procedimientos del tracto respiratorio (laringoscopia, broncoscopia o intubación endotraqueal), excepto cuando el procedimiento se realiza para tratar una infección confirmada. En esos casos deben recibir un régimen antibiótico que contenga penicilina antiestafilocócica o cefalosporina. La vancomicina debe administrarse en pacientes que no toleren los betalactámicos.
- Los procedimientos gastrointestinales o urogenitales como: gastroscopia, colonoscopia, cistoscopia o ecocardiografía transesofágica, excepto si existe una infección confirmada o si el tratamiento antibiótico está indicado para prevenir las infecciones de la incisión quirúrgica, o la sepsis asociada al procedimiento en pacientes con mayor riesgo. Deben emplearse antibióticos que incluyan un agente activo contra los Enterococos (ampicilina, amoxicilina o vancomicina).
- En ningún procedimiento en piel o tejidos blandos, excepto cuando los pacientes de mayor riesgo se someten a procedimientos que involucran la piel infectada (abscesos orales) o el tejido osteomuscular. En estos casos es razonable que el régimen terapéutico contenga un agente activo contra los estafilococos y los estreptococos beta hemolíticos (penicilina antiestafilocócica o cefalosporina). La vancomicina o la clindamicina pueden utilizarse en pacientes que no toleren los betalactámicos. Si la causa de la infección es un *Staphylococcus aureus* resistente al meticillin (MRSA) identificado o sospechado, debe administrarse vancomicina.

Se debe señalar que en la actualidad existen tendencias sociales como la perforación corporal y el tatuaje, que son un motivo de preocupación, principalmente en individuos con cardiopatías congénitas. Los reportes de casos de endocarditis infecciosa después de una perforación o tatuaje van en aumento, especialmente cuando se trata de perforaciones en la lengua. La educación de los pacientes con riesgo de sufrir endocarditis infecciosa es primordial, y se deben desaconsejar estos procedimientos. Si se llevan a cabo, deben realizarse bajo estrictas condiciones de esterilización, aunque no se recomienda la profilaxis antibiótica.

## Tratamiento

El tratamiento eficaz de la endocarditis infecciosa depende de dos aspectos de gran importancia:

- Eliminación del organismo infectante en la vegetación.
- Erradicación de la invasión, destrucción intracardiaca y complicaciones focales extracardiacas de la infección para poder minimizar la morbimortalidad.

Este segundo objetivo a menudo excede la capacidad de la terapéutica antimicrobiana efectiva y requiere intervención quirúrgica, cardiaca y extracardiaca.

Los mecanismos de defensa del huésped son de poca ayuda, lo que explica que los regímenes bactericidas sean más eficaces que la terapia bacteriostática en los experimentos, tanto con animales como en humanos. Estas observaciones sugieren que deben usarse antibióticos bactericidas o combinaciones de estos antibióticos, en vez de antibióticos bacteriostáticos.

Las bacterias en las vegetaciones son capaces de multiplicarse con una densidad de población de aproximadamente  $10^9$ - $10^{10}$  organismos/g de tejido; en estas condiciones las bacterias se tornan metabólicamente inactivas y menos vulnerables a la acción bactericida de los agentes antimicrobianos, particularmente las penicilinas, cefalosporinas, vancomicinas que son las piedras angulares de la terapéutica antibiótica para la endocarditis infecciosa.

Además, los antibióticos alcanzan las áreas centrales de las vegetaciones avasculares por difusión pasiva, ya que para alcanzar concentraciones efectivas de antibióticos en las vegetaciones deben lograrse concentraciones altas en el suero de dichos antibióticos.

La terapéutica antibiótica debe ser parenteral, para evitar absorciones erráticas de agentes por vía oral, el tratamiento debe prolongarse durante varias semanas (de 2 a 6) y se deben tener en cuenta la concentración inhibitoria mínima (CIM), así como la concentración bactericida mínima (CBM) de los antibióticos que se usan.

## Terapia antimicrobiana para microorganismos específicos

La terapia antimicrobiana óptima está basada en la susceptibilidad del microorganismo causante, y la vegetación debe ser esterilizada causando poca o ninguna toxicidad.

El tratamiento contra la endocarditis infecciosa por estreptococos bucales sensibles a la penicilina y estreptococos del grupo D con los regímenes recomendados contra los estreptococos bucales sensibles a la penicilina (concentración inhibitoria mínima de penicilina  $\leq 0,125$  mg/L) se resumen en la tabla 129.5; se espera que el índice de curación sea mayor que el 95 %. En casos no complicados, se puede administrar una terapia más breve durante dos semanas combinando penicilina o ceftriaxona con gentamicina o netilmicina.

Las dosis de gentamicina basadas en miligramos por kilogramos (mg/kg) de peso producirán mayores concentraciones en el suero de pacientes obesos que en delgados; por lo tanto, en los obesos la dosis debe ser ajustada a su peso ideal. Unas contraindicaciones relativas para el uso de la gentamicina son la edad mayor de 65 años, daño renal o del octavo par craneal.

Los pacientes alérgicos a los betalactámicos deben recibir vancomicina. La teicoplanina se ha propuesto como una alternativa y requiere dosis de carga (6 mg/kg/12 h durante 3 días) seguidas de 6 a 10 mg/kg/día. La carga es crucial, ya que el fármaco está rodeado de las proteínas de suero ( $\geq 98\%$ ) y penetra en las vegetaciones lentamente.

Los regímenes combinados de curso corto (2 semanas) se recomiendan para pacientes con una endocarditis infecciosa de válvula nativa no complicada o que no tienen riesgo incrementado de toxicidad por aminoglucósidos.

Los pacientes con endocarditis infecciosa causada por microorganismos nutricionalmente variables (*Granulicatella sp.*, *Abiotrophia defectiva*, *G. morbillorum*) y los pacientes con endocarditis infecciosa de válvula protésica o endocarditis infecciosa complicada por un aneurisma micótico, absceso miocárdico, infección perivalvular o un foco extracardiaco de infección no deben ser tratados con regímenes de curso corto.

**Tabla 129.5.** Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa por estreptococos bucales y estreptococos del grupo D sensibles a la penicilina

Antibiótico	Dosificación y vía	Duración (semanas)
Penicilina G o	12-18 millones de U/día i.v. en 6 dosis	4
Amoxicilina o	100-200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	4
Ceftriaxona	2 g/día i.v. o i.m. en 1 dosis	4
<b>Dosis pediátricas</b>		
Penicilina G	200 000 U/kg/día i.v. en 4-6 dosis	-
Amoxicilina	300 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	-
Ceftriaxona	100 mg/kg/día i.v. o i.m. en 4-6 dosis	-
<b>Tratamiento de 2 semanas</b>		
<b>Tratamiento estándar</b>		
Penicilina G o	12-18 millones de U/día i.v. en 6 dosis	2
Amoxicilina o	100-200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	2
Ceftriaxona con	2 g/día i.v. o i.m. en 1 dosis	2
Gentamicina o	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	2
Netilmicina	4-5 mg/kg/día i.v. en 1 dosis	2
<b>Dosis pediátricas</b>		
Penicilina,	200 000 U/kg/día i.v. en 4-6 dosis	-
amoxicilina y	300 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	-
ceftriaxona	100 mg/kg/día i.v. o i.m. en 4-6 dosis	-
Gentamicina	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis o en 3 dosis	-
<b>En pacientes alérgicos a los betalactámicos</b>		
Vancomicina	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	4
<b>Dosis pediátricas</b>		
Vancomicina	40 mg/kg/día i.v. en 2-3 dosis	-

## Endocarditis infecciosa por estreptococos bucales resistente a la penicilina y estreptococos del grupo D

Los estreptococos bucales resistentes a la penicilina se clasifican como relativamente resistentes (concentración inhibitoria mínima 0,25-2 mg/L) y totalmente resistentes (concentración inhibitoria mínima  $\geq 4$  mg/L). Sin embargo, algunas guías de prácticas clínicas consideran que una concentración inhibitoria mínima mayor que 0,5 mg/L es totalmente resistente.

El tratamiento antibiótico contra los estreptococos bucales resistentes (Véase tabla 129.6) y susceptibles a la penicilina es cualitativamente similar; sin embargo, en los casos con resistencia a la penicilina, el tratamiento con aminoglucósidos puede prolongarse por 3-4 semanas y no se recomiendan regímenes de terapia de corta duración.

Estudios importantes de grupos de cepas han informado de que más del 30 % de los estreptococos relativamente y totalmente resistentes son *S. mitis* y *S. oralis*; mientras que más del 99 % de los estreptococos del grupo D siguen siendo susceptibles a la penicilina.

**Tabla 129.6.** Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa por estreptococos bucales y estreptococos del grupo D resistentes a la penicilina

Antibiótico	Dosificación y vía	Duración (semanas)
Tratamiento estándar		
Penicilina G o	24 U/día i.v. en 6 dosis	4
Amoxicilina con	200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	4
Gentamicina	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	2
En pacientes alérgicos a los betalactámicos		
Vancomicina con	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	4
Gentamicina	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 1 dosis	2

## Endocarditis infecciosa por *S.pneumoniae*, estreptococos betahemolíticos (grupos A, B, C y G)

Después de la introducción de los antibióticos, la endocarditis infecciosa por *S. pneumoniae* es rara. Esta se asocia a la meningitis hasta en el 30 % de los casos, por lo que requiere especial consideración en aquellos con resistencia a la penicilina.

El tratamiento de las cepas susceptibles a la penicilina (concentración inhibitoria mínima  $\leq 0,1$  mg/L) es similar al de los estreptococos orales, excepto por el uso de los regímenes de 2 semanas. Lo mismo es válido para las cepas resistentes a la penicilina (concentración inhibitoria mínima  $> 1$  mg/L) sin meningitis.

La endocarditis infecciosa por Estreptococos de los grupos A, B, C o G, incluidos el grupo de *S. milleri* (*S. constellatus*, *S. anginosus* y *S. intermedius*), es relativamente rara. Los estreptococos del grupo A son uniformemente susceptibles a los betalactámicos; mientras que los demás subgrupos pueden manifestar resistencia. La endocarditis infecciosa por Estreptococos del grupo B se asoció una vez al periodo periparto, pero actualmente ocurre en adultos, sobre todo ancianos. Los estreptococos de los grupos B, C, G y de *S. milleri* producen abscesos y pueden requerir cirugía adyuvante.

La mortalidad de la endocarditis infecciosa por el grupo B es muy alta y se recomienda cirugía cardíaca. El tratamiento antibiótico es similar al de los estreptococos orales, excepto que no se recomienda la terapia de corta duración.

## Endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* y *Estafilococos coagulasa negativo*

Más del 90 % de las cepas de *S. aureus* y *Estafilococos coagulasa negativo* (ECN) adquiridos en el hospital o en la comunidad, producen betalactamasas y son resistentes a la penicilina,

ampicilina y las ureidopenicilinas. Las cepas de *S. aureus* resistentes a las penicilinas pueden ser subdivididas en dos grupos: cepas de *S. aureus* susceptibles al meticillin (MSSA), es decir, son susceptibles a los antibióticos betalactámicos resistentes a la penicilinasa (nafcillina, oxacilina, cloxacilina, y cefazolina), o cepas de *S. aureus* meticillin-resistente, o sea, resistentes a todos los antibióticos betalactámicos, pero susceptibles con raras excepciones a la vancomicina, teicoplanina y daptomicina.

Hace unas décadas, la mayoría de las infecciones por *S. aureus* estaban provocadas por cepas sensibles a la meticilina. Actualmente, las cepas *S. aureus* resistente a meticilina se han convertido en una causa frecuente de infecciones estafilocócicas nosocomiales o contraídas en la comunidad (asociadas o no a los cuidados sanitarios). Por tanto, el tratamiento empírico ante la sospecha de endocarditis infecciosa por *S. aureus* debe ser eficaz frente a *S. aureus* resistente a meticilina.

*S. aureus* suele ser la causa de la endocarditis infecciosa aguda y destructiva, mientras que el estafilococo coagulasa negativo provoca más infecciones valvulares prolongadas (excepto *S. lugdunensis* y algunos casos de *S. capitis*).

## Endocarditis infecciosa por estafilococos sobre válvula nativa

El tratamiento de elección de la endocarditis infecciosa causada por cepas susceptibles al meticillin son las penicilinas semisintéticas resistentes a la penicilinasa (Véase tabla 129.7). Se debe señalar que el beneficio de un aminoglucósido adicional en estos casos no ha sido demostrado oficialmente, por lo que su uso es opcional durante los primeros 3-5 días del tratamiento en la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa, y se recomienda en las primeras 2 semanas en la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica.

**Tabla 129.7.** Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa estafilocócica sobre válvula nativa

Antibiótico	Dosificación y vía	Duración (semanas)
Estafilococos susceptibles al meticillin		
Cloxacilina u oxacilina con gentamicina	12 g/día i.v. en 4-6 dosis 3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	4-6 3-5 días
Dosis pediátricas		
Oxacilina o (flu) cloxacilina	200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	-
Gentamicina	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 3 dosis	-
Pacientes alérgicos a la penicilina o estafilococos resistentes al meticillin		
Vancomicina	30 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	4-6
Gentamicina	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	3-5 días
Dosis pediátricas		
Vancomicina	40 mg/kg/día i.v. en 2-3 dosis	-

## Endocarditis infecciosa por estafilococos sobre válvula protésica

En la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica producida por estafilococos resistentes a meticilina, el tratamiento se inicia con vancomicina y gentamicina, y se añade rifampicina después de 2 o 3 días si el microorganismo es sensible a gentamicina; si es resistente, se debe utilizar un antibiótico alternativo eficaz, como otro aminoglucósido o una quinolona en lugar de gentamicina (Véase tabla 129.8).



**Tabla 129.8.** Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa estafilocócica sobre válvula protésica

Antibiótico	Dosificación y vía	Duración (semanas)
Estafilococos susceptibles a la meticilina		
Cloxacilina u oxacilina	12 g/día i.v. en 4-6 dosis	≥6
con rifampicina y gentamicina	1 200 mg/día i.v. o por vía oral en 2 dosis 3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	≥6 2
Dosis pediátricas		
Oxacilina o (flu) cloxacilina y rifampicina	12 g/día i.v. en 4-6 dosis 20 mg/kg/día i.v. o por v.o. en 3 dosis	- -
Pacientes alérgicos a la penicilina y estafilococos resistentes al meticilín		
Vancomicina con rifampicina y gentamicina	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis 1 200 mg/día i.v. o por v.o. en 2 dosis 3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	≥6 ≥6 2
Dosis pediátricas		
Vancomicina + Rifampicina + Gentamicina	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis 1 200 mg/día i.v. o por v.o. en 2 dosis 3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	-

La rifampicina tiene una actividad antiestafilocócica específica cuando la infección supone la presencia de cuerpos extraños, sin embargo, surgen rápidamente estafilococos resistentes a rifampicina, cuando esta se utiliza en monoterapia o combinada solo con vancomicina o un antibiótico betalactámico, por lo que la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica estafilocócica se trata con dos antimicrobianos más rifampicina.

También se puede plantear el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol o linezolid. Para el tratamiento de la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica producida por estafilococos sensibles a meticilina, la vancomicina se debe sustituir por una penicilina semisintética resistente a penicilinasa en el régimen combinado.

La endocarditis infecciosa sobre válvula protésica por estafilococo coagulasa negativo que se produce en el primer año después de la implantación valvular y la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica por *S. aureus* con frecuencia se complican por extensión perivalvular de la infección. La evolución mejora si al tratamiento antimicrobiano combinado adecuado se añade una intervención quirúrgica temprana.

### Endocarditis infecciosa por *Enterococcus spp.*

La causa principal de la endocarditis infecciosa por enterococos es *Enterococcus faecalis* (el 90 % de los casos) y en raras ocasiones *E. faecium* u otras especies. Estos plantean dos problemas importantes: en primer lugar, los enterococos son altamente tolerantes a la muerte inducida por antibióticos, y su eliminación requiere una administración prolongada (hasta 6 semanas) de combinaciones bactericidas sinérgicas de inhibidores de la pared celular (penicilina, ampicilina o vancomicina) y un aminoglucósido que puede ejercer un efecto mortal (estreptomina o gentamicina); en segundo lugar, pueden ser resistentes a múltiples fármacos, entre ellos los aminoglucósidos, los betalactámicos y la vancomicina.

El tratamiento se administra durante 4 a 6 semanas (Véase tabla 129.9), y el ciclo más prolongado se utiliza para tratar a pacientes con endocarditis infecciosa sobre válvula protésica o con endocarditis infecciosa que ha producido síntomas durante más de 3 meses o que está complicada.

**Tabla 129.9.** Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa por enterococos

Antibiótico	Dosificación y vía	Duración (semanas)
Cepa susceptible a los betalactámicos y a la gentamicina		
Amoxicilina con	200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	4-6
Gentamicina	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	4-6
Dosis pediátricas		
Amoxicilina	300 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	-
Gentamicina	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 3 dosis	-
o		
Ampicilina con	200 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	4-6
Ceftriaxona	4 g/día i.v. o i.m. en 2 dosis	6
Dosis pediátricas		
Ampicilina	300 mg/kg/día i.v. en 4-6 dosis	-
Ceftriaxona	100 mg/kg/12 h i.v. o i.m.	-
o		
Vancomicina con	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	6
Gentamicina	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	6
Dosis pediátricas		
Vancomicina	40 mg/kg/día i.v. en 2 o 3 dosis	-
Gentamicina	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	-

## Endocarditis infecciosa por bacterias gramnegativas

Los microorganismos del grupo HACEK pueden sintetizar betalactamasa, lo que genera resistencia a la ampicilina, pero son muy sensibles a las cefalosporinas de tercera generación, por lo que se recomiendan estos fármacos para el tratamiento de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa y la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica (Véase tabla 129.10).

**Tabla 129.10.** Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa por el grupo HACEK

Antibiótico	Dosificación y vía	Duración (semanas)
Ceftriaxona sódica (Rocephin) más	2 g/día i.v. o i.m.	4
Ampicilina sódica más	12 g c/24 h i.v. cada 6 h	4
Gentamicina	3 mg/kg/día en 3 dosis	4

## Endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo

Se deben realizar estudios especiales para diagnosticar la endocarditis infecciosa provocada por bacterias de cultivo difícil y otros microorganismos, y para distinguir estos casos de endocarditis de los simuladores no infecciosos de la endocarditis infecciosa (endocarditis marasmática, mixoma auricular, síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos, fiebre reumática aguda, hipernefroma, síndrome carcinoide, etc.).

El tratamiento recomendado en pacientes con sospecha de endocarditis infecciosa sobre válvula nativa que han recibido tratamiento antibiótico que introducen confusión en los resultados, es ampicilina-sulbactam más gentamicina (3 mg/kg/día) o vancomicina más gentamicina y ciprofloxacino; en los pacientes con sospecha de endocarditis infecciosa sobre válvula protésica, el tratamiento está constituido por vancomicina más gentamicina, cefepime y rifampicina.

En los pacientes con sospecha de endocarditis infecciosa en los que no hay confusión de los resultados negativos por los antibióticos previos, se debe plantear la presencia de microorganismos de cultivo difícil. El género *Bartonella* y *C. burnetii* pueden ser las causas más frecuentes. La sospecha de endocarditis infecciosa por *Bartonella* se trata durante 6 semanas con la administración de ceftriaxona más gentamicina (1 mg/kg cada 8 h durante al menos 2 semanas), con 6 semanas adicionales de doxiciclina (100 mg i.v. o v.o. cada 12 h) si los estudios complementarios confirman este diagnóstico (Véase tabla 129.11).

**Tabla 129.11.** Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa con hemocultivos negativos

Patógeno	Tratamiento	Duración
<i>Brucella spp.</i>	Doxiciclina (200 mg/24 h) más Cotrimoxazol (960 mg/12 h) más Rifampicina (300-600 mg/24 h) por vía oral.	3 a 6 meses
<i>Coxiella burnetii</i>	Doxiciclina (200 mg/24 h) más hidroxiclороquina (200-600 mg/24 h) por vía oral doxiciclina (200 mg/24 h) más ofloxacino (400 mg/24 h) por v.o.	>18 meses
<i>Bartonella spp.</i>	Ceftriaxona (2 g/24 h) o ampicilina (o amoxicilina) (12 g/24 h) i.v. o	6 semanas
	Doxiciclina (200 mg/24 h) por v.o. más gentamicina (3 mg/24 h) o netilmicina i.v.	4 semanas 2 semanas
<i>Legionella spp.</i>	Levofloxacino (500 mg/12 h) i.v. u oral ≥ 6 semanas o	Se desconoce cuál es el tratamiento óptimo
	Claritromicina (500 mg/12 h) i.v. durante 2 semanas, luego oral durante 4 semanas más rifampicina (300-1 200 mg/24 h	
<i>Mycoplasma spp.</i>	Levofloxacino (500 mg/12 h) i.v. u oral ≥ 6 meses	Se desconoce cuál es el tratamiento óptimo
<i>Tropheryma whipplei</i>	Doxiciclina (200 mg/24 h) más hidroxiclороquina (200-600 mg/24 h) por vía oral ≥18 meses	Se desconoce cuál es la duración óptima
	Ceftriaxona (2 g/24 h i.v.) seguido de cotrimoxazol (800 mg/12 h) oral	2 a 4 semanas Más de un año

## Endocarditis infecciosa por otros patógenos

Entre los más comunes de estos agentes infecciosos infrecuentes, que pueden causar endocarditis infecciosa, están *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Candida* y de *Corynebacterium*.

El tratamiento preferido en la endocarditis infecciosa causada por *Pseudomonas aeruginosa*, consiste en la mezcla de una penicilina antipseudomonas (ticarcilina o piperacilina), más altas dosis de tobramicina (8 mg/kg/día) i.m. o i.v. en dosis divididas cada 8 h.

La endocarditis infecciosa por hongos se observa con mayor frecuencia en la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica y en la que afecta a los adictos a drogas por vía parenteral y a pacientes inmunodeficientes es producida por especies de *Candida* y *Aspergillus spp.* La morta-

lidad es muy elevada (mayor que el 50 %) y el tratamiento requiere terapia antimicótica doble y sustitución de la válvula. La mayoría de los casos se tratan con varias formas de la anfotericina B con o sin azoles. El tratamiento supresivo con azoles orales se mantiene a menudo a largo plazo y en ocasiones durante toda la vida, y el tratamiento con la nueva equinocandina caspofungina puede ser eficaz.

La endocarditis infecciosa sobre válvula nativa o endocarditis infecciosa sobre válvula protésica causada por *Corynebacterium* puede ser tratadas con combinación de penicilina más aminoglucósido o vancomicina.

## Terapia empírica

La elección inicial del tratamiento empírico de la endocarditis infecciosa depende de:

- Si el paciente ha recibido terapia antibiótica previa o no.
- Si la infección afecta una válvula nativa o una protésica, así como cuándo ha tenido lugar la cirugía (endocarditis infecciosa sobre válvula protésica precoz o tardía).
- Conocimiento de la epidemiología local, especialmente de la resistencia antibiótica y los patógenos específicos de cultivo negativo verdadero.

Los regímenes para las dos endocarditis infecciosas (nativa y protésica) (Véase tabla 129.12) tardía deben cubrir *Estafilococos*, *Streptococos*, especies del grupo HACEK y de *Bartonella*. Los regímenes para la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica precoz deben cubrir los MRSA y los patógenos gramnegativos distintos del grupo HACEK.

**Tabla 129.12.** Tratamiento antibiótico empírico de la endocarditis infecciosa

Antibiótico	Dosificación y vía	Duración (semanas)
<b>Válvulas nativas y válvula protésica tardía</b>		
Ampicilina-sulbactam o	12 g/día i.v. en 4 dosis	4-6
Amoxicilina-ácido clavulánico con	12 g/día i.v. en 4 dosis	4-6
Gentamicina	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	4-6
Vancomicina con	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	4-6
Gentamicina	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	4-6
	800-1 000 mg/día por v.o. en 2 dosis	4-6
<b>Válvula protésica precoz</b>		
Vancomicina con	30 mg/kg/día i.v. en 2 dosis	6
Gentamicina con	3 mg/kg/día i.v. o i.m. en 2 o 3 dosis	2
Rifampicina	1 200 mg/día por v.o. en 2 dosis	

## Tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa izquierda

El tratamiento quirúrgico se utiliza en aproximadamente la mitad de los pacientes con endocarditis infecciosa debida a complicaciones graves, y a pesar de que juega un papel primordial en su tratamiento, la decisión de utilizarla y el momento en que se realiza se ve influenciada por múltiples factores que incluyen la comorbilidad del enfermo, la edad, el tratamiento antibiótico previo o la disponibilidad de un equipo quirúrgico con experiencia, aunque la edad *per se* no es una contraindicación para la cirugía.

En algunos casos, la cirugía debe practicarse por una emergencia (en las primeras 24 h) o de urgencia (en los primeros días), sin tomar en cuenta la duración del tratamiento antibiótico. En otros casos, la cirugía puede posponerse (electiva) para permitir 1-2 semanas de tratamiento bajo estricta observación clínica y ecocardiográfica, antes de que se lleve a cabo el procedimiento quirúrgico.

Las razones para considerar una cirugía precoz en la fase activa, es decir, mientras el paciente todavía está recibiendo el tratamiento antibiótico, consiste en evitar la insuficiencia cardíaca progresiva y el daño estructural irreversible causado por una infección grave no controlada, así como prevenir la embolia sistémica, que son las tres indicaciones principales para esta cirugía. La mayoría de los pacientes con una complicación neurológica tiene al menos otra indicación para la cirugía cardíaca.

El “momento ideal” de la cirugía aún está en discusión. Clásicamente se considera que se deben esperar unas 2 semanas en los procesos isquémicos y 4 semanas en los episodios hemorrágicos cerebrales.

Las indicaciones y momento de cirugía en la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa izquierda se describen a continuación.

## **Cirugía ante insuficiencia cardíaca**

Es la complicación más frecuente de la endocarditis infecciosa (50-60 %) y la indicación más común para la cirugía de esta afección. La insuficiencia cardíaca puede ser la consecuencia de insuficiencia aórtica o mitral severa, fístulas cardíacas o, rara vez, obstrucción valvular, cuando una vegetación grande obstruye parcialmente el orificio valvular.

*Indicaciones y momento de la cirugía:*

- Cirugía de emergencia:
  - Endocarditis infecciosa aórtica o mitral con regurgitación aguda grave u obstrucción de la válvula que causa edema pulmonar persistente o *shock* cardiogénico.
  - Endocarditis infecciosa aórtica o mitral con fístula en cámara cardíaca o pericardio que causa edema pulmonar persistente o *shock*.
- Cirugía de urgencia: endocarditis infecciosa aórtica o mitral con regurgitación aguda grave u obstrucción de la válvula e insuficiencia cardíaca persistente o signos ecocardiográficos de mala tolerancia hemodinámica.
- Cirugía electiva: endocarditis infecciosa aórtica o mitral con regurgitación grave sin insuficiencia cardíaca.

## **Cirugía por infección incontrolada**

Es la segunda causa más frecuente de cirugía e incluye la infección persistente (>7-10 días), la infección causada por organismos resistentes y la infección localmente incontrolada. La extensión perivalvular de la endocarditis infecciosa es la causa más frecuente de infección incontrolada, asociada a mal pronóstico y elevada probabilidad de necesidad de cirugía.

En la endocarditis infecciosa, habitualmente, la temperatura se normaliza entre 5 y 10 días con terapia antibiótica específica. La fiebre persistente puede estar relacionada con varias causas: terapia antibiótica inadecuada, organismos resistentes, líneas infectadas, infección localmente incontrolada, complicaciones embólicas o ubicación extracardiaca de la infección y reacción adversa a los antibióticos.

Si reaparece la fiebre después de un período afebril debe pensarse en:

- Complicaciones intracardiacas.
- Infección nosocomial recurrente.

- Embolismo pulmonar recurrente (endocarditis infecciosa del lado derecho).
- Fiebre asociada con drogas.
- Enfermedad adicional asociada (sobreinfección).

*Indicaciones y momento de la cirugía:*

- Cirugía de urgencia:
  - Infección localmente incontrolada (absceso, pseudoaneurisma, fístula, vegetación en aumento).
  - Fiebre persistente y hemocultivos positivos >7-10 días.
  - Infección causada por hongos u organismos multirresistentes. Puede realizarse también de forma electiva.

## Cirugía para la prevención de la embolia sistémica

Aparece entre el 22 y el 50 % de los pacientes con endocarditis infecciosa, acompañado frecuentemente de un pronóstico infausto. El cerebro (65 %) y el bazo son las ubicaciones más comunes de embolia en la endocarditis infecciosa izquierda, mientras que la embolia pulmonar es frecuente en la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa derecha y sobre cable de marcapasos.

Los eventos neurológicos son más frecuentes en la endocarditis infecciosa por *S. aureus* y el *Streptococo viridans* y son una complicación que suele retrasar o excluir el tratamiento quirúrgico, y que se asocia con un incremento de la mortalidad.

Las complicaciones neurológicas asociadas a la embolia séptica cerebral son múltiples, entre ellas las más típicas incluyen episodios isquémicos, convulsiones, embolismos cerebrales silentes, hemorragia intracraneal, abscesos cerebrales, meningitis y encefalopatía.

*Indicaciones y momento de la cirugía:*

- Cirugía de urgencia:
  - Endocarditis infecciosa aórtica o mitral con vegetaciones grandes (>10 mm) con uno o más episodios embólicos a pesar de la terapia antibiótica adecuada.
  - Endocarditis infecciosa aórtica o mitral con vegetaciones grandes (>10 mm) y otros indicadores de evolución complicada (insuficiencia cardiaca, infección persistente, absceso).
  - Vegetaciones muy grandes aisladas (>15 mm).

La cirugía de la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica sigue los mismos principios generales resumidos para la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa.

## Terapia antitrombótica

No existe ninguna indicación para el comienzo con fármacos antitrombóticos (fármacos trombolíticos, anticoagulantes o terapia antiplaquetaria) durante la fase activa de la endocarditis infecciosa. Sin embargo, los pacientes que ya tomaban anticoagulantes orales, hay riesgo de hemorragia intracraneal, que parece ser mayor en los pacientes con endocarditis infecciosa sobre válvula protésica por *S. aureus* y quienes ya han sufrido un evento neurológico.

Las recomendaciones para el manejo de la terapia antitrombótica en la endocarditis infecciosa son:

- En pacientes con ictus isquémico sin hemorragia cerebral se debe sustituir la terapia anticoagulante oral por la heparina no fraccionada durante 2 semanas, junto con una supervisión estrecha del tiempo parcial de tromboplastina activada o el tiempo de coagulación activado.
- En la hemorragia intracraneal se debe interrumpir toda anticoagulación.
- En pacientes con hemorragia intracraneal y válvula mecánica la heparina no fraccionada puede iniciarse lo antes posible.

- En ausencia de ictus la sustitución de la terapia de anticoagulante oral por la heparina no fraccionada durante 2 semanas puede considerarse en caso de endocarditis infecciosa por *S. aureus* (con supervisión estrecha del tiempo parcial de tromboplastina activada o del tiempo de coagulación activado).

Los agentes antiplaquetarios no están recomendados para los pacientes con endocarditis infecciosa. Algunos estudios de cohortes indican una posible reducción de la tasa de complicaciones embólicas o desarrollo de endocarditis infecciosa en subgrupos de pacientes que ya reciben tratamiento antiplaquetario, aunque los datos son contradictorios.

## Endocarditis infecciosa derecha

Causa entre el 5 y el 10 % de los casos de endocarditis infecciosa. Aunque puede presentarse en pacientes con marcapasos permanentes, desfibrilador automático implantable, catéter venoso central o cardiopatías congénitas, esta entidad se observa con mayor frecuencia en pacientes adictos a drogas por vía parenteral seropositivos al VIH.

Los organismos más frecuentes son *Staphylococcus aureus* (60-90 %) y *Pseudomonas aeruginosa*, aunque otros organismos gramnegativos, hongos, enterococos y estreptococos, así como infecciones polimicrobianas, también ocurren con menos frecuencia.

Las manifestaciones clínicas habituales de la endocarditis infecciosa derecha son fiebre persistente, bacteriemia y múltiples émbolos pulmonares sépticos, que pueden manifestarse junto con dolor torácico, tos o hemoptisis. Cuando existe un émbolo sistémico, debe considerarse la embolia paradójica o la endocarditis infecciosa izquierda asociada. Los émbolos pulmonares sépticos pueden complicarse con infarto pulmonar, absceso, neumotórax y empiema. La insuficiencia cardíaca derecha es rara, pero puede ser causa del aumento de las presiones pulmonares o de la regurgitación u obstrucción valvular derecha grave.

La ecocardiografía transesofágica permite la valoración del grado de afección de la tricúspide, pero es más sensible en la detección de las vegetaciones pulmonares, de los abscesos y del compromiso del lado izquierdo asociado.

El pronóstico de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa derecha es relativamente bueno, con una tasa de mortalidad en hospital menor que 10 %.

## Tratamiento

La elección de la terapia antimicrobiana empírica en el momento del ingreso depende del microorganismo sospechado, el tipo de droga y el disolvente utilizados por el adicto y la ubicación de la afección cardíaca.

En la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa derecha siempre hay que ocuparse de *S. aureus*, especialmente en adictos a drogas por vía parenteral o en caso de infección relacionada con el catéter venoso. El tratamiento incluirá penicilinas resistentes a la penicilinaso o vancomicina, según la prevalencia local del *Staphylococcus aureus* resistente al meticillin.

En los adictos a drogas por vía parenteral con lesiones valvulares subyacentes y/o afección izquierda, el tratamiento antibiótico debe incluir cobertura contra Estreptococos y Enterococos, además, la terapia estándar para la endocarditis infecciosa causada por *Staphylococcus aureus* susceptible a la metilina resulta adecuada.

Un régimen de 2 semanas con oxacilina (o cloxacilina) con o sin gentamicina es posible, si se cumplen todos los criterios siguientes:

- Si es producida por *S. aureus* susceptibles al meticillin.

- Buena respuesta al tratamiento.
- Ausencia de sitios metastásicos de infección o empiema.
- Ausencia de complicaciones cardíacas y extracardiacas.
- Ausencia de válvula protésica o infección valvular izquierda asociada.
- Tamaño de la vegetación menor que 20 mm.
- Ausencia de inmunodeficiencia severa (menos de 200 CD4 células/ $\mu$ L) con Sida o sin esta.

El régimen estándar de 4 a 6 semanas debe aplicarse en las situaciones siguientes:

- Respuesta clínica o microbiológica lenta (>96 h) a la terapia antibiótica.
- Endocarditis infecciosa complicada por insuficiencia cardíaca derecha, vegetaciones mayores que 20 mm, insuficiencia respiratoria aguda, focos sépticos metastásicos extrapulmonares, complicaciones extracardiacas, como insuficiencia renal aguda o asociada a endocarditis infecciosa valvular izquierda.
- Terapia con antibióticos que no sean penicilinas resistentes a la penicilinas.
- Pacientes adictos a drogas por vía parenteral con grave inmunodeficiencia (recuento de CD4 menor que 200 células/ $\mu$ L) con sida o sin esta.

La endocarditis infecciosa derecha por *S. aureus* en los adictos a drogas por vía parenteral también puede tratarse de manera eficaz con ciprofloxacino oral (750 mg) más rifampicina (300 mg), cuando la cepa sea por completo susceptible a ambos fármacos y la adherencia del paciente al tratamiento se supervise estrictamente.

## Tratamiento quirúrgico

En general, es mejor evitar el tratamiento quirúrgico en la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa derecha, pero siempre deben tenerse en cuenta en las situaciones siguientes:

- Insuficiencia cardíaca derecha secundaria a regurgitación tricuspídea grave con mala respuesta a la terapia diurética.
- Endocarditis infecciosa causada por organismos difíciles de eliminar (hongos persistentes) o por bacteriemia durante al menos 7 días (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) a pesar de la terapia antimicrobiana adecuada.
- Vegetaciones de la válvula tricúspide mayores que 20 mm cuando persisten después de los émbolos pulmonares recurrentes con insuficiencia cardíaca derecha concomitante o sin ella.

Las indicaciones para la cirugía en los adictos a drogas por vía parenteral son las mismas que en los no adictos, pero se debe ser más conservadores, pues los adictos tienen una incidencia mucho más elevada de endocarditis infecciosa recurrente, debido al uso continuado de drogas.

Las estrategias actuales para la cirugía de la endocarditis infecciosa sobre la válvula tricúspide deben basarse en los tres principios siguientes:

- Desbridamiento de la zona infectada o "vegetectomía".
- Reparación de la válvula siempre que sea posible, evitando el material artificial.
- Si la sustitución de la válvula es inevitable, se realizará extirpación de la válvula tricúspide con sustitución de la válvula protésica.

## Resumen

- El diagnóstico de la endocarditis infecciosa está basado en una anamnesis detallada, los hallazgos clínicos, estudios de laboratorio (especialmente los hemocultivos) y en la ecocardiografía.



- La existencia de una enfermedad estructural del corazón, una prótesis valvular cardíaca, el uso intravenoso de drogas, o haber padecido de endocarditis infecciosa previa, son factores predisponentes al desarrollo de endocarditis infecciosa.
- En un paciente febril con lesión cardíaca predisponente, varios hemocultivos positivos e implicación del endocardio demostrada por ecocardiografía, es obvio el diagnóstico de endocarditis infecciosa.
- Las evidencias que soportan la antibióticoprofilaxis de la endocarditis infecciosa son inconclusas, por lo que su uso se ha restringido y recomendado solo para pacientes de alto riesgo como aquellos con válvula protésica, cardiopatías congénitas cianóticas y enfermos con antecedentes de endocarditis infecciosa.
- Los hemocultivos son positivos en el 90 % de los casos con endocarditis infecciosa, y los gérmenes que con mayor frecuencia la provocan son estafilococos y estreptococos.
- El tratamiento de la endocarditis infecciosa debe ser dirigido al germen aislado en los hemocultivos. En aquellos que los cultivos han sido negativos y su estado clínico es grave se debe iniciar tratamiento antibiótico empírico que cubra un espectro contra estafilococos, estreptococos y enterococos.
- La duración del tratamiento antibiótico en la endocarditis infecciosa depende de la naturaleza del germen infectante y del sitio valvular infectado, por lo general oscila entre 4 y 6 semanas.
- Entre los factores de mal pronóstico de la endocarditis infecciosa se encuentran: edad avanzada, la diabetes mellitus, endocarditis infecciosa de válvula protésica, el aislamiento de gérmenes como el estafilococo dorado, hongos o gramnegativos no grupo HACEK, insuficiencia cardíaca y/o renal, accidente cerebrovascular y el *shock séptico*.
- Es importante el abordaje integral del paciente con endocarditis infecciosa por un equipo multidisciplinario, y estar alertas a las complicaciones que implicarían cirugía de urgencia. La infección incontrolada, la insuficiencia cardíaca y la prevención de complicaciones embólicas son las principales indicaciones de cirugía de urgencia.
- La endocarditis infecciosa continúa siendo una enfermedad grave, potencialmente fatal, con elevada mortalidad y asociada a graves complicaciones.

## Bibliografía

- Alemparte Pardavilla, E., González Chana, B. and Cortés Cañones, J. R. (2010). Endocarditis fúngica sobre válvulas nativas. *Medicina Intensiva*, 34(7). Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/medinte/v34n7/imagenes.pdf>
- Almirante, B. and Miró, J. M. (2012). Retos en el tratamiento antimicrobiano de la endocarditis infecciosa. Papel de la daptomicina. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(1). Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X1270068X>
- Anavekar, N.S., et al. (2007). Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis*, 44:1180-6.
- Baddour, L.M., et al. (2015). Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. *Circulation*, 86. Recuperado de: <http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/132/15/1435.full.pdf?download=true>
- Badilla, N., and Zalaquett, R. (2009). Actualización sobre endocarditis infecciosa en válvula protésica. *Revista Chilena de Cardiología*, 28. Recuperado de: <http://www.scielo.cl/pdf/rchcardiol/v28n4/art15.pdf>
- Benito, N., et al. (2010). Health care-associated native valve endocarditis: importance of nosocomial acquisition. *Annals of Internal Medicine*, 150(9). Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3625649/pdf/nihms451194.pdf>
- Byrne, J.G., et al. (2011). Surgical Management of Endocarditis: The Society of Thoracic Surgeons Clinical Practice Guideline. *The Annals of thoracic surgery*, 91(9): 2013-2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.01.106>

- Castillo, J.C., et al. (2009). Características clínicas y pronóstico de la endocarditis infecciosa en la mujer. *Revista Española de Cardiología*, 61(1).
- (2011). Cambios epidemiológicos de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa. *Revista Española de Cardiología*, 64(7), pp.594-598. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.03.011>
- Chan, K.L., et al. (2008). Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis*, 46:37-41.
- Delahaye, F. (2011). Is early surgery beneficial in infective endocarditis? A systematic review. *Archivo Cardiovascular*, 104(1), pp 35-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2010.11.003>
- Duk-Hyun, K., et al. (2012). Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. *The new england journal of medicine*, 366(26): 2466-73, Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1112843>
- Duval, X., et al. (2012). Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(22): 1968-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.029>
- Facenda Lorenzo, M., et al. (2010). Aneurisma micótico coronario y embolismos sépticos pulmonares. *Revista Española de Cardiología*, 63(5): 612-20.
- Falces, C. y Miró, J. M. (2012). Prevención de la endocarditis infecciosa: entre el avance en los conocimientos científicos y la falta de ensayos aleatorizados. *Revista Española de Cardiología*, 65 (12): 1072-4. DOI: 10.1016/j.recesp.2012.06.020
- Federspiel, J. J., et al. (2012). Increasing US rates of endocarditis with *Staphylococcus aureus*: 1999-2008. *Archivos Internos de Medicina*, 172: 363-5. Recuperado de: <http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1108738>
- Fernández Hidalgo, N. y Tornos Mas, P. (2013). Epidemiología de la endocarditis infecciosa en España en los últimos 20 años. *Revista Española de Cardiología*, 66(9): 728-33.
- Fernández, A.L., et al. (2010). Evaluación de una PCR multiplex en tiempo real para la detección de patógenos en el tejido valvular de pacientes con endocarditis. *Revista Española de Cardiología*, 63(10): 1205-8.
- Ferrera, C., et al. (2012). Revaluación de la endocarditis con hemocultivos negativos: su perfil es similar al de la endocarditis con hemocultivos positivos. *Revista Española de Cardiología*, 65(10): 891-900.
- Field, L. C., et al. (2011). Echocardiography in the intensive care unit. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 15(1-2): 25-39. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21719547>
- Focaccia Siciliano, R., et al. (2014). Community-acquired culture-negative endocarditis: clinical characteristics and risk factors for mortality. *International Journal of Infectious Diseases*, 25: 191-195. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.05.005>
- Fournier, P. E., et al. (2010). Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases*, 51(2): 131-140. DOI: <https://doi.org/10.1086/653675>
- Gamaza Chulián, S., et al. (2010). Perfil clínico, epidemiológico y pronóstico de la endocarditis infecciosa en un hospital de tercer nivel. *CardiCore*, 45(4): 160-4.
- García Puentes, R. (2009). *Endocarditis infecciosa*. En: Caballero López, A. *Terapia Intensiva*. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, Pp. 1400-23.
- Gould, F. K., et al. (2012). Prendergast Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 67(2): 269-89. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkr450>
- Habib, G., et al. (2009). Guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Revista Española de Cardiología*, 62(12): 1465. e1-1465.e54. Recuperado de: <http://www.revespcardiol.org/es/linkresolver/guia-practica-clinica-prevencion-diagnostico/13145648/>
- Habib, G., et al. (2009). Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *European Heart Journal*, 30(19): 2369-413. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp285. Epub 2009 Aug 27.
- Habib, A., et al. (2013). Impact of prior aspirin therapy on clinical manifestations of cardiovascular implantable electronic device infections. *Europace*, 15:227-35.
- Howell, N. J. and Wilson, I. C. (2012). Timing for surgery in patients with infective endocarditis and cerebrovascular complications—waiting may be best but results of early surgery are acceptable and improvements in neurology are common. *European Journal Cardiothorac Surgery*, 41(3): 476-7. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr156>

- Karchmer, A. W. (2013). *Endocarditis Infecciosa*. En: Bonow, R.O., Mann, D.L., Zipes, D.P. and Libby, P. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9na ed. España: Elsevier, Pp. 1561-82.
- Kini, V., et al. (2010). Transthoracic and transesophageal echocardiography for the indication of suspected infective endocarditis: Vegetations, blood cultures and imaging. *Journal of the American Society Echocardiograph*, 23(4): 396-401. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.12.017>
- Lauridsen, T. K., et al. (2012). Linezolid as rescue treatment for left-sided infective endocarditis: an observational, retrospective, multicenter study. *European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases*, 31(10): 2567-74. DOI: 10.1007/s10096-012-1597-7
- López Wolfa, D., et al. (2011). Endocarditis infecciosa en pacientes octogenarios. *Revista Española de Cardiología*, 64(4): 329-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2010.05.005>
- López, J., et al. (2013). Clinical Significance of Congestive Heart Failure in Prosthetic Valve Endocarditis. A Multicenter Study With 257 Patients. *Revista Española de Cardiología*, 66(5): 384-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2012.10.022>
- Manzano, C., et al. (2011). Evolución del tamaño de la vegetación en la endocarditis izquierda? Es un marcador pronóstico intrahospitalario? *Revista Española de Cardiología*, 64(8): 714-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2010.10.027>
- Miranda-Montero, S., et al. (2012). Endocarditis infecciosa en la Unidad de Medicina Intensiva. *Medicina Intensiva*, 36(7): 460-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2012.02.001>
- Moet, G.J., Dowzicky, M.J., Jones, R.N. (2007). Tigecycline (GAR-936) activity against *Streptococcus gallolyticus* (bovis) and viridans group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 57:333-6.
- Nishimura, R. A., et al. (2014). AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 148(1): 1-132. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.05.014>
- Perdomo García, F. J., et al. (2010). Endocarditis infecciosa: una revisión bibliográfica necesaria. *MEDISAN*, 14(1): 90-102. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v14n1/san14110.pdf>
- Pérez-Lescure Picarzo, J., et al. (2014). Guía clínica para la prevención de la endocarditis infecciosa. *Anales de Pediatría*, 80(3):187.e1-e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.02.012>
- Polish, L. B. (2013). *Endocarditis*. En: Parsons, P. E., Wiener-Kronish, J. P. *Critical care secrets*. Missouri: Elsevier, Pp. 223-31.
- Prendergast, B.D. and Tornos, P. (2010). Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation*, 121: 1141-52. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773598>
- Ruiz Bailén, M., Castillo Rivera, A.M., y Navarro Ramírez, C. (2010). Endocarditis infecciosa en Medicina Intensiva. *Medicina Intensiva*, 36(7): 457-9. Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/medinte/v36n7/editorial.pdf>
- Sevilla, T., et al. (2010). Influencia del género en la endocarditis infecciosa izquierda. *Revista Española de Cardiología*, 63(12): 1497-500. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(10\)70281-5](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(10)70281-5)
- Siddiqui, B. K., et al. (2009). Impact of prior antibiotic use in culture-negative endocarditis: review of 86 cases from southern. *International Journal of Infectious Diseases*, 13: 606-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.10.009>
- Sonneville, R., et al. (2011). Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the endocardite en reanimation prospective multicenter study. *Critical Care Medicine*, 39(6): 1474-81. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182120b41
- Thanavaro, K. L., and Nixon, J. V. (2014). Endocarditis 2014: An update. *Heart & Lung*, 43: 334-7. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2014.03.009
- Veloso, T.R., et al. (2015). Prophylaxis of Experimental Endocarditis With Antiplatelet and antithrombin agents: A Role for Long-term Prevention of Infective Endocarditis in Humans? *The Journal of Infectious Diseases*, 211(1): 322-36. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu426>
- Venditti, M., Tarasi, A., Capone, A., Galie, M., Menichetti, F., Martino, P., Serra, P. (1997). Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. *J Antimicrob Chemother*, 40:449-52.
- Watkins, R. R., Lemonovich, T. L. y File, T. M. (2012). Linezolid en tratamiento MRSA. *Core Evidence*, 7: 131-43.
- Yamamoto, S., et al. (2012). Impact of infectious diseases service consultation on diagnosis of infective endocarditis. *Scandinavian Journal Infectious Diseases*, 44, 270-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/00365548.2011.638317>

## PERITONITIS

*Dr. Alfredo Lázaro Marín Pérez*

La peritonitis es la inflamación de la membrana serosa que reviste interiormente la cavidad abdominal y sus órganos, llamada peritoneo. Esta membrana peritoneal encierra un ambiente estéril y responde a las ofensas infecciosas con una reacción local y sistémica bastante uniforme. La infección intraperitoneal, según el área que afecte, puede ser difusa o local y de acuerdo con su mecanismo de producción, espontánea, secundaria o terciaria.

La peritonitis es una causa importante de morbilidad y mortalidad; es la segunda causa de sepsis grave en las salas de terapia intensiva. Cuando la infección intraabdominal es grave provoca una mortalidad elevada, a pesar de la terapéutica moderna.

## Elementos básicos sobre el peritoneo y su respuesta ante la agresión

El peritoneo es la membrana serosa más grande del organismo, comparable a la superficie cutánea, y alcanza hasta 1,7 m<sup>2</sup>. Se conoce como peritoneo parietal al que reviste la cavidad abdominal en sus seis caras: superior (diafragma), las dos paredes laterales, la pared anterior, la inferior (la pelvis) donde tiene en la mujer su única comunicación con el medio externo a través de las dos fimbrias de los oviductos o trompas de Falopio y la posterior. En la pared abdominal posterior, el peritoneo parietal se refleja anteriormente incluyendo a los mesos y recubriendo la mayoría de los órganos abdominales total o parcialmente, por lo que toma el nombre de peritoneo visceral. El espacio que se forma entre el peritoneo parietal y el visceral se denomina cavidad peritoneal. La disposición de las diferentes capas peritoneales, sus inserciones y sus reflexiones delimitan un grupo de espacios que técnicamente son de interés quirúrgico.

- Transcavidad o cavidad menor: es el espacio que está por detrás del estómago y de sus ligamentos -gastrohepático y gastrocólico- que se comunica con la cavidad peritoneal propiamente dicha a través del hiato de Winslow.
- Espacios subfrénicos: existen varios, derechos e izquierdos, por debajo del diafragma y alrededor del hígado y el bazo. en estas zonas la presión intraabdominal es negativa por los movimientos respiratorios del diafragma; por eso, estos espacios tienen importancia en la formación de colecciones sépticas y en la dirección de la circulación del líquido intraperitoneal.
- Cavidad peritoneal propiamente dicha: se divide según la inserción de sus mesos en varios espacios: supramesocólico, inframesocólico, parietocólicos, interasas y pélvicos, con su punto inferior en el fondo del saco de Douglas, otro sitio de interés en la colección y formación de abscesos.

- Espacio retroperitoneal: se encuentra por detrás de todos los espacios descritos y solo recubierto anteriormente por el peritoneo en la pared posterior. Este espacio alberga los riñones y el sistema excretor, las glándulas suprarrenales, el páncreas, parte del duodeno y del colon, los vasos, los ganglios linfáticos y los nervios. Las colecciones del espacio retroperitoneal pueden drenar hacia el peritoneo y viceversa. Los cirujanos prefieren abordar las colecciones intraperitoneales a través del espacio retroperitoneal (extraperitoneal) y evitar así la diseminación de la infección hacia la cavidad peritoneal.
- Epiplón mayor: es una reflexión de cuatro capas peritoneales en forma de delantal, que cuelga desde la curvatura mayor del estómago y se inserta de regreso en la tenia cólica del colon transverso. Es muy móvil, rico en grasa, en macrófagos y linfocitos. Esta estructura desempeña un papel importante en la contención de las infecciones intraperitoneales.
- Membrana serosa peritoneal: consiste en una sola capa de células mesoteliales aplanadas montada sobre una lámina de tejido conectivo laxo, rico en vasos sanguíneos, linfáticos y terminaciones nerviosas somáticas, responsables de la transmisión del dolor peritoneal. También contiene células inmunocompetentes, particularmente los linfocitos y macrófagos residentes.
- Membrana peritoneal: forma una superficie dializante que permite el paso de los líquidos en ambos sentidos y de algunos solutos pequeños. La capacidad de pinocitosis de las células mesoteliales, la actividad fagocitaria de las células residentes y la rica red de capilares sanguíneos y linfáticos tienen un papel fundamental en el aclaramiento de bacterias y de otras partículas.

En la superficie peritoneal del diafragma las células mesoteliales toman una disposición fenestrada especial, y dejan unos espacios entre sus uniones llamados *estomas o bocas*, que están en relación directa con las lagunas linfáticas de drenaje que desembocan en el sistema linfático del conducto torácico. La presión negativa infradiafragmática producida con los movimientos respiratorios del diafragma, responsable de la circulación del líquido peritoneal, arrastra partículas y bacterias hacia el diafragma que son aspiradas a través de los estomas y pasan a la circulación linfática en pocos minutos y de ahí al torrente circulatorio en menos de un cuarto de hora.

La cavidad peritoneal contiene unos 50-100 mL de líquido estéril que lubrica las superficies de contacto de los órganos. Este líquido representa una especie de ultrafiltrado plasmático con concentraciones electrolíticas similares a las de los espacios intersticiales vecinos y una concentración de proteínas menor de 30 g/L, fundamentalmente de albumina. La celularidad del fluido peritoneal se compone de células mesoteliales descamadas y de otras células inmunocompetentes de tipo mononucleares, macrófagos y linfocitos, en número inferior a 3 000 células/mL (300 células/ $\mu$ L).

## Respuesta peritoneal a la infección

La penetración de un inóculo bacteriano a la tranquilidad cotidiana de la cavidad peritoneal provoca una respuesta bimodal compuesta por mecanismos locales y sistémicos.

### Respuesta local a la infección

Consta para su estudio de cuatro mecanismos:

- Aclaramiento de bacterias por los estomas diafragmáticos.
- Acción de las células residentes locales -macrófagos y linfocitos- sobre las bacterias.
- Respuesta inflamatoria local.
- Secuestro de células y tabicación fibrinoplástica del proceso.

Estos mecanismos, aunque actúan secuencialmente, constituyen sistemas complejos no bien entendidos que complementan sus funciones y que pueden superponerse en tiempo y espacio. A continuación, se explican en detalle.

*Aclaramiento de bacterias por los estomas diafragmáticos.* Como ya se explicó, en cuestión de minutos el sistema de aclaramiento bacteriano diafragmático comienza a eliminar las partículas y bacterias que irrumpen en el peritoneo. El complemento (C3b) facilita la opsonización de estas bacterias que, por vía linfática y sanguínea, son llevadas al sistema retículo endotelial donde la mayoría son destruidas. En estudios *in vitro* se ha confirmado que en los 6 min siguientes al inóculo bacteriano las bacterias llegan al conducto torácico, y en 12 min las bacterias inoculadas en el peritoneo pueden ser detectadas en la sangre periférica.

*Acción de las células residentes locales -macrófagos y linfocitos- sobre las bacterias.* En las primeras dos horas que siguen al inóculo bacteriano, las células macrófagos residentes locales del peritoneo (monocitos) se adhieren y fagocitan a las bacterias que no han sido arrastradas y aclaradas por el mecanismo de circulación a través de los estomas diafragmáticos. Estas células residentes locales desempeñan un papel importante inicial en la defensa ante la infección, y son, como ya se mencionó, muy abundantes y activas en el epiplón mayor. Por estas características, sumadas a su gran movilidad, el epiplón es capaz de llegar a defender cualquier sitio de la cavidad peritoneal donde se produzca el daño, de ahí su sobrenombre de “policía de la cavidad peritoneal”.

*Respuesta inflamatoria local.* Cuando transcurren 4 h, la lesión tisular estimula la degranulación de mastocitos, y se liberan histamina, quininas, leucotrieno, prostaciclina y radicales libres. Estos factores aumentan la permeabilidad vascular y peritoneal, lo que provoca un influjo de los factores de la coagulación y la cascada del complemento hacia el sitio de infección. La quimiotaxia producida por los factores C3a y C5a hace que los macrófagos polimorfonucleares (neutrófilos) invadan el lugar y ataquen las bacterias intrusas. Los neutrófilos usan tres mecanismos para este fin: primero producen más citoquinas y perpetúan el proceso inflamatorio; segundo, individualmente fagocitan y destruyen bacterias, y tercero, se ha descrito que estas células inmunitarias excretan lo que se conoce como trampas extracelulares neutrófilas. Estas trampas compuestas por ADN, cromatina y proteasas de serina actúan destruyendo organismos extracelulares sin necesidad de fagocitosis y, además, forman barreras físicas que limitan la propagación de la infección. Otros mediadores de la respuesta inflamatoria local se encuentran en grandes concentraciones en estos exudados como son las interleucinas IL-1 y IL-8, el factor de necrosis tumoral, el factor estimulante de colonias y el leucotrieno B4.

Las funciones combinadas de los mediadores de la inflamación en el peritoneo son:

- Aumento de la permeabilidad de los capilares subperitoneales.
- Quimiotaxia de los neutrófilos hacia el foco de infección.
- Activación de los neutrófilos en el sitio de infección.
- Incrementan la actividad fagocitaria de las células inmunocompetentes.
- Inducen liberación de otras citoquinas.
- Potencian la actividad procoagulante de los macrófagos.
- Incrementan la opsonización.
- Estimulan los depósitos de fibrina intraperitoneales.
- Disminución de la actividad fibrinolítica intrínseca del peritoneo.

*Secuestro de células y tabicación fibrinoplástica del proceso.* Por último, la respuesta procoagulante se manifiesta cuando aparecen depósitos de fibrina en la zona afectada. Esta fibrina, además de incorporar un gran número de bacterias en su matriz, es capaz de formar tabiques

con las asas intestinales, los órganos vecinos y con el omento mayor para aislar mecánicamente el proceso inflamatorio. La actividad fibrinolítica inhibida permite que esos bloques de fibrina perduren durante algún tiempo y se consoliden. Aunque los tabiques de fibrina son útiles para contener la infección inicial, en algunas ocasiones esta fibrina impregnada de bacterias es responsable de infecciones residuales y de la formación de abscesos. En animales de experimentación que han sido desfibrinogenados, se ha confirmado que la inoculación de bacterias intraperitoneal les produce la muerte en 48 h.

Existen varios factores que influyen en el resultado final de la respuesta peritoneal a la infección:

- Cantidad del inóculo: es obvio que un número mayor de bacterias demanda movilizar más recursos para controlar la infección. En la práctica 1 g de heces contiene  $1 \times 10^{14}$  bacterias; mientras que 1 g de contenido del intestino proximal contiene mucho menos  $1 \times 10^3$  o  $10^5$ .
- Virulencia del inóculo: algunos gérmenes resultan más virulentos y difíciles de eliminar, por su capacidad de encapsularse, producir toxinas o vivir en simbiosis con otros gérmenes, p. ej., aerobio con anaerobio.
- Respuesta del huésped: existen situaciones donde la respuesta del huésped está comprometida, como pueden ser la diabetes mellitus, la obesidad, la avitaminosis, la anemia, el uso de esteroides, la aplicación de radiaciones ionizantes, el Sida y otras enfermedades crónicas. Otros factores son la hipotermia, la entrega disminuida de oxígeno y la hiperglucemia, que afecta la función de los leucocitos.
- Condiciones locales: la presencia de cuerpos extraños, de algunos tipos de fibras, heces, bario, sangre, bilis, orina o de tejidos desvitalizados o asas intestinales isquémicas en el sitio de la infección dificulta el aclaramiento peritoneal de bacterias, agravan la peritonitis y pueden potenciar la formación de abscesos residuales.

## Respuesta sistémica a la infección peritoneal

Está influenciada por muchos factores. La llegada de las bacterias y de sus productos a la sangre (endotoxinas de bacterias gramnegativas, ácido teicoico y peptidoglicanos derivados de los grampositivos, así como los componentes de las paredes celulares de múltiples organismos, incluidos los hongos), unidos a los factores de la inflamación (productos de la degranulación de los mastocitos, citoquinas de fase aguda como IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), causa relajación del músculo liso, vasodilatación periférica y cambios hemodinámicos y metabólicos marcados a nivel sistémico. Los radicales libres en el torrente circulatorio originan peroxidación lipídica de las membranas celulares, lo que resulta en una mayor liberación de productos tóxicos. Todo este proceso es responsable de la fiebre, la liberación de cortisol, la síntesis de proteínas de fase aguda, la leucocitosis y la diferenciación y activación linfocitaria. La manifestación clínica del fenómeno es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Cuando este aparece, se puede hablar de sepsis, en cualquiera de sus variantes, incluso el *shock* séptico. Las colecciones de líquidos en el tercer espacio (cavidad peritoneal y dentro de las asas adinámicas) pueden empeorar el cuadro, que a la larga llevan a un fallo secuencial y múltiple de órganos, responsable de la alta morbilidad y mortalidad de este fenómeno.

El cirujano intensivista debe estar muy vigilante ante la aparición de un grupo de signos y síntomas fáciles y rápidos de detectar, específicos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémico, y que ensombrecen el pronóstico de una infección intraperitoneal: la taquicardia ( $>90$  latidos/min), la taquipnea ( $>20$  latidos/min), la fiebre ( $>38$  °C), la hipotermia ( $<36$  °C), los leucocitos ( $>12\ 000$  o  $<4000/\text{mm}^3$  o  $>10$  % de formas juveniles), el estado mental alterado, la oliguria, el íleo paralítico, el llenado capilar retardado, la hipoxemia y la hiperlactacidemia, que están entre los más típicos. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el fallo multiorgánico se estudian en detalle en los capítulos 131 y 134 de esta obra.

La infección intraabdominal es la inflamación del peritoneo en respuesta a la presencia de microorganismos que resulta en purulencia. Puede ser *no complicada* si está limitada a la pared del órgano (tubo digestivo) y no hay irrupción de purulencias hacia la cavidad, y *complicada* si la infección o purulencia va más allá del órgano causal y contamina la cavidad peritoneal en mayor o menor medida. Si la infección intraabdominal se acompaña de sepsis sistémica, esta se denomina sepsis intraabdominal.

Estos conceptos se ejemplifican de la siguiente manera: la apendicitis aguda catarral o supurada se limita al órgano (apéndice cecal y sus paredes); por lo tanto, aunque exista reacción inflamatoria local, se trata de una infección intraabdominal no complicada. Pero si el apéndice se necrosa o se perfora y la infección llega a la cavidad peritoneal, sea de forma localizada o difusa, entonces se trata de una infección intraabdominal complicada. En cambio, si este proceso origina un síndrome de respuesta inflamatorio sistémico, entonces aparece una sepsis intraabdominal.

*Tipos de peritonitis.* Tradicionalmente se describen tres tipos de peritonitis: la peritonitis primaria, conocida también como peritonitis bacteriana espontánea, la peritonitis secundaria y la peritonitis terciaria.

## Peritonitis primaria

Es la infección de la cavidad peritoneal sin un origen evidente en ningunos de los órganos intraabdominales, sean del tracto digestivo o extradigestivo (tracto digestivo intacto). Por lo general, en el adulto se trata de pacientes con cirrosis hepática y ascitis o ascitis como resultado de una enfermedad cardiovascular congestiva, síndrome de Budd-Chiari, insuficiencia renal, pacientes en régimen de diálisis peritoneal y otras situaciones especiales como la tuberculosis y la carcinosis.

Los niños con síndrome nefrótico o lupus eritematoso sistémico, cirrosis hepática descompensada y ascitis están en gran riesgo de presentar peritonitis primaria. Un número importante de los pacientes adultos con esta afección no requieren de terapia intensiva *per se*, pero podrían necesitarla en caso de descompensación de su enfermedad de base, p. ej., hipertensión portal, várices esofágicas sangrantes, *shock* o fallo hepático.

El riesgo de contraer peritonitis primaria es muy alto en los casos en que la síntesis de proteína hepática está muy disminuida, los niveles de proteínas totales y de complemento son muy bajos y el tiempo de protrombina está muy prolongado. Los pacientes con niveles de proteína en el líquido ascítico inferiores a 1 g/dL tienen 10 veces más riesgo de desarrollar una peritonitis primaria que los que presentan más de 1 g/dL. Alrededor del 10 al 30 % de los pacientes con cirrosis hepática y ascitis contraen peritonitis primaria, lo que se incrementa al 40 % si las proteínas son inferiores a 1 g/dL, como consecuencia del bajo poder de opsonización del líquido ascítico.

Más del 90 % de las peritonitis primarias son causadas por infecciones monomicrobianas. Los patógenos más comunes encontrados son los gramnegativos. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas* se aíslan en cerca del 50 % de estos pacientes y otros gramnegativos en el 20 %. Sin embargo, desde comienzos del actual milenio, existe la creciente percepción de un incremento en la prevalencia de bacterias grampositivas en pacientes cirróticos con peritonitis primaria, lo cual se ha relacionado con el amplio uso de las quinolonas en la antibioprofilaxis, al aumento de los procedimientos invasivos y a los ingresos en unidades de cuidados intensivos. De manera concomitante y debido al excesivo uso de antibióticos, también se ha observado un incremento global de microorganismos multirresistentes. Los gérmenes anaerobios son agentes causales de la peritonitis primaria en menos del 5 % de los casos y las infecciones polibacterianas en menos del 10 %. Cerca del 35 % de los pacientes con peritonitis primaria tienen cultivo del líquido ascítico negativo.



La llegada de las bacterias al líquido peritoneal es tema de debate. El hecho de que los gérmenes que tradicionalmente se aíslan se hallan en la flora intestinal, hace pensar que el tubo digestivo sea la fuente de la infección. Esta es la primera teoría propuesta por Harrold Conn en los años 60 del siglo pasado.

El edema, las microulceraciones de la mucosa intestinal y la proliferación bacteriana facilitan que los gérmenes de la luz invadan la pared del intestino. Si a esto se une la función disminuida de los fagocitos móviles y fijos locales y la pobre función del complemento en pacientes con cirrosis, se puede considerar el paso directo transmural del inóculo bacteriano hacia el líquido ascítico (*translocación bacteriana directa*). El otro mecanismo alternativo propone que las bacterias del tubo digestivo intacto, primero van al torrente circulatorio por vía linfática donde perduran durante cierto tiempo por la defensa inmunitaria afectada de estos pacientes. Entonces, a la larga se producen siembras en el líquido ascítico, lo cual está facilitado por una concentración de complemento en este líquido hasta 10 veces inferior a la plasmática en los casos más avanzados (teoría hematogena).

Mientras más avanzado el daño hepático, mayor es el riesgo de contraer peritonitis bacteriana espontánea o peritonitis primaria en el adulto. La infección del líquido ascítico en la insuficiencia cardíaca y las ascitis de origen tumoral es rara. Sin embargo, existe un grupo de factores en los que el riesgo de peritonitis primaria es mayor:

- Concentración de proteínas en el líquido ascítico inferior a 1 g/dL.
- Episodios anteriores de peritonitis primaria.
- Bilirrubina sérica superior a 2,5-3,0 mg/dL.
- Várices hemorrágicas.
- Malnutrición.
- Pacientes que usan inhibidores de la bomba de protones.
- Puntaje de Child-Pugh mayor que 9.
- Creatinina mayor que 1,2 mg/dL; urea mayor que 25 mg/dL; y sodio menor que 130 mEq/L en plasma.
- Gradiente de albúmina sérico/ascítico: si la sustracción de albúmina sérica menos la albúmina ascítica en muestras tomadas el mismo día es mayor que 1,1 g/dL, el paciente tiene el 97 % de posibilidades de presentar hipertensión portal y peritonitis primaria.

En el paciente adulto, el diagnóstico de peritonitis primaria se basa en un alto índice de sospecha si hay antecedentes de ascitis, diálisis peritoneal, cirrosis, etc., así como ante un cuadro clínico generalmente "banal", en estudios de laboratorio y en particular del líquido ascítico.

Por lo general, estos son pacientes con ascitis por hepatopatía avanzada que comienza con fiebre, dolor o molestias abdominales, alteraciones mentales, diarreas, íleo paralítico, hipotensión o hipotermia. El líquido ascítico minimiza la contractura de los músculos abdominales y separa al peritoneo parietal del visceral. Hasta el 13 % de los pacientes no tiene síntomas abdominales en el momento del diagnóstico. Las alteraciones analíticas son variables: con frecuencia existe leucocitosis, empeoramiento de la función renal y acidosis.

La toma del líquido ascítico debe ser muy cuidadosa para evitar errores de contaminación y falsos negativos o positivos. Se necesitan dos jeringuillas de 20 mL para el examen del líquido. Como mínimo deben estudiarse los parámetros siguientes:

- Cultivos aerobio y anaerobio.
- Recuento celular global y diferencial.
- Tinción de Gram.
- Concentración de proteínas totales y de albúmina.
- Glucosa.
- Deshidrogenasa láctica.
- Amilasa.

- Bilirrubina, sobre todo si el líquido es amarillo-naranja u oscuro.
- Otros estudios especiales: p. ej., tuberculosis. En el caso particular de la tuberculosis abdominal, la biopsia es superior al estudio del líquido.

El estudio del líquido ascítico en los pacientes con cirrosis hepática está indicado en las situaciones siguientes:

- Comienzo de la ascitis.
- En cada ingreso hospitalario.
- Ante deterioros clínicos, fiebre, molestias abdominales, confusión, íleo, etc.
- Hallazgos en la analítica: leucocitosis, acidosis, azoemia, etc.
- Sangrado digestivo de cualquier volumen.

La peritonitis primaria debe sospecharse cuando, además de los elementos diagnósticos descritos, se obtiene un recuento de polimorfonucleares mayores que  $250/\text{mm}^3$ , el cultivo es positivo, generalmente de un solo germen de origen entérico y no existe causa de infección de órganos intraabdominales, p. ej., apendicitis. Por lo general, la glucosa en el líquido ascítico está por debajo de  $50 \text{ mg/dL}$  ( $2,8 \text{ mmol/L}$ ) y la concentración total de proteínas no cambia durante el episodio de peritonitis bacteriana primaria. El diagnóstico pudiera hacerse también en el caso de pacientes con cultivos negativos, después de 48 h de tratamiento antibiótico, con mejoría clínica y de laboratorio, aunque el conteo de células en el líquido peritoneal ya sea inferior a  $250/\text{mm}^3$ . Se debe recordar que hasta el 35 % de los pacientes tienen negativo el cultivo del líquido ascítico.

Existen tres situaciones especiales o variantes que se distinguen del cuadro clásico de peritonitis primaria, y no hay para estas, causas que requieran corrección quirúrgica: la ascitis neutrocítica con cultivo negativo, la bacterascitis monomicrobiana no neutrocítica y la bacterascitis polimicrobiana (Véase tabla 130.1).

**Tabla 130.1.** Variantes de contaminación bacteriana del líquido peritoneal, causa más probable y resultados del estudio del líquido

Nomenclatura	Neutrófilos/ $\text{mm}^3$	Cultivo de rutina	Cultivos con tinción de Gram	Causas
Peritonitis primaria	>250	Positivo monobacteriano en el 90 %	Frecuentes resultados de gramnegativos	Infección del líquido ascítico: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Translocación</li> <li>- Hematógena</li> </ul>
Ascitis neutrocítica con cultivo negativo	>250	Negativo	No bacterias	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tuberculosis</li> <li>- Tumores</li> </ul>
Bacterascitis monomicrobiana no neutrocítica	<250	Positivo monobacteriano	Resultados de gramnegativos	Colonización bacteriana, fase inicial de la peritonitis primaria
Bacterascitis polimicrobiana	<250	Positivo	Depende de nivel de la perforación	Usualmente perforación iatrogénica

## Ascitis neutrocítica con cultivo negativo

El término data de la década de los 80 del pasado siglo, y se refiere al líquido ascítico con alto contenido de polimorfonucleares neutrófilos ( $>250/\text{mm}^3$ ) y resultado negativo de cultivo

de rutina. Este es el caso de la ascitis por tuberculosis, los tumores abdominales que producen ascitis (ginecológicos, de Meiggs) o de cualquier otra causa que conduzca a la muerte o a lisis celulares con liberación de complemento activado y de citoquinas, capaces de atraer polimorfonucleares al líquido ascítico sin presencia de bacterias.

## Bacteriascitis monomicrobiana no neutrocítica

Se puede ver en las fases iniciales de la peritonitis primaria (fase de colonización monobacteriana) en la que ya existen bacterias en el líquido ascítico, pero la respuesta inflamatoria con migración de neutrófilos no ha tenido lugar. Muchos de estos casos curan espontáneamente y otros desarrollan el cuadro completo de peritonitis primaria.

## Bacteriascitis polimicrobiana

Esta ocurre en los momentos iniciales de una perforación traumática yatrogénica de un asa intestinal durante una paracentesis o por el catéter de la diálisis peritoneal. En la mayoría de los casos ocurre por inexperiencia, cuando existen cicatrices abdominales antiguas con adherencias de asas a la pared o íleo paralítico. La salida de contenido intestinal hacia el líquido ascítico es responsable de la variedad de bacterias en las tinciones de Gram (polimicrobiana), cuando aún la migración de leucocitos no ha tenido lugar. Esta variante es por lo general transitoria y muy pocas veces necesita tratamiento quirúrgico. En los casos en que existe un catéter de diálisis intraperitoneal y el proceso no mejora espontáneamente o con antibióticos, sistémicos o instilados por el catéter, este debe ser retirado y pasar al paciente a hemodiálisis transitoriamente.

## Tratamiento

El tratamiento de la peritonitis primaria es clásicamente médico con antibióticos empíricos de amplio espectro, activos contra la flora entérica, p. ej. cefalosporinas de tercera generación u otra combinación terapéutica (ampicilín+aminoglucósidos, quinolonas, etc.). Se inicia después de tomar la muestra de líquido y sin esperar el resultado de los cultivos, y se ajustará según la respuesta clínica y los resultados de los cultivos. En casos elegidos con significativo compromiso inmunológico está indicado el tratamiento antimicótico profiláctico. Como ya se mencionó, muchos de estos casos no requieren de cuidados intensivos y prácticamente nunca necesitan procedimientos quirúrgicos. El pronóstico depende más de la enfermedad de base que de la peritonitis primaria.

## Peritonitis secundaria

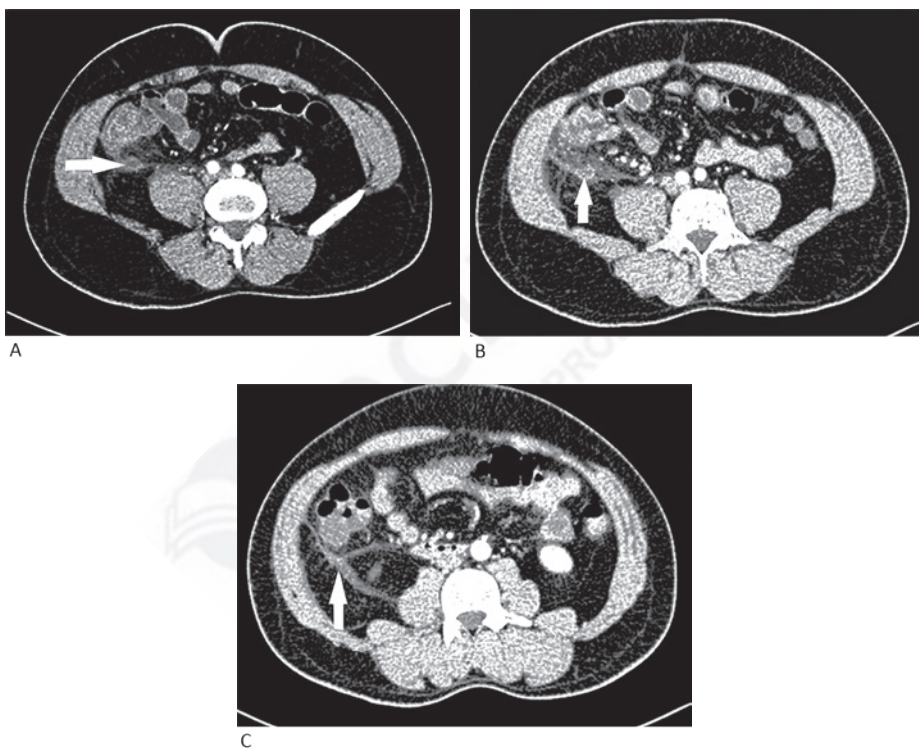
Cuando la causa de la infección peritoneal es la perforación o la necrosis transmural de un órgano del tracto intestinal o la infección proviene de un órgano intraabdominal no digestivo, se dice que la peritonitis es secundaria. Ejemplos frecuentes son la apendicitis aguda, la úlcera duodenal perforada y la ruptura de un absceso tubárico. Cualquier órgano intraabdominal puede ser la causa de la infección peritoneal (Véase tabla 130.2). De ahí que la flora infectante sea polibacteriana y varíe según el órgano afectado primariamente. La respuesta hemodinámica y sistémica depende del estado inmunológico del huésped y de la magnitud de la infección intraperitoneal.

**Tabla 130.2.** Órganos abdominales que pueden ser fuente de bacterias en la peritonitis secundaria y sus causas fundamentales

Órgano	Causas	Comentarios
1 Esófago abdominal	Síndrome de Boerhaave o perforación esofágica, cáncer, trauma, iatrogenias endoscópicas	Son raros
2 Estómago y duodeno	Úlcera péptica, cáncer, traumas, iatrogenias, dehiscencias de suturas	Son frecuentes. El comienzo es agudo, fase de peritonitis químicas. Hay gérmenes grampositivos, gramnegativos en pacientes con terapia antiácida. No anaeróbicos
4 Intestino delgado	Isquemias, hernias estranguladas, oclusión en asa ciega, enfermedad de Crohn, fiebre tifoidea, trauma, divertículo de Merkel	Generalmente traumas penetrantes, comienzan a aparecer gérmenes anaeróbicos
5 Intestino grueso	Isquemia, diverticulitis, apendicitis, cánceres, vólvulos, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, trauma, iatrogenias y empalmientos	Comienzo insidioso, flora mixta, predominan los anaeróbicos, asociación frecuente de <i>Bacteroides fragilis</i> con <i>E. coli</i> . Los antibióticos contra anaeróbicos son obligados. Las fibras de las heces y el bario perpetúan el proceso
5 Tracto biliar e hígado	Colecistitis litiasica, gangrena vesicular alitiásica, trauma, iatrogenias, absceso hepático roto	Coleperitoneo, frecuentes iatrogenias laparoscópicas durante curvas de aprendizaje. Líquido teñido de bilis (amarillo-naranja)
5 Páncreas y bazo	Pancreatitis, trauma, iatrogenia, abscesos esplénicos rotos	Difícil diagnóstico. Traumas romos
6 Útero, trompas y ovarios	Salpingitis, abscesos tubáricos, necrosis de miomas, infecciones puerperales, perforación uterina por curetaje	Flora mixta no digestiva. Son importantes los antecedentes, y descartar inmunodeficiencias. Infecciones puerperales muy graves
6 Sistema urinario	Abscesos renales y perinefríticos, traumas y iatrogenias	Fracturas pélvicas, sospechar ruptura intraperitoneal de vejiga
7 Otros	Abscesos del psoas y de la pared, perforaciones por cuerpos extraños digeridos, osteomielitis, fugas anastomóticas, perforaciones por drenajes	Alto nivel de sospecha

Contrario a la peritonitis primaria, un gran número de pacientes con peritonitis secundaria necesita de cuidados intensivos avanzados, que comprenden ventilación mecánica y soporte hemodinámico, y constituyen un segmento significativo del total de ingresos a la sala de terapia. El efecto hemodinámico de la peritonitis difusa se compara con el de una quemadura del 50 % de la superficie corporal.

El diagnóstico de peritonitis secundaria es casi siempre clínico, porque los signos y síntomas locales y generales son bastante constantes, aunque varían en intensidad. Los libros más clásicos dedicados a este tema enunciaban algunos síndromes peritoneales y trataban de englobar las diferentes causas y sus manifestaciones más representativas, p. ej., síndromes oclusivo, hemorrágico, inflamatorio y perforativo. En la tabla 130.3 se describen los signos y síntomas más frecuentes que en la práctica nos ayudan al diagnóstico clínico de la peritonitis; es obvio que todos ellos varían según el órgano causal y el tiempo de evolución. La evolución natural de la peritonitis secundaria se manifiesta en un paciente muy enfermo con respuesta inflamatoria sistémica, deshidratado, con el abdomen distendido y doloroso, en fase de íleo paralítico final y muy posiblemente con fallo multiorgánico. La figura 130.1 muestra una serie de tomografías axiales computarizadas contrastadas en diferentes fases de un paciente con apendicitis aguda.



**Fig. 130.1.** A. Tomografía contrastada que muestra el apéndice inflamado con cambios en la grasa periapendicular. B. La flecha señala el edema periapendicular. C. Se observan bandas de líquido libre en la fosa iliaca derecha. Cortesía del hospital cubano en Catar.

La causa fundamental de las peritonitis en el posoperatorio son las dehiscencias de suturas anastomóticas, de muñones o la incapacidad de controlar definitivamente la fuente y las lesiones iatrogénicas inadvertidas. En las operaciones electivas se notifica el 2,5 % de incidencia de peritonitis, que puede ser del 10 % si las operaciones son de urgencia sin perforación, p. ej., apendicitis o colecistitis, y asciende al 50 % si existe gangrena o perforación del órgano afectado.

**Tabla 130.3.** Signos y síntomas para el diagnóstico de la peritonitis secundaria

Locales	Sistémicos
Dolor abdominal espontáneo	Astenia
Defensa muscular	Anorexia
Contractura muscular	Malestar general
Dolor a la descompresión sobre un órgano causal	Náuseas y vómitos
Dolor a la descompresión contralateral	Fiebre de bajo grado
Dolor a la percusión sobre un órgano causal	Taquicardia
Dolor a la percusión contralateral	Polipnea moderada, respiración superficial
Abdomen en tabla	Deshidratación
Tacto rectal: dolor, calor, abombamiento del fondo del saco de Douglas, diarreas irritativas	Oliguria
Tacto vaginal: dolor, calor, secreciones, abombamiento del fondo del saco de Douglas	Constipación
Ruidos intestinales disminuidos y distensión abdominal, íleo adinámico	Sed
Dolor abdominal intenso a los movimientos en la cama o al saltar sobre los talones (fase inicial)	Facie peritoneal

Cada entidad capaz de causar peritonitis secundaria tiene su cuadro clínico y su examen complementario específico que no corresponde estudiar en este capítulo, por lo que solo se enunciarán un grupo de estudios complementarios que son por lo general los más utilizados en la práctica diaria (Véase tabla 130.4).

**Tabla 130.4.** Estudios complementarios utilizados en la práctica médica diaria en casos de pacientes con peritonitis

	Estudio	Resultados relevantes	Valor
1	Hemograma	Leucocitosis, desviación izquierda, formas tóxicas	Sensible Inespecífico Evolutivo
2	Proteína C reactiva, Procalcitonina, fosfolipasa, antitripsina	Elevada varias veces en su valor normal	Sensible Inespecífico Evolutivo
3	Rayos X de abdomen	Distensión de asas, niveles hidroaéreos, neumoperitoneo, edema de asas	Muy útil en hospitales de bajos recursos. Analizar correlación clínica
4	Rayos X de tórax	Diafragmas elevados, bases hipoventiladas, efusiones pleurales	Inespecífico. Analizar correlación clínica
5	Ultrasonografía abdominal	Distensión de asas, hipomotilidad, líquido libre, colecciones, litiasis, falsos positivos en los primeros días del posoperatorio	Correlación clínica Operador dependiente
6	Tomografía computarizada	Líquido libre, gas libre, abscesos, necrosis	Útil. Decisiones terapéuticas

**Tabla 130.4.** Continuación.

	Estudio	Resultados relevantes	Valor
7	Gasometría	Hipoxia, desequilibrios ácido-básicos	Inespecífico. Analizar correlación clínica
8	Hemoquímica	Creatinina, glicemia y ácido láctico elevados	Inespecífico Pronóstico
9	Electrolitos	Variaciones del potasio, depende de la fase de la enfermedad	Inespecíficos, resultados variables
10	Cultivos	Positivos, polibacterianos.	Específicos, cambios terapéuticos

## Atención a los pacientes con peritonitis secundaria

### Resucitación inicial

Todos los pacientes con peritonitis aguda tienen algún grado de hipovolemia por la pérdida de líquidos hacia el tercer espacio, la fiebre y la polipnea. La resucitación con electrolitos o coloides debe comenzar de inmediato en la primera hora, sobre todo en pacientes hipovolémicos con niveles de lactato sérico elevado, y tratar de lograr en las primeras 6 h una presión venosa central de 12 mmHg, una presión arterial media mayor que 65 mmHg y una diuresis de al menos 0,5 mL/kg/h, antes del tratamiento quirúrgico.

La reposición de volumen en los casos de sepsis es crítica. Algunos autores señalan que el objetivo de la resucitación comprende la concentración de oxígeno en sangre mezclada (SVO<sub>2</sub> superior al 65 %) y la corrección del déficit de bases y de lactato. La resucitación puede ser eventualmente más compleja y abarcar:

- Terapia vasopresora/inotrópica (en las guías de la *Campaña contra la Sepsis*, Dellinger recomienda administrar norepinefrina y dobutamina, si el gasto cardiaco es bajo y existe disfunción miocárdica).
- Derivados de la sangre e inmunomoduladores.
- Ventilación mecánica.
- Alguna variante de nutrición.
- Control “agresivo” del dolor, la glucemia, la temperatura, la coagulación, el equilibrio ácido-base y la función renal.
- Profilaxis de la úlcera de estrés y del tromboembolismo pulmonar.
- Soporte de aspectos bioéticos y teológicos a familiares, amigos y al personal.
- Uso de esteroides (controversial).
- Otros en dependencia del caso.

### Antibioticoterapia empírica

Se deben administrar antibióticos intravenosos de amplio espectro de manera precoz, después de la toma de muestra para los cultivos que sean necesarios y preferiblemente en la primera hora de sospechado el diagnóstico. Los antibióticos se seleccionarán según la flora bacteriana sospechada, y deben revisarse diariamente y cambiarse de acuerdo con el resultado de los cultivos y la evolución clínica del paciente.

Pero siendo la flora intestinal rica en gérmenes entéricos gramnegativos, la combinación de *E. coli* y *Bacteroides fragillis* es la que protagoniza el cuadro de peritonitis secundaria. Por eso en la práctica, la monoterapia o la combinación de antibióticos que sea activa contra este par de bacterias es suficiente para tratar esta entidad en casi el 100 % de los casos, sin necesidad de

usar terapia específica contra los enterococos, aunque en estudios *in vitro* estos actúen como copatógenos importantes de la *E. coli*. En cambio, si se aíslan enterococos en sangre, en abscesos intraabdominales residuales o en cultivos de peritonitis recurrentes, entonces *sí estaría indicada* su terapia específica. Lo mismo ocurre con los hongos (*Candida*), sobre todo en casos de alto riesgo o de inmunodeficiencia. La tabla 130.5 muestra las bacterias más frecuentes causantes de peritonitis secundaria en orden descendente.

**Tabla 130.5.** Gérmenes más frecuentes causantes de peritonitis en orden de frecuencia decreciente

	Tipo de germen	Gérmenes	Comentario bacteriológico
1	Bacilos gramnegativos facultativos	<i>E. coli</i> Klebsiella Proteus Enterobacter <i>Morganella morganii</i> Otros enterococos gramnegativos	Resistencia intrínseca a la ampicilina y cefalosporinas de 1ra. y 2da. generación, p. ej. <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Proteus penneri</i> , <i>Providencia sp.</i> y <i>Serratia spp.</i>
2	Anaeróbicos obligados	<i>Bacteroides fragillis</i> <i>Bacteroides sp.</i> <i>Fusobacterium sp.</i> <i>Clostridium sp.</i> <i>Peptococcus sp.</i> <i>Peptostreptococcus sp.</i> <i>Lactobacillus sp.</i>	Infecciones casi siempre polimicrobianas, comprenden cepas con actividad de betalactamasas y sin esta. Se reporta la cepa con el perfil de sensibilidad más importante a efectos del tratamiento
3	Cocos facultativos grampositivos	Enterococos Estreptococos Estafilococos	Las cefalosporinas, aminoglucósidos, clindamicina y el TMP-SMX son ineficaces clínicamente contra enterococos <i>Enterococcus gallinarum</i> y <i>Enterococcus casseliflavus</i> son resistentes a la vancomicina Estreptococos ABCG son sensibles a las penicilinas. Se realizará antibiograma solo a los alérgicos a las penicilinas
4	Bacilos aeróbicos gramnegativos	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	La <i>P. aeruginosa</i> desarrolla resistencia a la mayoría de los antimicrobianos tras periodos relativamente cortos de tratamiento
5	Hongos	<i>Candida albicans</i> <i>Candida no albicans</i>	Para especies como <i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , y <i>C. tropicalis</i> , se aplicarán antifúngicos tipo azoles de elección Ante <i>C. glabrata</i> y otras no albicans resistentes a los azoles, se debe valorar el empleo de equinocandinas

Leyenda: TMP-SMX: trimetoprim- sulfametoxazol

Debido a que el uso imprudente de antibióticos predispone a la sobreinfección por hongos (*Candida*), a la colitis pseudomembranosa y a la proliferación de organismos multiresistentes, estos deben ser suspendidos tan pronto como sea posible. La duración del tratamiento con antibióticos es individualizada y depende de la respuesta clínica del paciente, por lo que puede ser tan corta como de 24 a 48 h en pacientes sin mucha contaminación peritoneal y control quirúrgico inmediato y eficaz de la fuente de infección, o tan prolongado como 10-14 días en los casos en



que perduren la fiebre, la leucocitosis y el malestar abdominal. La mejor práctica es diagnosticar la causa del problema intraabdominal y tratarla, y no buscar protección simplemente extendiendo la antibioticoterapia.

La Sociedad Quirúrgica para la Infección (SIS, del inglés Surgical Infection Society) recomienda que la duración de los antibióticos en el caso de una infección intraabdominal no complicada sea de 4-7 días, y pudiera ser de ciclos más cortos en ausencia de signos clínicos de infección. Además, señalan algo novedoso: estos pueden administrarse por vía oral tan pronto como el paciente los tolere, sin incremento del riesgo. La falta de mejoría clínica después de 7 días con antibióticos indica mal control de la fuente de infección, peritonitis terciaria o una nueva infección intraabdominal. Los antibióticos recomendados para los cursos orales de continuación son la amoxicilina/ácido clavulánico como monoterapia y la combinación de quinolonas o cefalosporinas con metronidazol como terapia combinada.

Una vez descartada la infección intraabdominal recurrente, la búsqueda de la causa de fiebre y leucocitosis debe dirigirse a causas extraabdominales (catéteres, flebitis o neumonías). El uso de antibióticos como profilaxis perioperatoria en los casos de posible contaminación peritoneal como la apendicitis aguda temprana previene la peritonitis en un alto porcentaje de los casos, lo que se logra administrando la primera dosis en la inducción de la anestesia, seguida por otras dos o tres dosis.

La Sociedad Quirúrgica para la Infección y la Sociedad para las Enfermedades Infecciosas de América tiene un enfoque muy práctico para el uso de los antibióticos en estos casos: primero clasifica el riesgo de cada paciente en alto o bajo y de acuerdo con ello se eligen los antibióticos.

En las tablas 130.6 y 130.7 se ejemplifica la manera en que la Sociedad Quirúrgica para la Infección recomienda el uso de antibióticos. En el caso de los pacientes de bajo riesgo se emplean antibióticos de espectro más estrecho casi siempre dirigidos contra los gérmenes gramnegativos y anaeróbicos. En estos pacientes, el resultado de los cultivos no es lo más importante para guiar el tratamiento antibiótico y *no se cambia* según el resultado de los cultivos si la evolución clínica es buena o simplemente no se hacen cultivos.

**Tabla 130.6.** Estratificación de riesgo de sepsis avanzada en pacientes con peritonitis

Factores preexistentes	Factores actuales
Estado nutricional pobre	Escala APACHE más de 15 puntos
Enfermedades malignas	Cirugía demorada por más de 24 h
Disfunción crónica de órganos	Inadecuado control del foco infeccioso
Inmunosupresión	Estadía preoperatoria prolongada
	Uso prolongado de antibióticos preoperatorios

**Tabla 130.7.** Terapia antibiótica de acuerdo con el riesgo estratificado

Antibióticos	Bajo riesgo	Alto riesgo
Monoterapia	Cefoxitín Ertapenem Moxifloxacina Ticarcillín Tigeciclín	Imipenem/cilastatín Meropenem Doripenem Piperacilina/tazobactán
Terapia combinada	Cefazolina o cefuroxime o ceftriaxone o cefotaxime o ciprofloxacina o levofloxacina + metronidazol	Cefepime o ceftazidima o ciprofloxacina o levofloxacina + metronidazol

En cambio, en los pacientes de alto riesgo el resultado de los cultivos, los mapas epidemiológicos y los estudios de infección de cada institución sí son de suma importancia y la elección inicial del antibiótico debe tener en cuenta las resistencias al meticilín, la vancomicina y los gérmenes productores de betalactamasa. Los errores en la elección inicial del antibiótico acarrearán estadías prolongadas, abscesos residuales, múltiples operaciones y mayor mortalidad en estos pacientes.

Además, existen infecciones que requieren atención especial. Por ejemplo, los estafilococos resistentes al meticilín (MRSA, del inglés *meticillin resistant Staphylococcus aureus*), causa infrecuente de peritonitis, son tratados habitualmente con vancomicina; pero esta droga tiene poco poder bactericida y es difícil conseguir altas concentraciones inhibitorias de esta. Sin embargo, su uso en dilución intravenosa continua pudiera ser una solución al problema; otra variante puede ser la administración de antibióticos alternativos como linezolid, tigeciclina, ertapenem o moxifloxacina.

El tratamiento de los enterococos es controversial: cuando se aíslan en infecciones intraabdominales, se asocian con un alto porcentaje de fallos de tratamiento y aumenta la mortalidad. Por ello, muchos autores señalan que la evolución final del paciente es independiente de si se trata o no a los enterococos. El consenso es no tratarlos en las peritonitis adquiridas en la comunidad; solo deben tratarse cuando se incluye ampicilina o vancomicina en la terapéutica de los casos siguientes:

- Pacientes con sepsis grave o *shock* que recibieron cursos previos de cefalosporinas.
- Pacientes inmunocomprometidos.
- Portadores de válvulas cardíacas y otras prótesis vasculares.
- Infecciones intraabdominales recurrentes.

Si existe infección por enterococos resistentes a la vancomicina (VRE, siglas en inglés), evento frecuente en pacientes inmunocomprometidos, en casos previamente tratados con vancomicina o en pacientes que ya fueron infectados por enterococos resistentes a la vancomicina, se recomienda usar las drogas alternativas ya mencionadas. En ausencia de estos factores no se aconseja tratar con antibióticos a los enterococos resistentes a la vancomicina.

La infección por *Candida* es similar a la de los enterococos, aumenta la mortalidad, pero el tratamiento fungicida no mejora este hecho. Su tratamiento no se indica de rutina, a menos que:

- Exista una sepsis intraabdominal grave con cultivos positivos a *Candida*.
- El paciente esté inmunocomprometido.
- Exista perforaciones de úlcera gástrica en pacientes tratados con supresores de la secreción gástrica de ácido (inhibidores de la bomba de protones o  $H_2$ ).

El fluconazol está indicado en las peritonitis por *Candida albicans*, sin embargo, en los casos críticos, y donde la posibilidad de especies resistentes de *Candida* es posible, el uso de equinocandinas es recomendado como tratamiento empírico de primera línea. El tratamiento fungicida en cualquiera de sus variantes se debe continuar durante 2 semanas o más.

## Intervención quirúrgica

El objetivo es controlar la fuente de infección y disminuir el inóculo. La intervención quirúrgica se realiza tan pronto como sea factible, según el estado hemodinámico del paciente y la opinión autorizada del anestesiólogo, cirujanos e intensivistas, quienes tendrán en cuenta los cuidados especiales.

**Anestesia.** El anestesiólogo debe prevenir la hipotermia transoperatoria, la broncoaspiración de contenido digestivo (aplicar una sonda nasogástrica durante el transoperatorio, administración de proquinéticos, ondansetrón, etc.) y la trombosis venosa profunda con el uso de medias elásticas o de bombas de compresión intermitentes.

Además, se debe evitar el uso de etomidato en la inducción, porque puede producir supresión adrenal de hasta 24 h y eleva la mortalidad; en su lugar, se emplearán drogas más “nobles” como el midazolán o las ketaminas, mejor toleradas por el paciente séptico, sobre todo en la intubación de secuencia rápida. En muchos servicios el anestesiólogo administra las dosis de antibióticos profilácticos durante la inducción y las dosis de refuerzo en intervenciones que duren el doble de la vida media del antibiótico o cuando se produzca sangrado abundante. El anestesista es también el encargado de administrar sangre y sus derivados en el transoperatorio si fuera necesario.

Asimismo, deben evitarse las operaciones prolongadas y riesgosas, las suturas intestinales innecesarias y si estas se hacen, que sean en tejidos viables, seguros, bien perfundidos y sin tensiones. En los casos más graves se deben usar técnicas rápidas de control del daño con suturadores mecánicos; en los casos dudosos acerca de la vitalidad de un segmento intestinal, se practicarán exteriorizaciones de asas, ostomías o se reseca el segmento, muy especialmente si se trata del intestino grueso.

*Cirugía.* El cirujano actuante debe disminuir al máximo el inóculo y los tejidos dañados del ambiente peritoneal, se desbridarán los espacios y se realizarán lavados de arrastres transoperatorios si hay contaminación amplia y difusa. En otros casos de menor contaminación, puede ser suficiente la aspiración activa y la limpieza y secado con compresas abdominales. En los pacientes con peritonitis localizadas, es muy controversial el uso de lavados amplios, ya que estos pudieran diseminar aún más la infección, arrastrar con el lavado a la fibrina útil, a las células locales responsables de la fagocitosis, así como a elementos del complemento movilizados hacia la zona infectada para participar en la defensa del peritoneo, con lo que se compromete la eficacia de estos mecanismos.

El uso de drenajes es otro punto de debate con muchas evidencias a favor y otras en contra. El cirujano debe valorar la utilidad de un drenaje u otro procedimiento, en qué sitio peritoneal colocarlo, su vía de exteriorización y el tiempo que permanecerá. En la actualidad los drenajes se usan menos y quedan limitados prácticamente a los casos de abscesos intraperitoneales.

Cuando se hace difícil el cierre de la pared abdominal y existe hipertensión intraabdominal o síndrome compartimental franco, el cirujano estará en el deber de utilizar la técnica de cierre de la pared que sea más cómodo para el paciente, según su estado intraabdominal. En ocasiones resulta imposible este procedimiento en la laparotomía índice debido a la gran tensión que implicaría el cierre de la pared, la presión retroperitoneal con pinzamiento de la cava inferior y las venas renales, el descenso del retorno venoso y de la función renal. Estos pacientes posiblemente necesiten la técnica de abdomen abierto desde el inicio.

Existen otros pacientes cuyo abdomen se cierra en la primera intervención, pero el cirujano queda insatisfecho o prevé problemas y prefiere planificar otras intervenciones a las 24-48 h para revisar la viabilidad de un asa, la hermeticidad de una sutura o desbridar de nuevo zonas muy contaminadas del peritoneo (relaparotomía planeada). En otros casos las relaparotomías quedan a demanda del estado clínico y la evolución favorable o no de la enfermedad, como se verá más adelante. El método o artefacto usado en el cierre (*zipper*, malla, bolsa de Bogotá, artefactos de vacío, velcro, etc.) debe ser bien seleccionado atendiendo a las condiciones locales de cada enfermo y a la familiaridad del equipo quirúrgico con el método. Es de vital importancia que el manejo de estos casos esté supervisado por los cirujanos más expertos.

Por lo general, la mayoría de los casos con peritonitis secundaria se resuelven con medidas básicas de sostén, con el uso juicioso de antibióticos y con el control quirúrgico eficaz de la fuente de infección intraabdominal. Hay ocasiones en que por la gravedad de la enfermedad inicial el estado inmunitario del huésped o las demoras en el tratamiento médico-quirúrgico, los resultados terapéuticos no son los mejores y la morbilidad y la mortalidad alcanzan cifras inaceptables, p. ej., el vólvulo del sigmoides perforado con peritonitis fecal en un paciente anciano o la endometritis con peritonitis en una paciente puerpera.

La mortalidad por peritonitis secundaria difusa es alta, y, a pesar de los avances más recientes de la técnica y de la aparición de un variado número de antibióticos nuevos, se registran cifras del 30 al 50 %. Generalmente, la causa de la muerte es la sepsis incontrolada que lleva al fallo multiorgánico. También es posible que la infección incontrolada sea el resultado del fallo de órganos causado por algún trastorno inmunitario desconocido. Estas hipótesis son motivo de investigaciones actuales, sin embargo, la mortalidad sigue siendo elevada.

En Paraguay, Rodríguez *et al.* (2008) notifican una mortalidad del 16 % en la peritonitis aguda secundaria, y con respecto al índice de Manhiem encontraron que los pacientes fallecidos tenían puntuaciones de 26,5 puntos como promedio y los sobrevivientes solo tenían 19 puntos (Véase tabla 130.8). En Cuba, Lombardo (2010) halló una mortalidad del 20 % con un índice de Manhiem promedio de 18 puntos en la peritonitis por colecistitis, mientras que Pacheco *et al.* (2005) lograron reducir la mortalidad al 29 % con el uso de lavados peritoneales programados. En hospitales de bajos recursos la mortalidad puede ser prohibitiva: Rodríguez Ramírez (2010) notificó el 64 % en pacientes en un Hospital de África; Bracho Riquelme (2002) en Durango, México, recomienda por su simpleza y bajo costo usar el índice peritoneal de Manhiem, y registró una mortalidad del 40 % para escalas mayores de 26 puntos y del 35 % para escalas menores de 26 puntos. El puntaje de riesgo total del índice de Manhiem se divide habitualmente en tres segmentos: bajo (menor que 21 puntos), moderado (21-29 puntos) y alto (mayor que 29 puntos). La tabla 130.8 muestra el índice peritoneal de Manhiem simplificado.

**Tabla 130.8.** Índice peritoneal de Manheim simplificado

Parámetro	Indicador	Valor (puntos)
Edad	>50 años	5
Sexo	Femenino	5
FMO	Presente	7
Cáncer	Presente	4
Tiempo de evolución	>24 h	4
Tipo de peritonitis	Difusa generalizada	6
Fuente de infección	No colónica	4
Tipo de exudado	Claro	0
	Purulento	6
	Fecal	12
Total máximo		47

FMO: fallo multiorgánico.

## Diferencia entre peritonitis primaria y secundaria

Existen tres razones fundamentales por las que es vital la diferenciación entre peritonitis primaria (peritonitis bacteriana espontánea) y la peritonitis secundaria:

- La peritonitis primaria cura con antibióticos sin intervención quirúrgica, mientras que la peritonitis secundaria necesita intervención quirúrgica, además de los antibióticos.
- La mortalidad de la peritonitis secundaria se eleva a casi el 100 % si se trata solo con antibióticos.
- La mortalidad de la peritonitis primaria se eleva a cerca del 80 % si se realiza una intervención quirúrgica innecesaria.

El caso más difícil de tratar es la inflamación de un órgano abdominal (p. ej., apendicitis) en presencia de líquido ascítico por insuficiencia hepática. Existen diversos algoritmos para discernir entre una peritonitis primaria y una secundaria; la tabla 130.9 expone los rasgos distintivos de manera más fácil para su comprensión.

**Tabla 130.9.** Criterios para diferenciar la peritonitis primaria de la secundaria

Criterios	Primaria	Secundaria
Antecedentes	Hepatopatía, diálisis	Saludable
Ascitis previa	Sí	No
Dolor abdominal	Mínimo	Considerable
Episodio anterior	Frecuente	Infrecuente
Maniobras peritoneales	Dolor discreto	Dolorosas
Fiebre	Rara	Febrícula usual
Proteínas en líquido	<1 g/dL (10 g/L)	>1 g/dL (10 g/L)
Glucosa en líquido	Variable, <50 mg/dL	<50 mg/dL
Células del líquido >250 células/mm <sup>3</sup> Mononucleares		>250 células/mm <sup>3</sup> polimorfonucleares
Deshidrogenasa láctica en líquido	Variable	Mayor que el límite superior en suero
Cultivos del líquido	Positivo monobacterianos	Positivo polibacterianos

## Complicaciones de las peritonitis secundarias

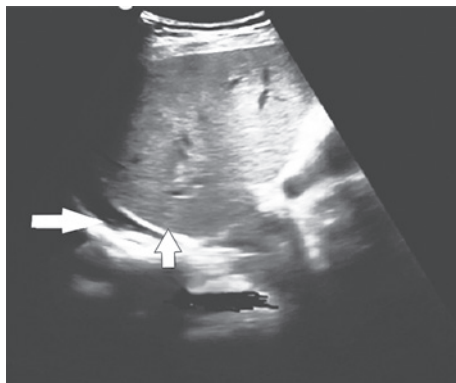
Las peritonitis como fuente de infección y enfermedad grave se acompañan de un sin número de complicaciones. En la tabla 130.10 se exponen las más frecuentes.

**Tabla 130.10.** Complicaciones más frecuentes de la peritonitis secundaria

Quirúrgicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infección del sitio quirúrgico</li> <li>Infección necrosante de partes blandas</li> <li>Dehiscencias y evisceraciones</li> <li>Abscesos residuales, peritonitis terciaria</li> <li>Fístulas internas y externas</li> <li>Obstrucción mecánica precoz</li> <li>Sangrados internos y externos</li> <li>Síndrome compartimental</li> <li>Colecistitis alitiásica</li> <li>Oblitomas</li> </ul>
No quirúrgicas intraabdominales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Íleo paralítico rebelde</li> <li>Sangrado digestivo</li> <li><i>Pile</i> flebitis</li> <li>Sepsis urinaria por catéter</li> <li>Trombosis de las venas pélvicas</li> <li>Pancreatitis</li> <li>Colitis pseudomembranosa</li> </ul>

**Tabla 130.10.** Continuación.

No quirúrgicas extraabdominales	Trombosis venosa profunda Derrames pleurales (Véase fig. 130.2) Endocarditis Dificultad respiratoria Flebitis
Sistémicas	Desbalances hidroelectrolíticos Septicemia, <i>shock séptico</i> Candidiasis Insuficiencia renal FMO



**Fig. 130.2.** Ultrasonografía que muestra un derrame pleural derecho en un paciente con una peritonitis difusa en el posoperatorio. Cortesía del hospital cubano en Catar.

## Abscesos intraabdominales residuales

Los abscesos son colecciones purulentas bien definidas tabicadas por órganos vecinos, omento, mesos incluidos, en el proceso fibrinoplástico intraperitoneal de defensa. Los abscesos pueden ser el resultado de peritonitis mal drenadas o pueden ser producto de dehiscencias de suturas, anastomosis o muñones. En el primer caso, se ubican en cualquier lugar de la anatomía abdominal, casi siempre en zonas de declive o difíciles de drenar en la intervención inicial y, en el segundo caso, en la vecindad del punto de dehiscencia o adyacentes a este. La mayoría de los abscesos son posteriores a una peritonitis secundaria y su incidencia oscila alrededor del 2 al 3 %, pero puede llegar desde el 10 hasta el 30 % si hubiese perforaciones, contaminación fecal abundante, retrasos en el diagnóstico y el tratamiento, después de reintervenciones y en pacientes con inmunidad comprometida.

Por lo general, el paciente se muestra anoréxico, con malestar general y abdominal y con fiebre y leucocitosis mantenidas durante varios días. El examen del abdomen muestra una zona empastada, mal definida y dolorosa. Es posible cierto grado de íleo paralítico, pero no es raro que los pacientes tengan ruidos intestinales y expulsen gases. Los exámenes complementarios más empleados para confirmar el diagnóstico son la ultrasonografía y la tomografía axial computarizada, aunque se han usado otras técnicas imagenológicas como el *scan* con galio o glóbulos blancos marcados y la resonancia magnética.

Una vez diagnosticado el absceso, su evacuación puede ser percutánea con radiografía intervencionista (*gold standard*) o por cirugía abierta; en casos puntuales puede ser útil la cirugía

laparoscópica. Por lo general, en el departamento radiológico se confirma el diagnóstico por punción con aguja, se toman las muestras para el cultivo y se procede al drenaje percutáneo por catéter (p. ej., *pigtail*). El catéter se mantiene hasta que no drene o el drenaje sea mínimo y mejoren las condiciones locales y generales. El catéter puede aplicarse también para confirmar la resolución radiográfica del absceso, realizar sinografías y demostrar la conexión o no del absceso con el intestino. El drenaje percutáneo no está indicado o resulta difícil en las situaciones siguientes:

- Abscesos múltiples.
- Localizaciones difíciles.
- Contenidos densos:
  - Hematomas infectados.
  - Necrosis pancreáticas infectadas.
  - Sobreinfecciones micóticas.
- Abscesos muy tabicados.
- Cuando, además de drenar el absceso, se requiere otro procedimiento, por ejemplo, extraer un cuerpo extraño o realizar una ostomía.

La ubicación imagenológica del absceso también es útil para el drenaje abierto porque orienta en la elección de la vía de abordaje, permite realizar laparotomías mínimas y drenajes extra-peritoneales de estos, con lo que se evitan operaciones extensas innecesarias. La elección de los antibióticos en los casos de abscesos residuales sigue los mismos principios de la peritonitis secundaria.

## Íleo paralítico posoperatorio prolongado

Por lo general después de una manipulación quirúrgica y del proceso inflamatorio se espera la adinamia del tubo digestivo, que en la mayoría de los casos se comporta de una manera que se puede llamar fisiológica, ya que es autolimitada y se resuelve con medidas de soporte y una conducta expectante. Clásicamente se considera que la parálisis del intestino delgado se soluciona de forma espontánea en 24 h, la del estómago entre 24 y 48 h y la del colon entre 48 y 72 h, pero en la práctica estos plazos son más cortos.

En realidad, el íleo depende en gran medida de la causa de la operación, su duración, de la naturaleza del líquido peritoneal y de su capacidad irritativa, del cuidado del equipo quirúrgico en la manipulación y protección de las asas intestinales en el ambiente seco y frío del quirófano, así como de las pérdidas hidroelectrolíticas del paciente. En ningún trabajo revisado se le da valor a la sonda nasogástrica para prevenir o para resolver el íleo posoperatorio prolongado, ya que este método no está exento de complicaciones y cada día está más en desuso. Por lo tanto, debe reservarse solo para los pacientes con vómitos o con gran distensión abdominal y usarse por intervalos cortos. El uso rutinario de la sonda nasogástrica se considera una práctica perjudicial.

Existe un grupo de medidas útiles para el manejo del íleo posoperatorio como son:

- Prevención del íleo con "gentileza" quirúrgica transoperatoria.
- Empleo de la analgesia epidural, que se considera beneficiosa.
- Cirugía de tránsito rápido (*fast track*).
- Corrección de los parámetros hidroelectrolíticos (hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, etc.).
- Tratar la enfermedad médica de base del paciente si existiera (diabetes, uremia y otras).
- Descartar el síndrome de Olgivie, la infección intraabdominal residual o activa por mal control de la fuente.
- Descartar obstrucción mecánica precoz, mediante rayos X contrastados.
- Descontinuar la administración de analgésicos opiáceos como la morfina. En su lugar, puede usarse Alvimopan, antagonista selectivo de los receptores *mu* opiáceos del tubo digestivo.

- Usar analgésicos antiinflamatorios no esteroides, se propone el ketorolac cuando no existe riesgo de sangrado o los inhibidores de la ciclooxigenasa 2. Con estos medicamentos debe valorarse su efecto sobre la mucosa gástrica.
- Otras medidas generales comprenden la deambulación; el uso de la vía oral precoz con pequeños volúmenes; la goma de mascar o caramelos que estimulan la fase cefálica de la digestión ayudan a la motilidad (Ngowe *et al.*, 2010) en tanto, la administración de drogas proquinéticas es muy controversial (Cheape *et al.*, 1991).

## Peritonitis terciaria

Como se ha expresado antes, la mayoría de los pacientes con peritonitis secundaria curan con el tratamiento quirúrgico eficiente y oportuno y con la antibioticoterapia adecuada, e incluso si presentan como complicación algún absceso residual, el drenaje eficiente de este también soluciona el problema. Sin embargo, existe un grupo de pacientes muy afectados por los procesos intraabdominales, que se defienden mal de la infección local y sistémica, y desarrollan una forma de peritonitis persistente (más de 48 h después del tratamiento inicial) llamada *peritonitis terciaria*, cuyas características son:

- Infección intraabdominal mal definida y de difícil localización.
- Fisiopatología no bien esclarecida.
- Cambios de la flora microbiana.
- Responde mal a la terapéutica convencional.
- Necesidad de medidas de soporte avanzado (ventilación, vasopresores, derivados de la sangre, etc.).
- Desarrollo progresivo de fallo secuencial de órganos.
- Largas estadías en salas de terapia intensiva.
- Múltiples laparotomías.
- Elevada mortalidad.

Se han propuesto varias hipótesis para tratar de explicar la fisiopatología de la peritonitis terciaria que se resumen en las dos más importantes:

1. Se postula que el origen puede estar en focos de infección mal drenados donde proliferan organismos que se hicieron resistentes a los antibióticos administrados y estos causan, a su vez, el daño sistémico.
2. El hecho de que los gérmenes aislados sean semejantes a los causantes de otras infecciones adquiridas en la sala de terapia apunta a que la peritonitis terciaria pudiera ser una variante de infección nosocomial. El origen de las bacterias y las toxinas que dañan los órganos sería la translocación de “nuevas” bacterias propias de ese ambiente hospitalario que colonizan el tracto digestivo superior y desde ahí se translocan.

En cualquiera de los casos, en la peritonitis terciaria parece existir una respuesta inadecuada del huésped para defenderse de la infección, a pesar de los esfuerzos terapéuticos, similar a lo que sucede con las neumonías nosocomiales, por lo que todo indica que los pacientes mueren “con” peritonitis terciaria y no “de” peritonitis terciaria. Las respuestas que estos pacientes muestran al uso de antibióticos y a los repetidos procedimientos quirúrgicos son muy modestas.

La flora bacteriana aislada en los casos de peritonitis terciaria varía considerablemente de la encontrada en la peritonitis secundaria. En la primera predominan estafilococos epidermidis, enterococos, estreptococos hemolíticos, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, enterobacterias, clostridios, cándida y otros gérmenes propios de la terapia intensiva (Véanse tablas 130.11 y 130.12). Por eso, la antibioticoterapia debe ser dirigida y selectiva, contrario al



uso empírico de antibióticos recomendado para el tratamiento de la peritonitis secundaria. En la mayoría de los pacientes con peritonitis terciaria ni la terapéutica antibiótica específica ni las repetidas laparotomías han demostrado beneficio o impacto en la evolución de estos casos; además, en un grupo significativo de estos pacientes la infección intraabdominal demostrable en las laparotomías es mínima.

En la actualidad, los mejores resultados terapéuticos en estos casos se logran con un monitoreo continuo de las funciones, un soporte hemodinámico agresivo, una adecuada nutrición, una antibioticoterapia selectiva, y con intervenciones quirúrgicas oportunas y justificadas. La necesidad de ventilación mecánica ensombrece el pronóstico en estos casos y algunos autores la señalan como predictor pronóstico en la evolución de estos pacientes.

Se ha debatido mucho acerca de la duración del tratamiento antibiótico en la peritonitis, y aunque el dilema continúa, parece ser que, en los pacientes con respuesta positiva al tratamiento, sin leucocitosis persistente o fiebre y en los que la vía oral ha podido ser restituida, dicha terapéutica puede acortarse. También, determinaciones seriadas de la procalcitonina sérica podrían ser útiles en la disminución de la duración del tratamiento antibiótico.

**Tabla 130.11.** Resumen de la bacteriología y los antibióticos de elección en los tres tipos de peritonitis

Tipo de peritonitis	Gérmenes frecuentes	Régimen antimicrobiano empírico
Primaria:	Enterobacterias <i>Streptococcus spp</i>	Cefotaxima o piperacilina+tazobactam o ertapenem o levofloxacina o moxifloxacina
Secundaria:	Cocos grampositivo Bacilos gramnegativo	Vancomicina* + ceftazidima** (vía intraperitoneal)
1. Relacionada con catéter de diálisis peritoneal		
2. Paciente en estado no crítico y estable	Enterobacterias <i>Bacteroides spp</i> <i>Enterococo sp</i> <i>P. aeruginosa</i> Flora mixta	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ciprofloxacina + metronidazol o piperacilina + tazobactam</li> <li>– Ertapenem o tigeciclina (si existe riesgo de BLEE)</li> <li>– Piperacilina+ tigeciclina+ fluconazol (si hay riesgo de PMR)</li> </ul>
3. Paciente en estado crítico	Los mismo que 2. <i>Candida spp</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Meropenem + fluconazol (si hay riesgo de BLEE)</li> <li>– Si hay riesgo de PMR: Piperacilina+tigeciclina+equinocandina o meronem+teicoplanina+equinocandina</li> <li>– Otras alternativas: amoxicilina/clavulánico+metronidazol+aminoglucósido o levofloxacina</li> </ul>
Terciaria:	Enterobacterias <i>Bacteroides spp</i> <i>Enterococo sp</i> <i>P. aeruginosa</i> Flora mixta Estafilococo dorado <i>Candida spp</i>	Se reajusta el tratamiento según la respuesta a la antibioticoterapia previamente impuesta, factores de riesgo, flora local y resultados de cultivos

Leyenda: BLEE: Betalactamasas de espectro extendido. PMR: Patógenos multirresistentes.

\*Vancomicina (uso intraperitoneal): de 15 a 30 mg/kg cada 5 a 7 días en el paciente anúrico, aumentar el 25 % de la dosis en enfermos no anúricos.

\*\*Ceftazidima (uso intraperitoneal): de 1 000 a 1 500 mg una vez al día en el paciente anúrico.

Nota: Las dosis de los antibióticos recomendados aparecen en la tabla 130.12.

**Tabla 130.12.** Dosis de los antibióticos recomendados para el tratamiento empírico de los diferentes tipos de peritonitis

Antibiótico	Dosis (uso intravenoso y con función renal normal)
Amoxicilina/clavulánico	2,2 g/6 h
Cefotaxima	2 g/8 h
Ciprofloxacina	400 mg/8 h
Levofloxacina	750 mg/día
Moxifloxacina	400 mg/día
Ertapenem	1 g/24 h
Meropenem	500 mg/6 h
Piperacilina	4 g/6 h
Piperacilina+Tazobactam	4,5 g/6 h
Tigeciclina	100 mg como dosis de carga, continuar con 50 mg/12 h
Teicoplanina	12 mg/kg/12 h por 3 dosis, seguir con 6 mg/kg/12 h
Metronidazol	500 mg/6 h
Fluconazol	600 mg como dosis de carga, continuar con 400 mg/día
Equinocandinas:	
Caspofungin	70 mg como dosis de carga, seguir con 50 mg diarios
Anidulafungin	200 mg como dosis de carga, seguir con 100 mg diarios
Micafungin	100 mg diarios
Amikacina	15 mg/kg/día

## Sospecha de infección abdominal oculta y decisión de relaparotomías

En la cotidianidad del trabajo en las salas de terapias intensivas es frecuente encontrar casos con cuadros sépticos y fallo multiorgánico, en los que se desconoce la causa de la fuente de infección. Por lo tanto, es necesario primero descartar las causas extraabdominales de sepsis ocultas y entonces dirigir la atención al abdomen. La tomografía y la ultrasonografía están indicadas, aunque el resultado negativo de estos estudios no descarta del todo la posibilidad de una causa oculta de infección intraabdominal. En la tabla 130.13 se describen las causas de infección oculta intra- y extraabdominales más usuales.

**Tabla 130.13.** Causas ocultas de infección extra- e intraabdominal en el paciente séptico

Causas extraabdominales	Causas intraabdominales
Catéter y línea intravenosa	Colecistitis alitiásicas
Flebitis	Pequeños abscesos interasas
Endocarditis	Segmento intestinal isquémico
Septicemia por Cándida	Cuerpos extraños (p. ej., compresas)
Neumonía	<i>Pile</i> flebitis
Urosepsis	Peritonitis terciaria
Fiebres medicamentosas	Infección subfascial del sitio quirúrgico
Derrames pleurales	Translocación bacteriana nosocomial

Los pacientes graves a quienes se les han administrado abundantes antibióticos y, sobre todo, que tienen tratamientos inhibitorios de la secreción ácida del estómago tienen riesgo de colonización del tracto digestivo por gérmenes oportunistas. Estos son causa de translocación a través de la mucosa intestinal edematosa y dañada, evento no quirúrgico que puede perpetuar la infección sistémica (translocación bacteriana nosocomial). En estos casos es razonable suspender todos los antibióticos innecesarios, así como los antiácidos, y comenzar en lo posible con nutrición entérica. En la luz intestinal el alimento es el mejor estímulo para preservar la integridad de la mucosa digestiva y evitar la translocación. Cuando el fallo de órganos está avanzado, aun si existe sepsis intraabdominal larvada, la intervención quirúrgica generalmente no resuelve el problema.

Por lo tanto, cada relaparotomía obedecerá en lo posible a una indicación justificada. Esto resulta extremadamente difícil de decidir con exactitud en estos pacientes. No existe el modo idóneo para determinar este fin. Se han usado diferentes métodos y escalas (APACHE II, SOFA, índice de Mannheim, MODS, monitorización de la presión intraabdominal, entre otros), así como estudios complementarios (ultrasonografías, tomografías, etc.) sin llegar al ideal.

En estudios multicéntricos realizados en Holanda en dos hospitales académicos y cinco hospitales docentes regionales del 2007 al 2009, completados y publicados en diciembre del 2011 por la Revista Biomed Central y tomados como evidencia por la Asociación Canadiense de Cirujanos Generales y el Colegio Médico Americano, se concluyó que ninguna de estas escalas fue útil para identificar pacientes con infección intraabdominal continuada que necesitaron relaparotomía. Como el uso de las escalas es tan frecuente en el manejo de los casos en terapia intensiva, no es raro que los intensivistas se basen en ellos para solicitar intervenciones a los cirujanos, hecho que conduce a discrepancias en muchas ocasiones, lo que ocurre con bastante frecuencia.

En un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud y la Universidad de Wisconsin en Estados Unidos en el 2013 se plantea que "... el conflicto entre intensivistas y cirujanos es un problema serio de salud" y ocurre hasta en el 70 % de los casos, especialmente si los cirujanos tienen menos de 10 años de experiencia. También señala que esta discrepancia se asocia a una peor calidad en los cuidados a los pacientes, a una alta incidencia de errores médicos y a mayores costos en los servicios de salud.

Cuando se han agotado todas las posibilidades de encontrar la causa de la sepsis generalizada, el intensivista tiende a enfocarse en el abdomen y tienta al cirujano a realizar la laparotomía exploradora sin un diagnóstico preciso o aboga por una minilaparotomía diagnóstica. La relativa resistencia del cirujano a reoperar se sustenta en el sentido de culpa que rodea a una relaparotomía, y si a esto se suma la pérdida de pertenencia del cirujano sobre su paciente cuando este pasa a la terapia intensiva, la situación se torna más difícil.

En el 2011 van Ruler *et al.* Llevaron a cabo un estudio aleatorizado realizado con 232 pacientes con peritonitis secundaria evidente en la laparotomía inicial (laparotomía índice), todos con puntuación de APACHE II mayor de 11 puntos, en el que los pacientes fueron asignados a dos grupos, uno de relaparotomía "a demanda" (n=116) y otro de relaparotomía "planificada" (n=116). Los resultados primarios no presentaron diferencia significativa: una mortalidad del 29 % frente al 36 %, respectivamente (p= 0,22) y una morbilidad del 40 % frente al 44 % en cada caso (p=0,58). Solo el 42 % del grupo "a demanda" necesitó relaparotomía, mientras que al 94 % del grupo "planificado" se le practicó al menos una relaparotomía. En el grupo "a demanda", el 31 % de las relaparotomías fue negativa, comparadas con el 66 % de las relaparotomías negativas del grupo de las "planificadas". Van Ruler *et al.* Concluyeron que el grupo de los pacientes con laparotomías "a demanda", aunque no disminuyó la morbilidad y la mortalidad significativamente, necesitó menos relaparotomías, redujo los costos médicos y se utilizaron mejor los recursos hospitalarios. Otros autores registran resultados semejantes.

Los criterios que más se emplean para realizar una relaparotomía son:

- Síndrome de compartimentación presente o inminente (PIA>20 mmHg).

- Sangrado intraabdominal con caída marcada de la hemoglobina (<7-8 gm/dL), a pesar de las medidas conservadoras, con inestabilidad hemodinámica.
- Evisceraciones/eventraciones.
- Evidencia de perforación de órgano (mediante rayos X, estudios contrastados u otra técnica imagenológica).
- Fugas anastomóticas que no drenan al exterior.
- Abscesos intraabdominales.
- Sospecha de isquemia o necrosis de asas.
- Oclusión intestinal mecánica (bridas precoces, hernias internas en brechas mesentéricas no suturadas o mala posición de asas anastomosadas).
- Oblitomas (cuerpos extraños como compresas, etc.).
- Elevación marcada del puntaje en las escalas, p. ej. 4 puntos en el MODS.
- Íleos paralíticos muy persistentes, hasta llegar a la enterostomía como recurso extremo. Debe evitarse la intervención.
- Laparotomía diagnóstica debido al deterioro clínico con dolor abdominal sin un diagnóstico preciso. (Se debe tratar siempre de llegar a un diagnóstico preoperatorio).

Se dice que una relaparotomía es negativa cuando desde el principio hasta el fin de la exploración no se encuentra una causa intraabdominal que justifique el procedimiento quirúrgico, se entiende que estos casos no precisan de aspiración de secreciones ni de lavados, desbridamientos ni de la colocación de drenajes en ningún momento de la intervención. Nunca la relaparotomía debe ser una medida para salvar la vida en pacientes *in extremis*, por el contrario, la operación debe ser oportuna y en lo posible precoz.

El papel del intensivista, aunque en ocasiones sea frustrante, es liderar el equipo médico y establecer contactos y discusiones frecuentes con todas las partes implicadas para arribar a decisiones juiciosas. El intensivista es el responsable del monitoreo constante, del examen físico diario o por turnos de todos los aparatos y sistemas, de la herida quirúrgica, de las zonas de venipunturas, de descartar las trombosis venosas, de revisar los drenajes, de llevar un balance hídrico, electrolítico y energético estricto; todo esto independientemente de que los demás especialistas revisen sus áreas de intereses.

El intensivista ve al paciente como un todo, integra y sintetiza el razonamiento científico del equipo médico. Es responsable absoluto de las medidas de soporte, medio interno y resucitación avanzadas, así como el alivio del dolor. Por lo tanto, el intensivista no debe perder de vista el carácter humanitario de sus funciones y encargarse de los asuntos bioéticos (consentimientos informados, consejería, relaciones con los familiares) de estos pacientes que muchas veces requieren múltiples intervenciones y su estado de gravedad no les permite la comunicación ni participan en las tomas de decisiones.

La peritonitis es una entidad frecuente que cobra muchas vidas, a pesar de los avances científicos actuales. Todavía se investigan la fisiopatología, el manejo y los detalles de esta enfermedad. Por lo tanto, se precisa de decisiones sabias y oportunas del equipo médico implicado para lograr resultados en el tratamiento de este padecimiento.

## Bibliografía

Ackerman, Z. (1996). Ascites in Nephrotic syndrome. Incidence, patients' characteristics, and complications. *Journal Clinical Gastroenterology*, 22, 31. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/8776092>

- Akriviadis, E. A. and Runyon, B. A. (1990). Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology*, 98, 127. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2293571>
- Albert, S. G., Ariyan, S. and Rather, A. (2011). The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Medicine*, 37 (6), 901-910. DOI: 10.1007/s00134-011-2160-1.
- Allen, L. and Weatherford, T. (1959). Role of fenestrated basement membrane in lymphatic absorption from the peritoneal cavity. *American Journal of Physiology*, 197, 551-554. Recuperado de: <http://ajpllegacy.physiology.org/content/197/3/551.full.pdf+html>
- Appenrodt, B., et al. (2010). Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology*, 51 (4), 1327-33. DOI: 10.1002/hep.23440
- Barclay, L. (2013). Surgeons, Intensivists often disagree on Postoperative goals, Abstract. *JAMA Surgery*, 148, 29-35. Recuperado de: <http://www.medscape.com/viewarticle/777737>
- Barie, P. S., et al. (1990). Pathogenicity of the enterococcus in surgical infections. *Annals Surgery*, 212 (2), 155. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1358050/>
- Barretti, P., et al. (2009). The role of virulence factors in the outcome of staphylococcal peritonitis in CAPD patients. *BMC Infectious Diseases*, 9 (212). DOI: 10.1186/1471-2334-9-212
- Bartlett, J. G., et al. (1981). Therapeutic efficacy of 29 antimicrobial regimens in experimental intraabdominal sepsis. *Clinical Infectious Diseases*, 3 (3): 535-42. DOI: <https://doi.org/10.1093/clinids/3.3.535>
- Bauer, A. E, Faist, E. and Fry, D. E. (2000). *Pathophysiology, prevention and therapy. Multiple Organ Failure*. Springer Science and Business Media. Recuperado de: <http://www.springer.com/in/book/9780387987330>
- Berne, T. V., Yellin, A. W., Appleman, M. D. and Heseltine, N.R. (1982). Antibiotic management of surgically treated gangrenous or perforated appendicitis. Comparison of gentamicin and clindamycin versus cefamandole versus cefoperazone. *The American Journal of Surgery*, 144 (1). DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(82\)90594-3](https://doi.org/10.1016/0002-9610(82)90594-3)
- Bert, F., Noussair, L., Lambert-Zechovsky, N. and Valla, D. (2005). Viridans group streptococci: an underestimated cause of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *European Journal of Gastroenterology Hepatology*, 17 (9), 929-33. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093870>
- Bracho-Riquelme, R. L., Melero-Vela, A. and Torres-Ramirez, A. (2002). Manhiem Peritonitis index Validation Study at the Hospital General de Durango, Mexico. *Cirugía y Cirujanos*, 70, 217-225. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2002/cc024b.pdf>
- Brasel, K., Hameed, M. and Saar M. (2009). CAGS and ACS Evidence-based reviews in Surgery. 28, Comparison of on-demand and planned relaparotomy for secondary peritonitis. *Canadian Journal of Surgery*, 52 (1), 56-8. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2637624/>
- Chan, C. M., Mitchell, A. L. and Shorr, A. F. (2012). Etomidate is associated with mortality and adrenal insufficiency in sepsis: a meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 40 (11), 2945-53. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22971586>
- Cheape, L. et al. (1991). *Dis Colon Rectum*, 9(3).
- Cholongitas, E., et al. (2005). Increasing frequency of Gram-positive bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver International*, 25 (1), 57-61. DOI:10.1111/j.1478-3231.2004.0985.x
- Cohen, M. J., et al. (2009). *Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites, without gastro-intestinal bleeding*. Cochrane Database CD004791. DOI: 10.1002/14651858.CD004791.pub2
- Daley, B. J. and Katz, J. (2013). Peritonitis and Abdominal Sepsis. *MedScape*. Recuperado de: <http://archive.is/SJMYb>
- Dellinger, R. P., et al. (2008). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine*, 34(1): 17-60. DOI:10.1007/s00134-007-0934-2
- Dmello, D., et al. (2010). Outcomes of etomidate in severe sepsis and septic shock. *Chest Journal*, 138(6), 1327-1332. Recuperado de: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1087684&issueno=6&rss=1#Abbreviations>
- Dunn, D. L. and Simmons, R. L. (1982). Fibrin in peritonitis. III. The mechanism of bacterial trapping by polymerizing fibrin. *Surgery*, 92(3): 513-9. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7051387>
- Fiore, M., Maraolo, A.E., Gentile, I., et al. (2017). Current concepts and future strategies in the antimicrobial therapy of emerging Gram-positive spontaneous bacterial peritonitis. *World J Hepatol*, 9:1166-75.

- Fry, D. E., Berberich, S. and Garrison, R. N. (1985). Bacterial synergism between the enterococcus and *Escherichia coli*. *Journal of Surgical Research*, 38 (5): 475-478. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(85\)90064-2](https://doi.org/10.1016/0022-4804(85)90064-2)
- Garrison, R. N., et al. (1984). Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Annals Surgery*, 199 (6): 648-55. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6732310>
- Hall, J. B., Schmidt, G. A. and Wood, L. D. H. (2005). The Acute Abdomen and intra abdominal sepsis. In Bohnen, J. M. A., Mustard, R. A., Schouten, B. D. *Principles of Critical Care*. 3a. ed. México: The McGraw-Hill Companies.
- Hau, T., Payne, W. D. and Simmons, R. L. (1979). Fibrinolytic activity of the peritoneum during experimental peritonitis. *Surgery Gynecology Obstetrics*, 148 (3): 415-18. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/419446>
- Jabre, P. F., et al. (2009). Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Critical Care*, 374: 293-300. DOI: 10.1186/cc7569
- Jörg, J. C., Wehner, S. and Litkoui, B. (2014). *Measures to prevent prolonged postoperative ileus*. Updated. Recuperado de: <https://www.uptodate.com/contents/measures-to-prevent-prolonged-postoperative-ileus>
- Kayaoglu, H. A., Ozkan, N., Yenidogan, E. and Köseoglu, R. D. (2013). Effect of antibiotic lavage in adhesion prevention in bacterial peritonitis. *Ulus Trauma Acil Cerrahi Derg*, 19 (3): 189-94. Recuperado de: [http://www.journalagent.com/travma/pdfs/UTD-63444-RESEARCH\\_ARTICLE-KAYAOGLU.pdf](http://www.journalagent.com/travma/pdfs/UTD-63444-RESEARCH_ARTICLE-KAYAOGLU.pdf)
- Koneman, E. W., Allen, S. D. and Dowell, V. R. (2008). *Diagnóstico microbiológico*. 6. ed. México: Edición Médica Panamericana, pp. 1691.
- Koulaouzidis, A. (2011). Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: an update on leucocyte esterase reagent strips. *World Journal Gastroenterol*, 17: 1091.
- Laffita Labanino, W. y Jimenez Reyes, W. (2010). Apendicitis Aguda y Embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 37(2): 223-224. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v37n2/gin12211.pdf>
- Lata, J., Stburek, O. and Kopicova, M. (2009). Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 15 (44): 5505-10. DOI10.3748/wjg.15.5505
- Levy, B. (2006). Lactate and shock state: the metabolic view. *Current Opinion in Critical Care*, 12 (4): 315-321. DOI: 10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15
- Lombardo Vaillant, T. A., et al. (2010). Valor predictivo del Índice de peritonitis de Manhiem en pacientes con colecistitis aguda. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 39 (1): 5-15. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v39n1/mil02110.pdf>
- Lopez, N., Kobayashi, L. and Coimbra, R. A (2011). Comprehensive review of abdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery*, 6: 7. DOI:10.1186/1749-7922.
- Lorber, B. and Swenson, R. M. (1975). The bacteriology of intraabdominal infections. *Surgical Clinics North America*, 55 (6), 1349-1354. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(16\)40792-9](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(16)40792-9)
- Maconi, G., et al. (2011). Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review. *Diseases of the Colon Rectum*, 54 (10): 1326-38. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318223cb2b
- Maseda, E., et al. (2015). *J Crit Care*, 30(3):537-42. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600574>
- Mazuski, J. E., et al. (2002). The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary. *Surgical Infections*, 3 (9): 161-173. DOI: <https://doi.org/10.1089/109629602761624171>
- Muehling, B. (2011). Fast track management reduces SIRS and MOF following infra renal aortic surgery. Inter active Cardiovascular thoracic surgery. *Oxford Journals*, 12: 784-788. Recuperado de: <http://www.monografias.com/docs110/peritonitis/peritonitis3.shtml>
- Navarro Risueño, F., Miró Cardosa, E. y Otero, B. M. (202). Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enfermedad Infecciosa y Microbiología Clínica*, 20 (5): 225-34. Recuperado de: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/lectura\\_interpretada\\_del\\_antibiograma\\_de\\_enterobacterias.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/lectura_interpretada_del_antibiograma_de_enterobacterias.pdf)
- Ngowe, O. et al. (2010). *Act Chir Belg*, 12(6).
- Norwood, S. N., and Civetta, J. M. (1985). Abdominal CT scanning in critically ill surgical patients. *Annals of Surgery*, 202 (2): 166. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1250870/>
- Nousbaum, J. B., et al. (2007). Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*, 45, 1275. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17464969>

- Orman, E. S., Hayashi, P. H., Bataller, R. and Barritt, A. S. (2013). Paracentesis Is Associated with Reduced Mortality in Patients Hospitalized with Cirrhosis and Ascites. *Clinical Gastroenterology Hepatology*, 12 (3): 496-503. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.08.025.
- Pacheco González, A., et al. (2005). Experiencias con el lavado peritoneal programado en las peritonitis difusas. *Revista Cubana Cirugía*, 44 (2-3). Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/cir/v44n2-3/cir06205.pdf>
- Pappas, P. G., et al. (2009). Guías de práctica clínica para el manejo de la candidiasis: actualización 2009, en, Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 48 (5): 503-537. DOI:10.1086/598961.
- Pavlidis, T. E. (2003). Cellular changes in association with defense mechanisms in intra-abdominal sepsis. *Minerva Chirurgica*, 58 (6), 777-81. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/14663404>
- Peralta, R. and Geibel, J. (2013). Surgical Approach to Peritonitis and Abdominal Sepsis Surgical Overview. *Medscape*. Recuperado de: <http://emedicine.medscape.com/article/1952823-overview>
- Pfaller, M. A., et al. (2009). Variation in susceptibility of bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole according to patient age and geographic location in the United States in 2001 to 2007. *Journal of Clinical Microbiology*, 47 (10): 3185-3190. DOI: 10.1128/JCM.00946-09
- Popovic, M., et al. (2012). Use of vacuum-assisted closure device in a disastrous form of abdominal sepsis and stoma site infection: systematic review and report of a case. *Acta Chirurgica Lugoslavica*, 59 (2): 111-5. DOI: 10.2298/ACI1202111P
- Prichayudh, S., et al. (2011). Management of open abdomen with an absorbable mesh closure. *Surgery Today*, 41 (1): 72-8. DOI: 10.1007/s00595-009-4202-7
- Rodríguez Ramírez, R. (2010). Causas, tratamiento y complicaciones de la peritonitis difusa en un hospital de la periferia de Luanda. *MEDISAN*, 14 (8). Recuperado de: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol\\_14\\_8\\_10/san05810.pdf](http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol_14_8_10/san05810.pdf)
- Rodríguez, C., Arce Aranda, C. y Samaniego, C. (2010). Peritonitis aguda Secundaria. Causas, tratamiento, pronóstico y mortalidad. *Cirugía*, 38(1). Recuperado de: <http://scielo.iics.una.py/pdf/sopaci/v38n1/v38n1a04.pdf>
- Roque Gonzalez, R., et al. (2000). Peritonitis difusas. Actualización y tratamiento. *Revista Cubana de Cirugía*, 39 (2). Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/cir/v39n2/cir07200.pdf>
- Rotstein, O. D. (2005). Intra abdominal Infection. In Abrams, J. H., Druck, P. and Cerra, F. B. *Surgical Critical Care*. 2nd ed. United Kingdom: Taylor and Francis Group.
- Runyon, B. A., Hoefs, J. C. (1985). Ascitic fluid chemical analysis before, during and after spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*, 5:257.
- Runyon, B. A. (1988). Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*, 8 (3): 632-5. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3371881>
- (1989). Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*, 91 (6): 1343. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3770358>
- (2004). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Guidelines. *Hepatology*, 39 (3): 841-56. DOI: 10.1002/hep.22853
- (2003). The evolution of ascitic fluid analysis in the diagnosis spontaneous bacterial peritonitis. *The American Journal Gastroenterology*, 98: 1675-77. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07600.x
- (2013). Introduction to the revised American Association for the Study of liver Diseases Practice Guidelines management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*, 57 (4): 1651. DOI: 10.1002/hep.26359
- Sartelli, et al. (2013). WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery*, 8:3 <http://www.wjes.org/content/8/1/3>
- Schrock, T. R., Deveney, C. W. and Dunphy, J. E. (1973). Factors contributing to leakage of colonic anastomoses. *Annals Surgery*, 177 (5): 513-18. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1355583/>
- Sinclair, S. B., Rotstein, O. D. and Levy, G. A. (1990). Disparate mechanisms of induction of procoagulant activity by live and inactivated bacteria and viruses. *Infection and Immunity*, 58: 182. Recuperado de: <http://iai.asm.org/content/58/6/1821.short>
- Solomkin, J. S. and Mazuski, J. (2009). Intra-abdominal sepsis: newer interventional and antimicrobial therapies. *Infectious Diseases Clinical of North America*, 23 (3): 593-608. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.04.007>

- Solomkin, J. S., *et al.* (2011). Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surgical Infectious*, 52 (1): 79-109. DOI: <https://doi.org/10.1086/649554>
- Soriano, G., *et al.* (2010). Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *Journal of Hepatology*, 52 (1): 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.10.012>
- Steinberg, B. (1944). *Infections of the Peritoneum*. New York: Hoeber.
- Stone, H. H., Bourneuf, A. A. and Stinson, L. D. (1985). Reliability of criterion for predicting persistent or recurrent sepsis. *Archives Surgical*, 120, 17:17-20. DOI: 10.1001/archsurg.1985.01390250011002
- Such, J. and Runyon, B. A. (1998). Spontaneous bacterial peritonitis. *Clinical Infectious Diseases*, 27 (4): 669-674. Recuperado de: <http://www.jstor.org/stable/4481604>
- Tan, K. K., *et al.* (2011). Predictors of outcome following surgery in colonic perforation. An Institution's experience over 6 years. *Journal Gastrointestinal Surgery*, 15: 277-284. DOI: 10.1007/s11605-010-1330-8
- Tekwani, K. L., *et al.* (2010). A comparison of the effects of etomidate and midazolam on hospital length of stay in patients with suspected sepsis: a prospective, randomized study. *Annals of Emergency Medicine*, 56 (5): 481-489. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.05.034>
- Trenti, L., *et al.* (2010). Generalized peritonitis due to perforated diverticulitis: Hartmann's procedure or primary anastomosis? *Journal Colorectal Diseases*, 26 (3): 377-84. DOI: 10.1007/s00384-010-1071-x.
- Tubau, F., *et al.* (2010). Susceptibility to tigecycline of isolates from samples collected in hospitalized patients with secondary peritonitis undergoing surgery. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*, 66 (3): 308-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.10.018>
- Van Ruler, O., *et al.* (2011). Failure of available scoring systems to predict on going infection in patients with abdominal sepsis after their initial emergency laparotomy. *BMC Surgery*, 11 (38). DOI: 10.1186/1471-2482-11-38
- Yovtchev, Y., *et al.* (2010). Relaparotomy definition. An attempt for a new Clinical Classification. *Trakia Journal of Science*, 8 (1): 87-90. Recuperado de: [http://www.uni-sz.bg/tsj/Vol8No1\\_2010/Y.Yov4ev.pdf](http://www.uni-sz.bg/tsj/Vol8No1_2010/Y.Yov4ev.pdf)
- Zugel, N. P., *et al.* (2011). Predictive relevance of clinical scores and Inflammatories parameters in Secondary Peritonitis. *Bulletin de la Societe des Science Medicales Grand Duché Luxemburgo*, 1: 41-71. Recuperado de: <http://europemc.org/abstract/med/21634221>



## SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

*Dr. José Manuel Cartaya Irastorza y Dra. Yamilet Segredo Molina*

**E**l desarrollo científico ha continuado generando un cuestionamiento constante de conceptos que en su momento parecían totalmente definitivos.

De manera muy particular esto ha incidido en la definición de sepsis y entidades relacionadas, de ahí que en los últimos años hayan sido numerosos los intentos al respecto.

Desde principios de la década de los 90 en que se hicieron múltiples esfuerzos para unificar criterios sobre su definición, clasificación y enfrentamiento de este problema, en la actualidad se mantienen actualizaciones periódicas cada 5 años, con el objetivo de unificar criterios para un diagnóstico y terapéutica precoz, con propósitos de disminuir su mortalidad.

### Epidemiología

La tasa de mortalidad infantil por sepsis en Cuba fue de 0,9 por 1000 nacidos vivos en el año 1995, representó la tercera causa de muerte en ese grupo de edad. En los años 2005 y 2006 pasó a ocupar la segunda causa de muerte con tasa de 0,7 y 0,6 por 1000 nacidos vivos, respectivamente. En el 2013 estas cifras presentaron discreta disminución, con una tasa de 0,5 por 1000 nacidos vivos, que representó la tercera causa de muerte en los menores de un año. Esta tasa de letalidad disminuyó a 0,3 en el 2017. En las edades de 1 a 4 y de 5 a 14 años no aparece entre las primeras 5 causas de muerte en Cuba.

Estudios de cohorte realizados en EE. UU. informan una incidencia anual de sepsis severa de 0,56 casos por 1000 niños, con mortalidad del 10,3 % (el 7,8 % en niños previamente sanos y el 12,85 % en niños con enfermedad de base). Encuestas realizadas en dicho país y Europa han estimado que la sepsis severa y el *shock* séptico alcanzan del 2 al 11 % de todos los ingresos en hospitales o unidades de cuidados intensivos, constituyendo las principales causas de muerte en esas unidades. Condiciones previas del paciente, eventos relacionados con la agresión inicial (traumas, hipovolemia, hemorragias, quemaduras y otras), así como, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos desempeñan un importante papel en la causa de la sepsis en cualquiera de sus estadios.

Se calcula que cada año se producen en EE. UU. 751 000 casos nuevos de sepsis grave, de los cuales 400 000 ingresan en las unidades de cuidados intensivos, 200 000 de ellos desarrollan *shock* séptico y 100 000 casos mueren como consecuencia de este; las estimaciones para dicho país prevén un aumento anual del 1,5 % en la incidencia de sepsis grave, lo que alcanzaría el millón de episodios anuales en esta década. El número de muertos por sepsis calculado para EE. UU. fue de 215 000 por año, similar al de fallecidos por infarto de miocardio (211 000 anuales). El estudio SPROUT (*sepsis prevalence, outcomes and therapies*) acerca de la prevalencia

internacional de sepsis grave en unidades de cuidados intensivos pediátricos de todo el mundo, halló que la prevalencia mundial de sepsis grave en unidades de cuidados intensivos pediátricos fue del 8,2 %.

## Terminología

En 1991 el Colegio Médico Americano de Tórax (ACCP) y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) convocaron a una Conferencia de Consenso cuyos objetivos estuvieron dirigidos a definir de manera conceptual bajo el término de sepsis, los procesos progresivamente lesivos desde el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) hasta la disfunción orgánica.

En esta Conferencia Internacional, que fue presidida por Roger C. Bone, se aprobaron importantes definiciones que permitió la unificación de la terminología utilizada, la comparación de los resultados obtenidos y, además, facilitó la posibilidad de realizar en los distintos niveles de salud el diagnóstico precoz de las distintas etapas del síndrome, y por consiguiente, su tratamiento oportuno y adecuado.

En el 2016 se desarrolló el Tercer Consenso Internacional para la definición de la sepsis y el *shock* séptico (Sepsis-3) en el cual se actualizaron las definiciones existentes hasta el momento y se elaboró una nueva terminología para la sepsis, el *shock* séptico y la disfunción de órganos.

## Definiciones y clasificación de la sepsis

Es la respuesta sistémica observable en una variedad de daños severos que incluye la sepsis, pero no está solo limitado a ella.

Las causas no infecciosas del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): traumas, quemaduras, pancreatitis y otras, pueden ocasionar un cuadro clínico idéntico al que se observa en los cuadros sépticos.

La sepsis se ha incrementado de forma significativa en las últimas décadas, favorecida por los avances de la terapia médica, el incremento de procesos invasivos y el aumento de pacientes crónicos inmunocomprometidos. A pesar del uso de antibióticos efectivos, avances tecnológicos y soporte hemodinámico, las tasas de mortalidad no han cambiado significativamente en los últimos 30 años, debido a que, si bien los antimicrobianos pueden controlar la infección, no sucede lo mismo con la respuesta inflamatoria sistémica, que los gérmenes, sus toxinas u otro tipo de daño ocasionan en el huésped al ser agredido.

Desde el punto de vista patogénico, puede definirse como la agresión al organismo humano por cualquier noxa externa, que origina como respuesta la activación de mecanismos inmunológicos defensores, que tienden a limitar los daños y restablecer la homeostasis. Cuando las defensas de este actúan armónica y controladamente, el resultado es la contención y resolución del proceso; sin embargo, desafortunada y frecuentemente esta respuesta de mediadores se establece de forma exagerada y no controlada, termina por revertirse, autoagredir y lesionar sobre todo a los endotelios vasculares alterando su funcionalidad, por lo cual provocan vasodilatación y modifican su permeabilidad tanto en los endotelios locales como en los lejanos (lo que es más grave) de manera generalizada.

Este síndrome se caracteriza en el adulto por dos o más de los hechos siguientes:

- Temperatura central mayor que 38 °C o menor que 36 °C.
- Frecuencia cardiaca mayor que 90 latidos/min.
- Frecuencia respiratoria mayor que 20 respiraciones/min o PaCO<sub>2</sub> menor que 32 mmHg.

- Leucocitos mayor que 12 000 o menor que 4000 células/mm<sup>3</sup> o más del 10 % de formas inmaduras.

En la “Campaña sobrevivir a la sepsis” del 2012, publicada en febrero de 2013, se mantiene la definición de sepsis como la presencia (posible o documentada) de infección junto con manifestaciones sistémicas de infección. La sepsis severa se define como sepsis sumada a disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular.

La hipotensión inducida por sepsis se define como presión arterial sistólica (PAS) menor que 90 mmHg o presión arterial media (PAM) menor que 70 mmHg o una disminución de la presión arterial sistólica mayor que 40 mmHg o menor que dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad sin otras causas de hipotensión, por lo cual se recomienda mantener el umbral de la presión arterial media mayor o igual que 65 mmHg.

El *shock* séptico se define como hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con fluidos. La hipoperfusión tisular inducida por sepsis se define como hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria.

El síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) es la presencia de alteración de la función orgánica en un paciente enfermo en forma aguda de tal magnitud, que la homeostasis no se puede mantener sin una intervención terapéutica.

Se considera que todas estas alteraciones (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis severa, *shock* séptico y síndrome de disfunción multiorgánica) son fases evolutivas de un proceso continuo, de ahí la importancia de su diagnóstico precoz con el fin de evitar que evolucione de una etapa a otra.

En el 2001 la Conferencia Internacional de Consenso sobre las Definiciones de Sepsis aprobó por todos sus participantes el mantenimiento de los criterios de Bone de 1991, a los cuales les fueron plenamente reafirmadas su vigencia. Previamente, estos criterios de adultos habían sido adecuados a los diferentes grupos de edad pediátrica en 1996 por Fischer y Fanconi, lo que constituyó un instrumento de incalculable valor para todos los médicos que trataban niños.

En febrero del 2002 se realizó la Primera Conferencia de Consenso Internacional de Sepsis en Pediatría con integrantes de diferentes países (Canadá, Francia, Holanda, Reino Unido y EE. UU.) donde se exponen las nuevas definiciones de sepsis y disfunción orgánica en esta especialidad.

El grupo de expertos de la Conferencia dirigió el trabajo de esta a cuatro aspectos fundamentales:

1. Cómo deberían distribuirse los grupos de edades pediátricas afectados por la sepsis.
2. Cuáles serían las definiciones específicas en Pediatría de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, infección, sepsis, sepsis grave y *shock séptico*.
3. Cuáles serían las definiciones específicas en Pediatría de disfunción orgánica y la validación de los *scores* para la misma.
4. Cuáles serían los estudios poblacionales apropiados para conducir los ensayos clínicos en la sepsis pediátrica.

Los grupos de edades pediátricas para la definición de sepsis se clasificaron en:

- Recién nacido: 0 días - menos de una semana.
- Neonato: una semana - menos de un mes.
- Lactante: un mes - un año.
- Preescolar: de 2 a 5 años.
- Niño con edad escolar: de 6 a 12 años.
- Adolescente y adulto joven: de 13 a 18 años.

Estos grupos fueron determinados por un análisis de sus riesgos específicos en las infecciones invasivas, el tratamiento antibiótico a imponer y por los cambios fisiológicos de los sistemas cardiovascular y respiratorio que existen en los niños con esas edades.

## Definiciones actuales

Deben existir para su diagnóstico la presencia al menos, dos de los cuatro criterios, uno de los cuales debe ser la temperatura o el recuento de leucocitos anormal (Véase tabla 131.1):

- Temperatura central: mayor que 38,5 °C o menor que 36 °C.
- Taquicardia: frecuencia cardiaca media mayor que 2 desviaciones estándares (SD) por encima del valor normal sin estímulo externo, medicación crónica o estímulo doloroso o elevación persistente inexplicable durante un periodo entre 0,5 y 4 h, o para niños menores de un año de edad.
- Bradicardia: definida como frecuencia cardiaca media menor que 10 percentil sin estímulo vagal externo, empleo de drogas betabloqueadoras o cardiopatía congénita, o depresión persistente inexplicable durante un periodo superior a 30 min.
- Frecuencia respiratoria media: mayor que 2 desviaciones estándares por encima del valor normal para su edad o ventilación mecánica por un proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular subyacente, o la recepción de anestesia general.
- Recuento leucocitario: elevado o disminuido para la edad (no secundario a leucopenia inducida por quimioterapia), o más del 10 % de neutrófilos inmaduros.

**Tabla 131.1.** Diagnóstico del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica según los signos vitales y variables de laboratorio específicas para para la edad

Parámetros Grupo de edades	Frecuencia cardiaca (latidos/min)		Frecuencia respiratoria (resp/min)	Recuento de leucocitos (x 10 <sup>3</sup> células/mm <sup>3</sup> )	Tensión arterial sistólica (mmHg)
	Taquicardia	Bradicardia			
0 días-1 semana	>180	<100	<50	>34	<65
1 semana-1 mes	>180	<100	<40	>19,5 o <5	<75
1 mes-1 año	>180	<104	<34	>17,5 o <5	<100
2-5 años	>140	NA	<22	>15,5 o <6	<94
6-12 años	>130	NA	<18	>13,5 o <4,5	<105
13-18 años	>110	NA	<14	>11 o <4,5	<117

Leyenda: NA: No aplicable.

Nota: valores inferiores para la frecuencia cardiaca, recuento de leucocitos y tensión arterial sistólica son el quinto percentil y valores superiores para la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria o recuento de leucocitos son el 95 percentil.

**Infección.** *Infección sospechada o probada.* Por cultivo positivo, tinción de tejido o *test* de reacción en cadena a la polimerasa. Causada por algún patógeno o síndrome clínico asociado con alta probabilidad de infección; la evidencia de infección puede incluir hallazgos positivos en el examen clínico, por imágenes o exámenes de laboratorio; p. ej., leucocitos en líquidos corporales normalmente estériles, perforación intestinal, rayos X de tórax con neumonía, *rash* petequeial o purpúrico, o púrpura fulminante.

**Sepsis.** Se define como una disfunción orgánica, potencialmente mortal, causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.

**Shock séptico.** Se define como un subgrupo de la sepsis en el que profundas alteraciones circulatorias/metabólicas a nivel celular, se asocian con mayor riesgo de mortalidad. Los pacien-

tes con *shock* séptico pueden identificarse por una hipotensión arterial persistente que requiere vasopresores para mantener la presión arterial media superior a 65 mmHg y por un lactato mayor que 2 mmol/L (18 mg/dL) después de la adecuada resucitación con líquidos.

Siempre se debe recordar que el niño con manifestaciones clínicas de *shock* frío puede estar normotenso, ya que la hipotensión es tardía y constituye una manifestación de *shock* descompensado.

El pulso saltón es un signo cardinal en el diagnóstico de la sepsis severa y del *shock* séptico hiperdinámico, que si bien puede presentarse en otras entidades (fiebre u otros estados hiperdinámicos, persistencia de conducto arterioso [PCA]) ante un paciente con antecedente de posible infección, hay que descartar que sea secundario a esta.

¿Cómo diferenciar un pulso fuerte de uno saltón? Existe un método sencillo y eficaz, si al colocar el estetoscopio en la fosa antecubital y sin inflar el manguito del esfigmomanómetro se auscultan los ruidos cardiacos, está presente un pulso saltón, y al tomar la tensión arterial se comprueba que la tensión diastólica está en cero o existe una diferencial amplia.

## Criterios de disfunción de órganos

**Disfunción cardiovascular.** Cuando existen, a pesar de la administración de bolos, fluidos isotónicos intravenosos mayor o igual que 40 mL/kg en una hora:

- Disminución de la tensión arterial (hipotensión) menor que 5 percentil para la edad, y tensión arterial sistólica menor que 2 SD por debajo del valor normal para la edad.
- Necesidad de drogas vasoactivas para mantener la tensión arterial en un rango normal (dopamina mayor que 5 µg/kg/min o dobutamina, epinefrina, norepinefrina en cualquier dosis).
- Dos de los criterios siguientes:
  - Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base mayor que 5,0 mEq/L.
  - Aumento del lactato arterial más de dos veces por encima del valor límite normal.
  - Oliguria: gasto urinario menor que 0,5 mL/kg/h.
  - Llenado capilar retardado mayor que 5 s.
  - Diferencia de temperatura central y periférica mayor que 3°C.

### Disfunción respiratoria:

- PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor que 300 sin cardiopatía cianótica o enfermedad pulmonar preexistente.
- PaCO<sub>2</sub> mayor que 65 torr o 20 mmHg por encima del valor normal de PCO<sub>2</sub>.
- Necesidad probada de FiO<sub>2</sub> mayor que el 50 % para mantener la saturación de oxígeno mayor o igual que el 92 %.
- Necesidad de ventilación mecánica asistida (invasiva o no invasiva).

### Disfunción neurológica:

- Escala de coma de Glasgow menor o igual que 11 puntos.
- Cambio agudo en el estado mental con disminución en la escala de coma de Glasgow mayor o igual que 3 puntos en relación con el nivel de base normal.

### Disfunción hematológica:

- Recuento de plaquetas menor que 100 000/mm<sup>3</sup> o una disminución del 50 % en el recuento plaquetario en relación con el valor más alto registrado en los últimos 3 días (para pacientes hematológicos y oncológicos crónicos).
- Razón Normalizada Internacional (INR, siglas en inglés) mayor que 1,5.

**Disfunción renal.** Creatinina sérica mayor o igual a dos veces que el límite normal para la edad o mayor que 2 SD en relación con el valor basal.

**Disfunción hepática:**

- Bilirrubina total mayor o igual que 2 mg/dL (no aplicable para recién nacidos).
- Alanina aminotransferasa (ALT) más de dos veces el límite superior del valor normal para la edad.

## Fisiología de la inflamación

La habilidad innata del organismo para defenderse está basada en tres elementos fundamentales:

- Las barreras externas.
- Sistema no específico para patógenos extraños y desbridamiento.
- La respuesta específica para patógenos extraños.

La inflamación al inicio es una respuesta no específica de los tejidos, que sucede por estímulos químicos, mecánicos o microbianos. La inflamación es una rápida y controlada respuesta humoral y celular: el complemento, las “células asesinas”, la coagulación y la cascada fibrinolítica se sensibilizan en conjunto con la activación de los fagocitos y las células endoteliales.

Esta respuesta local puede ser considerada el comienzo de un largo proceso inflamatorio que, si es regulado de forma adecuada, protege las células de los mediadores.

Existen cuatro eventos mayores en el proceso inflamatorio:

- La vasodilatación.
- El incremento de la permeabilidad microvascular.
- La activación y adhesión celular.
- La coagulación.

Los dos primeros eventos incrementan de manera localmente la necesidad de oxígeno y nutrientes. Los cambios locales hemodinámicos explican los síntomas clásicos de inflamación: tumor, calor, dolor y rubor.

La respuesta fisiológica normal al estrés y el daño determinan cambios, como:

- Cardiovasculares: incremento de la frecuencia cardíaca, contractilidad y gasto cardíaco.
- Endocrinos: incremento de las catecolaminas, cortisol, hormona antidiurética, hormona del crecimiento, glucagón e insulina. Existe incremento de líquidos en el tercer espacio.
- Metabólicos: el mayor cambio metabólico que sucede al inicio es el incremento de consumo de oxígeno. La diferencia arteriovenosa de oxígeno puede mantenerse normal si su aporte se mantiene, pero si disminuye, el metabolismo anaerobio puede comenzar. Asociada con la respuesta metabólica ocurre descenso de la resistencia vascular periférica.

Si un segundo daño no sucede, los efectos de estos cambios sistémicos y locales ocurren entre el tercer y quinto días, y la resolución sucede entre los 7 y 10 días. Desde el punto de vista clínico hay movilización de los líquidos del tercer espacio, desciende el pulso y la temperatura, se restablece una diuresis espontánea y se vuelve a la normalidad.

Las citoquinas son mediadores fisiológicos mensajeros de la respuesta inflamatoria y las principales moléculas involucradas son: el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT $\alpha$ ), las interleucinas 1 y 6, el interferón gamma, el factor estimulante de colonias (FEC) y los monocitos/macrófagos.

Las células endoteliales son los efectores celulares de la respuesta inflamatoria.

La activación de los leucocitos determina la agregación y la infiltración tisular en la microcirculación, con incremento de la respiración celular y, por consiguiente, del consumo de oxígeno, con la producción de citoquinas y otros mediadores.

Las células endoteliales expuestas a los mediadores comienzan a ser activadas, se produce adhesión de moléculas y receptores de su superficie con la secreción de nuevas citoquinas y mediadores secundarios, que incluyen prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, factor activador de plaquetas (FAP), radicales libres de oxígeno, óxido nítrico y proteasas (catepsina y elastasa). Muchos de estos mediadores secundarios son también producidos por los leucocitos.

La activación de las células endoteliales y el incremento de las citoquinas determinan activación de la coagulación, y aparece trombosis local, así como disminuyen las pérdidas sanguíneas. Estos son los cambios más característicos de las áreas inflamadas.

## Fisiopatología del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

La inflamación localizada es una respuesta fisiológica protectora, la cual es controlada por el organismo, en el sitio del daño. La pérdida del control local determina una respuesta sistémica exagerada, lo cual es identificado desde la clínica como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En un artículo reciente, Bone propuso que existen tres estadios en el desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica:

- Estadio I: como respuesta al daño, localmente se producen citoquinas, las cuales al inicio sugieren una respuesta inflamatoria, promoviendo la reparación y reclutando las células del tejido reticuloendotelial.
- Estadio II: pequeñas cantidades de citoquinas son vertidas en la circulación, macrófagos y plaquetas son reclutados y el factor de crecimiento es estimulado. Una fase de respuesta aguda se inicia y controla por simultáneo decrecimiento de los mediadores proinflamatorios e incremento de los antagonistas endógenos. Estos continúan hasta que el tejido es reparado y se restablece la homeostasis. En algunas ocasiones esta no se restablece.
- Estadio III: con la disminución de la homeostasis, la reacción sistémica masiva comienza, predominando las acciones destructivas de las citoquinas sobre las protectoras. El flujo de los mediadores sensibiliza numerosas cascadas y determina una activación del sistema reticuloendotelial, con pérdida de la integridad microcirculatoria e insultos de los órganos a distancia.

Debido a los cambios del flujo y la permeabilidad, las áreas locales incrementan necesidades nutritivas; una vasodilatación descontrolada se produce, hay una disminución de la resistencia vascular sistémica e hipotensión, además, el incremento de la permeabilidad vascular provoca incremento del tercer espacio.

Asociada a estos eventos, aparece depresión miocárdica que puede deberse a los efectos del óxido nítrico y al daño microvascular no oclusivo, así como al daño del miocito, lo cual dificulta la administración adecuada de líquidos en el paciente, que además se encuentra hipotenso, y que asociado a la pérdida del tono vascular periférico y de volumen en el espacio extravascular, dificultan la respuesta fisiológica normal para mantener los aportes necesarios de oxígeno.

La imposibilidad de corregir esta respuesta inadecuada determina hipoperfusión de los órganos, edema e inicio del metabolismo anaerobio y la disfunción multiorgánica.

De manera precoz en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gran número de leucocitos se adhieren al endotelio capilar por la activación de este, lo que puede determinar disminución del flujo a nivel de la microcirculación.

La adherencia de los leucocitos se debe fundamentalmente a un incremento de las moléculas de adhesión presentes en el endotelio, el cual es sensibilizado por el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , la interleuquina 1 y otros muchos mediadores.

Asociado a los trastornos de interrupción de la microcirculación con relación al flujo, la activación de los leucocitos puede dañar al endotelio e incrementar el tejido extravascular.

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y la interleuquina 1 son considerados proinflamatorios primarios que inducen la formación de mediadores secundarios llamados quimoquinas, que han sido categorizadas en dos grupos: la subfamilia CXC, la cual activa los neutrófilos y la CC que activa los monocitos.

La activación de las células endoteliales se pone de manifiesto por la aparición del factor tisular, la molécula de adhesión endotelio-plaquetaria y el tromboxano  $A_2$ , que convierten el medio local, al inicio sin acción coagulante, a un medio procoagulante.

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  sensibiliza la cascada de la coagulación por la vía extrínseca, así como la endotoxina, la coagulación y la fibrinólisis.

El factor XII tiene un papel destacado en la patogénesis del *shock* séptico y es activado por el péptidoglicano y el ácido teicoico de los gérmenes grampositivos, así como el polisacárido y la cadena lipídica de los gérmenes gramnegativos. El factor XII sensibiliza al factor XI; el endotelio y los macrófagos inducen la producción de factor tisular, el cual activa la cadena extrínseca.

La endotoxemia causa incremento del activador del plasminógeno tisular (APT), el cual es neutralizado por la estimulación del activador de inhibición del plasminógeno (AIP).

En la sepsis, las cifras de proteína C y antitrombina III disminuyen, con un incremento del AIP-1. La trombomodulina plasmática, que es derivada de la degradación de la trombomodulina, se encuentra también incrementada en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Las múltiples acciones de la trombina y el descenso de los mecanismos inhibitorios naturales, como la antitrombina III, proteína S, proteína C e inhibidores de la fibrinólisis, también contribuyen a este proceso.

Esta situación favorecedora de la coagulación asociada al daño endotelial, predispone al desarrollo de una excesiva microtrombosis que obstruye el flujo sanguíneo local. Esta potencial respuesta sistémica y regional destructiva en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (incremento de la vasodilatación periférica, excesiva permeabilidad microvascular, activación leucocito-endotelial) contribuye al desarrollo de profundos cambios fisiopatológicos en los órganos afectados, que son los principales factores causales en el desarrollo del *shock* séptico, coagulación intravascular diseminada, síndrome de distrés respiratorio y disfunción multiorgánica.

Consecuencia de la disfunción multiorgánica son los efectos nutricionales y metabólicos que se activan por las citoquinas y provocan fiebre, hipermetabolismo, anorexia, catabolismo proteico, caquexia y alteraciones del metabolismo graso, lipídico e hidromineral.

Este proceso es acelerado, si un segundo daño como *shock*, infecciones o isquemia aparece después del primer daño.

Las principales alteraciones fisiopatológicas en el *shock* séptico son:

- Utilización deficiente de oxígeno.
- Respuesta hemodinámica variable.
- Activación celular y de los mediadores biológicos.

## Utilización deficiente de oxígeno

Existe unanimidad en considerar que en el *shock* séptico sucede una deficiente utilización de oxígeno.

Al mismo tiempo la lactacidemia se hace evidente, considerándola como un parámetro de falta de oxígeno a la célula y como índice de mal pronóstico.

Aunque todos los mecanismos no están perfectamente dilucidados, se implican los siguientes:

- El oxígeno no se almacena en las células y tejidos por lo que el metabolismo oxidativo depende del transporte continuo de cantidades adecuadas de oxígeno por el torrente sanguíneo. Normalmente el transporte de oxígeno ( $DO_2$ ) a los tejidos excede a las necesidades en una relación de 5:1, estando la captación tisular de oxígeno determinada por las deman-



- das metabólicas, por lo que un descenso moderado en el transporte de oxígeno se compensa por un aumento en la extracción de oxígeno ( $EO_2$ ), para mantener el consumo ( $VO_2$ ).
- En el paciente que sufre una agresión, la respuesta inflamatoria provoca un estado hipermetabólico con aumento de las demandas tisulares de oxígeno, y para compensarla se incrementa la cantidad de oxígeno extraída. Una vez que se agotan los mecanismos antes señalados, el consumo de oxígeno desciende en forma proporcional con la reducción del transporte de oxígeno, se dice entonces que el consumo de oxígeno es dependiente del transporte, con lo que se crea una deuda de oxígeno. Si en estas circunstancias el transporte de oxígeno no aumenta para cubrir las demandas metabólicas elevadas, ocurre un cambio del metabolismo aerobio al anaerobio con producción de acidosis láctica, y si la situación se prolonga conduce a lesión orgánica y muerte celular. Estas alteraciones pueden suceder aun cuando el gasto cardiaco y el transporte de oxígeno se encuentren en valores normales o aumentados, lo que puede deberse a la existencia de mala distribución de la perfusión a nivel de la microcirculación, recibiendo algunos tejidos una perfusión excesiva mientras que otros están hipoperfundidos.
  - Existe defecto de utilización del oxígeno por lesión del sistema respiratorio mitocondrial, debido a la toxicidad de los mediadores liberados por la acción de la endotoxina que, además, producen lesión en las células endoteliales, aglutinación de los granulocitos y de las plaquetas, y como consecuencia, oclusión capilar, para dar lugar a un aumento de la permeabilidad microvascular y edema que incrementa la distancia de difusión del oxígeno entre la sangre y los tejidos.
  - Disminución del flujo capilar eficaz, ya sea por pérdida del sincronismo de la circulación (vasodilatación) o por derivación periférica (*shunt*). Esta distribución anormal del flujo sanguíneo y el aumento de la distancia de difusión del oxígeno, entre los capilares y las células, son los responsables de menor capacidad de extracción de oxígeno, que como consecuencia provoca disminución en su consumo.

## Respuesta hemodinámica variable

- El *shock* séptico en pediatría se presenta bajo dos modalidades hemodinámicas:
- *Shock* hipodinámico con disminución del gasto cardiaco y aumento de las resistencias vasculares periféricas (60 %) y disminución del gasto cardiaco y de las resistencias vasculares periféricas (20 %).
  - *Shock* hiperdinámico con aumento del gasto cardiaco y disminución de las resistencias vasculares periféricas (20 %).

A nivel cardiovascular los hallazgos más frecuentes: disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ( $FeVI$ ), se mantiene el gasto cardiaco por dilatación de este; aumento del volumen telediastólico ( $VtdVI$ ) y de la frecuencia cardiaca.

Estudios de la función ventricular derecha también han demostrado disminuida fracción de eyección del ventrículo derecho ( $FeVD$ ) y dilatación del ventrículo derecho.

Existe determinado grado de disfunción miocárdica en casi todos los pacientes con *shock* séptico. Esta cardiomiodepresión se explica fundamentalmente mediante dos teorías:

- Disminución global de la perfusión miocárdica por daño isquémico secundario a anomalías microcirculatorias, disminución de la extracción de oxígeno por metabolismo anormal del miocito, lo que se evidencia por una correlación inversa entre los niveles de troponina I y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- La existencia de sustancias depresoras del miocardio que disminuyen la contractilidad miocárdica y atenúan la respuesta a las catecolaminas. Descritas por Wiggers en 1947 e identificadas por Parrillo en 1985, en humanos sépticos como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  e IL-1 $\beta$ .

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  causan depresión miocárdica en dos tiempos:

- Depresión miocárdica temprana en 10 min por efecto directo de las citoquinas.
- Depresión miocárdica tardía en días por generación de óxido nítrico a través de las IL-2 y IL-6.

Existen otras causas que provocan cardiomiodepresión en el *shock* séptico, como: acidosis, anemia, hipoxemia, hipocalcemia e hipofosfatemia.

Las referidas alteraciones pueden aparecer desde las primeras 24 h de inicio del *shock* y después retornar a la normalidad entre 7 y 10 días en los pacientes supervivientes.

## Activación de los elementos celulares y mediadores biológicos

Darville y colaboradores han dividido las alteraciones y la participación de los mediadores en cuatro fases:

- Fase de inducción.
- Fase de síntesis y secreción de citoquinas.
- Fase de la cascada de las citoquinas.
- Mediadores secundarios y productos que causan daño tisular.

### Fase de inducción

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica puede ser determinado por mecanismos infecciosos o no, pero las manifestaciones de la respuesta sistémica son similares.

Las infecciones por gramnegativos, han servido de modelo para explicar las alteraciones que ocurren. La endotoxina (lipopolisacárido [LPS]) y el péptidoglicano son aparentemente los elementos que provocan la reacción sistémica.

La endotoxina es una molécula compleja compuesta por tres partes fundamentales: una cadena de polisacáridos (O), que es la parte antigénica, la cual está unida a la parte lipídica por una cadena intermedia. La parte más variable del lipopolisacárido es la cadena antigénica, que le aporta especificidad a la bacteria y determina anticuerpos específicos. El lípido A, sin embargo, es estable, existiendo sitios receptores específicos en el monocito (receptor CD-14) para su captación. Se han descubierto proteínas que facilitan e incrementan su captación (lipopolisacárido) y proteínas fabricadas por los leucocitos, que de forma contraria interfieren en su captación. La cadena intermedia además de enlazar, hidroliza el lípido A y facilita su acción.

La entrada al monocito del polisacárido provoca la formación del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

Los efectos de la endotoxina en órganos y sistemas son:

- Miocardio: alteración de la función ventricular sistólica, disminución de calcio intracelular e isquemia miocárdica.
- Pulmón: resistencia vascular aumentada, lesión de células endoteliales con salida de proteínas al intersticio alveolar.
- Riñón: insuficiencia renal por alteración del flujo intrarrenal o efecto directo por la activación de la cascada humoral activada. Reducción de la filtración glomerular.
- Cerebro: incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Reducción del flujo sanguíneo cerebral, leucomalacia periventricular, cambios en la sustancia blanca, infartos difusos.
- Gastrointestinal: aumento de la permeabilidad del intestino y en la depuración hepática por probable disminución del flujo mesentérico.

### Fase de síntesis y secreción de citoquinas

Existe una regulación general para la síntesis proteica por las células: transcripción del ARN mensajero por el ADN, proceso del ARN mensajero, translación del ARN dentro de la proteína, proceso de postranslación y secreción de la proteína. En general las citoquinas no se almacenan

como moléculas preformadas y su síntesis ocurre por la transcripción de un nuevo gen, bajo el influjo y estimulación del polisacárido, existiendo un mecanismo normal que puede incrementarse como respuesta a la inflamación aguda.

## Fase de la cascada de las citoquinas

Las citoquinas permanecen inactivas por muchos tipos de células; determinan efectos locales y sistémicos, y son especialmente pleiotrópicas en su acción fundamental.

El factor de necrosis tumoral además de ser un mediador fundamental en el *shock* séptico, es una citoquina multifuncional. Se ha demostrado que la severidad de sus efectos depende, en forma proporcional, de la magnitud y el tiempo de producción. Como su homóloga la linfotóxina (interferón), se fija a sus receptores específicos, provoca efectos sobre la función celular y tiene gran impacto sobre la homeostasis.

Los efectos biológicos del factor de necrosis tumoral alfa son:

- Sistema nervioso central: fiebre, liberación del factor liberador de corticotropina por el hipotálamo, anorexia, inflamación meníngea.
- Cardiovascular: *shock*, depresión miocárdica, síntesis de óxido nítrico.
- Pulmonar: insuficiencia respiratoria aguda, edema.
- Gastrointestinal: necrosis, síntesis de FAP, producción hepática de reactantes de la fase aguda, diarreas.
- Renal: oliguria, necrosis tubular.
- Hematopoyético: supresión eritropoyética, aumento de la destrucción eritrocítica, CID, neutrofilia o neutropenia.
- Endocrino: síndrome del enfermo eutiroideo, acidosis láctica, aminoacidemia.

Cifras bajas de factor de necrosis tumoral parecen tener un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis, que incluye el ritmo circadiano del organismo, del apetito, del sueño y de la temperatura.

Varias células del sistema reticuloendotelial (SRE) la producen (monocitos, macrófagos, células de Kupfer, macrófagos pulmonares). Tiene una vida corta de 14 a 18 min, es degradada en varios órganos (pulmones, hígado, tracto gastrointestinal, riñones).

Su acción puede ser directa o mediante otros mediadores; incrementa la formación de neutrófilos por la médula roja e inicia la emigración y adhesión de estos; promueve su paso transendotelial y la activación (degranulación) y formación de superóxido.

Promueve la diferenciación de monocitos y macrófagos e induce la activación de estos, estimula la formación de proteínas de la fase aguda y activa los sistemas de complemento y de la coagulación; incrementa la actividad precoagulante del endotelio y puede inhibir la trombomodulina; estimula la producción de interleuquina-1, pero a su vez estimula la reducción de otras citoquinas que pueden sensibilizar los tejidos a la acción del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

*Interleuquinas 1-2.* Aparecen por acción del factor de necrosis tumoral; se producen por miocitos y macrófagos e inducen la producción de “células asesinas” por los macrófagos y la proliferación de las células T. Tienen corta vida plasmática. Estimulan indirectamente al complejo granulocito-macrófago (GM-CSF), la fase reactiva aguda hepática y la síntesis de proteínas. Incrementan la marginación y activación de los neutrófilos y poseen efecto procoagulante.

*Interleuquina-6.* Actúa de forma sinérgica con la interleuquina-1 e interactúa con el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , promueve la estimulación y acumulación de leucocitos.

*Interleuquinas 4-8.* Actúan sinérgicamente estimulando la formación de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  e interleuquinas, pero inhiben la adhesión al endotelio. La interleuquina-4 aumenta la adhesión linfocitaria y regula el incremento de las células T.

*Interferón*  $\gamma$ . Promueve la formación de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  por acción de la endotoxina sobre el macrófago, incrementa la adhesión linfocitaria a las células endoteliales, aumenta la actividad fagocitaria y antagoniza con las acciones del complejo granulocito-macrófago.

Otras interleuquinas se producen de forma secundaria en los eventos antigénicos, estas son:

- El antagonista de los receptores de interleuquina (IL-1 Ra).
- Los factores estimulantes de colonias son otro grupo de citoquinas.

Están disminuidos durante la sepsis, estimulan la producción de prostaglandina E y disminuyen el fenómeno de translocación bacteriana.

Dentro de sus funciones se encuentran la estimulación de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), la proliferación de monocitos y macrófagos (M-CSF) y la proliferación de leucocitos (G-CSF), que pueden producir leucocitosis, leucopenia y/o liberación de células inmaduras.

Las citoquinas antiinflamatorias (IL-4, IL-3) contraactúan y regulan la acción del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y de la IL-1. La interleuquina-10, parece ser especialmente importante; actúa como un potente desactivador de los macrófagos y disminuye la secreción de factor de necrosis tumoral, IL-1 e IL-6. Las acciones en conjunto de factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleuquinas e interferón  $\gamma$  inducen la secreción de óxido nítrico, que es un potente vasodilatador.

## Mediadores secundarios y productos que causan daño tisular

*Endotelio*. El endotelio regula la microcirculación; es esencial en la autorregulación de la microvasculatura a los cambios del flujo sanguíneo por medio de la formación de factores vasoactivos.

Regula la coagulación intravascular por la vía de supresión de proteínas procoagulantes, la fibrinólisis y la producción de elementos tromborreguladores.

Produce pequeñas cantidades de sulfato de proteoglicán heparina, el cual aumenta la producción de antitrombina III y factor tisular, que es un inhibidor del factor Xa. Inhibe las proteínas procoagulantes como la proteína C y la trombomodulina, incrementando la fibrinólisis, sintetiza activadores del plasminógeno (uroquinasa y tPA).

Produce factor estimulante plaquetario y por la vía del ácido araquidónico, tromboxanos, leucotrienos y prostaglandinas. Por su metabolismo junto con los leucocitos forma óxido nítrico y libera radicales libres de oxígeno.

*Factor de estimulación plaquetaria*. Se libera a partir de la estimulación de la fosfolipasa A de las membranas celulares, mediante la acción de la endotoxina sobre los leucocitos, macrófagos y plaquetas.

Es un potente mediador antiinflamatorio que incrementa la adhesión celular y su activación por efecto directo o a través de los radicales libres de oxígeno y la activación del ácido araquidónico.

Sus diversas funciones se relacionan con el aumento de la permeabilidad capilar, trombocitopenia, hipertensión pulmonar y broncoconstricción, además de la producción de sinergismo, con la respuesta local del fenómeno de inflamación al activar los macrófagos y polimorfonucleares. Puede provocar hipoperfusión intestinal y necrosis.

*Ácido araquidónico*. Forma parte de las membranas celulares fosfolípicas y se libera por la acción de la fosfolipasa  $A_2$ .

Se ha demostrado que las células de Kupfer responden a las endotoxinas con incremento de metabolitos del ácido araquidónico y, específicamente, de la prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ). La vía de la ciclooxigenasa emprende la liberación de prostaglandinas, de las cuales la prostaglandina  $PGI_2$  y los tromboxanos  $A_2$  y  $B_2$  son los más importantes.

Las prostaglandinas y los tromboxanos tienen efectos biológicos opuestos. Las primeras impiden la agregación plaquetaria, son vasodilatadoras e inhiben la adherencia de los polimor-

fonucleares. Los tromboxanos son unos de los metabolitos más potentes del ácido araquidónico, agregan las plaquetas y tienen efecto vasoconstrictor, con aumento de la permeabilidad capilar, efecto que también lo poseen las prostaglandinas, pero estas producen vasodilatación sistémica.

Niveles elevados en la circulación de tromboxano B<sub>2</sub> y prostaglandinas están relacionados con la vasoconstricción pulmonar e hipertensión arterial.

La vía de la ciclooxigenasa determina la liberación de leucotrienos y lipoxinas, que son vasoconstrictores y ocasionan afección de la perfusión pulmonar y mesentérica, activación de los granulocitos y liberación de otros mediadores que pueden potenciar el daño sistémico.

*Radicales libres de oxígeno.* Cuando los tejidos son dañados por isquemia o anoxia, lo que ocurre con frecuencia en la sepsis, la capacidad para controlar el metabolismo del oxígeno se compromete. Debido a la reoxigenación y la reperfusión sucede el incremento y perpetuación del daño celular y tisular, lo que determina un incremento del número y adhesión de los neutrófilos, que aumentan la producción de aniones. La reactivación de la oxigenación activa la peroxidasa lipídica que causa destrucción del ADN y desorganización molecular indiscriminada. Los radicales de oxígeno también se activan y se incrementan con la alteración de la vía xantina-oxidasa.

*Óxido nítrico.* Desempeña un papel crucial en los procesos inflamatorios agudos y crónicos, en el SIRS y en la sepsis. El óxido nítrico es sintetizado por la conversión de la arginina en citrulina. Existen dos enzimas: la constitutiva y la inducible, llamadas óxido nítrico sintetasa constitutiva (ONS<sub>c</sub>) y óxido nítrico sintetasa inducible (ONS<sub>i</sub>), respectivamente.

En 1980 Furchgott y lawasaky demostraron el fenómeno de relajación vascular dependiente; siete años más tarde fue identificado como óxido nítrico, el cual es un activador de la guanilato ciclasa soluble, la cual determina un incremento del guanilil monofosfato cíclico (GMPC), responsable de la vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria y modulación de la neurotransmisión.

Debido a la estimulación por endotoxinas y citosinas se produce el óxido nítrico, el cual actúa sobre un grupo de células, que incluye las endoteliales, células de la boca, macrófagos y neutrófilos. El resultado es el efecto relajador en contraposición a la vasoconstricción por la estimulación adrenérgica.

*Función de los polimorfonucleares y otras células.* Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa a la invasión de sustancias extrañas en los tejidos. La interacción del endotelio se produce a través de los receptores de membrana, que determinan su adherencia y migración; estos son las moléculas de adhesión interleucocitaria (MAIL-1) y la molécula de adhesión del leucocito al endotelio (MAEL-1).

Se ha demostrado que la hipotermia incrementa la adhesión leucocitaria a las células endoteliales.

Existe además la liberación del factor de activación de los neutrófilos (FAN), que es inducido por los macrófagos y los monocitos por el polisacárido de los gérmenes gramnegativos y el factor de necrosis tumoral; este requisito es necesario para la formación de mediadores que dañan los tejidos.

La activación de los polimorfonucleares tiene un efecto potencialmente tóxico relacionado con la liberación de proteinasas, radicales libre de oxígeno y eicosanoides.

*Proteínas plasmáticas activadas durante la sepsis.* En la respuesta inflamatoria participan al menos cuatro sistemas de proteínas plasmáticas: de la coagulación, de contacto, de complemento y fibrinolítico.

*Sistema de la coagulación.* Las anomalías de la coagulación en el SIRS y la sepsis resultan de la activación de la vía extrínseca o intrínseca por la endotoxina FNT $\alpha$  o las interleucinas 1-6. La secuencia precisa de los eventos no ha sido bien dilucidada, sin embargo, la activación inicial de la coagulación parece ser por la vía extrínseca. Estudios in vitro han demostrado que el factor XII puede ser activado por las endotoxinas.

La evidencia del papel de la vía extrínseca es la siguiente: la administración de endotoxinas a humanos determina la producción de FNT $\alpha$ , formación de factor X y trombina; la activación de la vía intrínseca no se ha encontrado.

El FNT $\alpha$  induce la producción de factor tisular y bloquea la vía extrínseca con anticuerpos monoclonales, la infusión de endotoxinas bloquea la conversión de fibrinógeno en fibrina, la vía intrínseca desempeña su papel en la sepsis, posiblemente por la generación de bradiquinina. La trombosis en la microcoagulación es una forma de localizar la respuesta inflamatoria.

Sistema de contacto. Es también activado por el factor Hageman, convierte la precalicreína en calicreína, que a su vez modifica el kininógeno en bradiquinina (vasodilatador activo), aumenta la permeabilidad capilar, determina la vasoconstricción pulmonar y coronaria, así como activa la fosfolipasa A.

Sistema de complemento. Es de los más efectivos en la respuesta inflamatoria. Se activa por la vía clásica (antígeno-anticuerpo) y la alterna (endotoxina).

Se activa durante la sepsis donde se produce C3a y C5a, que son importantes opsoninas. Estimulan la migración, adherencia, agregación y degranulación de los neutrófilos, la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad capilar y la disminución de la resistencia vascular periférica. La opsonina C5a está elevada en pacientes en *shock* y produce liberación de leucotrienos y prostaglandinas. Los monocitos activados por C5a generan IL-1b.

Sistema fibrinolítico. Se inicia por la estimulación del factor XI, que convierte el plasminógeno en plasmina y activa la vía intrínseca de la coagulación.

Un estimulador del plasminógeno se produce en el *shock* por el endotelio capilar y/o los macrófagos, y puede explicar la coagulación intravascular diseminada.

Los niveles de antitrombina III se reportan de forma inversa a la endotoxina, que estimula la liberación de factores activadores del plasminógeno hístico, el cual incrementa la fibrinólisis y la presencia del factor inhibidor del plasminógeno que sirve para la regulación del proceso durante la sepsis.

Recientemente se ha planteado la aparición de proteínas fibrinolíticas y sus inhibidores de productos de la degradación de la fibrina, además se plantea que el sistema fibrinolítico activado es independiente de la activación de la coagulación.

## Otras sustancias mediadoras liberadas durante el *shock* séptico

El péptido vasoactivo intestinal se relaciona con la neurotransmisión y tiene un efecto vasodilatador potente. La fibronectina se encuentra disminuida en los procesos sépticos; es una opsonina importante para el aclaramiento sistémico de los colágenos denaturalizados. Las  $\beta$ -endorfinas son liberadas por la hipófisis como respuesta a la endotoxina; puede provocar vasodilatación, hipotensión y depresión del sistema nervioso central. La histamina y proteasas liberadas en la fase aguda son producidas por el hígado.

## Otros conceptos dentro del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

La teoría que había prevalecido era que la sepsis representaba una respuesta inflamatoria descontrolada. La identificación de los mediadores proinflamatorios (SIRS) que parecían provocar la sepsis se identificaron y sus efectos fueron mapeados. Entre los primeros mediadores endógenos identificados estaban el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y la interleuquina-1. La lista se extendió, se incluyen muchas otras citoquinas, como los productos de degranulación del neutrófilo, las plaquetas y el factor de activación plaquetaria, otros factores de la coagulación, fragmentos del complemento y derivados del ácido araquidónico.

Con el estudio de estos mediadores se entendió cómo se reclutaban las células circulantes, macrófagos, neutrófilos y plaquetas hacia el sitio de la lesión y cómo esas células circulantes podían comunicarse con el endotelio, secundario a una reacción inflamatoria que era capaz de amplificarse de manera indefinida por infección, hemorragia o trauma, el resultado final era un estado séptico aplastante que a menudo ocasionó *shock* severo, fallo múltiple de órgano y muerte.

El fracaso de los agentes antiinflamatorios que bloquean la cascada inflamatoria como los corticosteroides, anticuerpos antiendotoxinas, antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), de interleuquina-1, receptor de antagonistas y otros agentes, llevó a los investigadores a cuestionar si en realidad la muerte en los pacientes con sepsis era solo el resultado de una inflamación descontrolada.

La evidencia fue aumentando, además de la respuesta al evento incitante original (respuesta inflamatoria), el organismo también elabora una respuesta antiinflamatoria; esta contraria y compensatoria respuesta había sido ampliamente ignorada.

Los agentes que se han identificado como participantes en esta respuesta antiinflamatoria incluyen a las interleuquinas (4, 10, 11, y 13), el factor de crecimiento beta, los factores estimulantes de colonia, los receptores solubles del factor de necrosis tumoral y los antagonistas del receptor de IL-1. Se ha demostrado que algunos de estos mediadores, sobre todo algunas de las interleuquinas, poseen profunda acción sobre la función del monocito, incluyendo la actividad antigénica que presenta; ellos también inhiben la actividad del linfocito T y B, incluso la proliferación del linfocito T antígeno-específica.

El resultado es la supresión inmune que en ocasiones puede ser profunda. De gran interés es el hecho de que estos mediadores pueden hasta regular su propia síntesis, proporcionando un mecanismo a través del cual restauran la homeostasis.

Si la reacción antiinflamatoria compensatoria es suficientemente severa, se manifestará de forma clínica como anergia, con una susceptibilidad aumentada a la infección.

Estos resultados se han definido como el síndrome de la respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS).

La interacción entre los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios pueden verse como una batalla entre fuerzas opuestas que a menudo son desequilibrada (Véase fig. 131.1). Estos mediadores actúan de manera recíproca al inicio en el microambiente. Si los mediadores se equilibran y el resultado inicial se supera, la homeostasis se restaura; de lo contrario, pueden encontrarse los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios en la circulación sistémica. Si el equilibrio no se establece allí y la homeostasis no se restaura, sucede una reacción masiva proinflamatoria (SIRS) y/o una reacción antiinflamatoria (CARS), por lo cual estos pacientes pueden padecer otro síndrome, el síndrome de respuesta antagónica mixto (siglas en inglés, MARS).

Un rango de secuela clínica puede seguir entonces; esta secuela puede recordarse mediante el recurso nemotécnico CHAOS:

- C: el compromiso cardiovascular (normalmente manifestando como el *shock*; en esta escena, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica predomina).
- H: homeostasis (retorno a la salud: representa un equilibrio entre síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y síndrome de la respuesta antiinflamatoria compensatoria).
- A: apoptosis (muerte celular programada: de nuevo el SIRS predomina).
- O: disfunción orgánica (solo o múltiple: el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica predomina).
- S: supresión del sistema inmunológico (anergia y/o aumentó de la susceptibilidad a la infección: respuesta antiinflamatoria compensatoria predomina).

La terapéutica de los pacientes debe ser cuando:

- El SIRS predomina (la terapia antiinflamatoria puede ser útil).

- El CARS predomina (los agentes para estimular el sistema inmunológico como el factor estimulante de colonia del granulocito, el interferón-gamma, e IL-13 puede ser beneficioso).
- El equilibrio se ha logrado (si el paciente se encuentra mejor, dejarlo tranquilo).

Por tanto, se necesita la habilidad de reconocer las fases del SIRS y CARS para trazar la estrategia que se debe seguir.

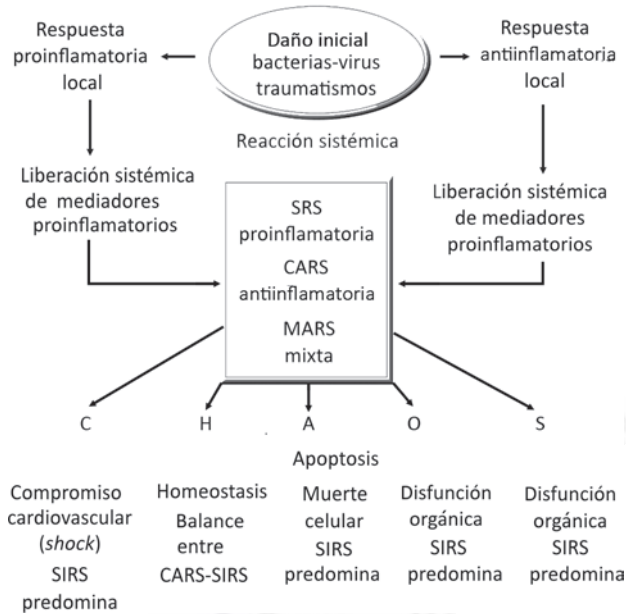


Fig. 131.1. Interacción entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios en el SIRS.

## Evaluación inicial y diagnóstico

El diagnóstico de SIRS debe ser considerado en un paciente que tenga el criterio establecido en la terminología.

Los antecedentes personales, la sintomatología y el examen clínico del paciente no han podido ser reemplazados por los exámenes complementarios que, si bien podrían apoyar el diagnóstico, sobre todo en los pacientes sépticos, su negatividad no lo descarta totalmente.

En pediatría se preconiza evaluar factores de riesgo, tanto biológicos (prematuridad que cobra importancia en el menor de 3 meses), desnutrición, enfermedades crónicas subyacentes, egreso hospitalario con menos de siete días, antibioticoterapia inespecífica o previa; como sociales (bajo nivel económico, social y cultural, mala calidad de la atención al niño, poca accesibilidad a la asistencia médica, etc.), lo que ayuda a tomar una conducta en relación con el ingreso: observación más estrecha e incluso, agresividad en la terapéutica.

No obstante, la mejoría de los resultados en el tratamiento de la sepsis, el éxito estará determinado fundamentalmente por la precocidad en el diagnóstico, lo que constituye el centro de la estrategia para su enfrentamiento.

Es imprescindible una consulta médica que aplique de forma consecuente estos criterios, ya que con el reconocimiento temprano del SIRS se pueden diagnosticar a tiempo situaciones que



ponen al individuo estresado en cualquier edad, y que incluyen a todos los niveles del Sistema de Salud.

La clave del éxito para la identificación temprana del SIRS radica en la búsqueda exhaustiva de estos signos. Pretender distinguir la sepsis a través de la identificación del paciente con “aspecto séptico” constituye un error conceptual que atenta directamente con su vida.

Los aspectos más problemáticos en el diagnóstico son:

- Interpretación errónea de los signos tardíos y precoces.
- Desconocimiento de los signos de alarma por parte de la población y el personal de salud.
- Deficiencia en la consulta médica inicial.

Ante cada niño con fiebre sin causa aparente es necesario explorarlo desde el punto de vista clínico y de forma exhaustiva, buscando signos de alarma; se debe saber:

- Coloración de la piel: cianosis, ictericia, palidez, coloración terrosa, *livedo reticularis*.
- Apetito: indiferencia, rechazo.
- Nivel de conciencia: pobre conocimiento de los familiares, mala conexión con su entorno, indiferencia a las maniobras de exploración que realiza el médico.
- Nivel de actividad: movimientos espontáneos involuntarios.
- Afectividad: irritabilidad (ocasional o mantenida).
- Estado ventilatorio: aleteo nasal, polipnea, tiraje, retracción esternal, quejido espiratorio.
- Estado hemodinámico: taquicardia, galope, ruidos cardiacos apagados, pulsos débiles (fundamentalmente los distales, pedios, poplíteos), llenado capilar lento, hipotensión.
- Estado digestivo: distensión abdominal, hepatoesplenomegalia.
- Estado renal: considerable disminución de la diuresis en volumen y frecuencia.

De acuerdo con la presencia de elementos de riesgo, los pacientes se clasifican en:

- Grupo I: sin riesgo previo conocido.
- Grupo II: con riesgo previo conocido (malnutrición, enfermedad crónica previa, cáncer, inmunodepresión, cardiopatía congénita o anomalía cromos).
- Grupo III: con elevada sospecha o evidencia de infección nosocomial.

Las principales deficiencias en la consulta ambulatoria inicial son:

- Mala calidad en la toma de las frecuencias cardíaca y respiratoria (se hace por simple inspección, sin cronometrar el tiempo establecido: 1 min).
- No evaluación del aspecto hemodinámico (no medición sistemática de la tensión arterial, no evaluar pulso pedio, temperatura distal, llenado capilar y ritmo diurético).
- Condicionamiento injustificado de los hallazgos al examen físico o complementario ante la presencia de fiebre.
- Realización de búsqueda activa de estos signos solo en casos seleccionados y no a todo paciente febril o hipotérmico.
- No realización de recuento leucocitario en pacientes que por sus antecedentes y cuadro clínico así lo requieran.

En los casos ingresados es necesario valorar:

- Realizar cultivos de diversos sitios cuando existen indicios de un proceso infeccioso. Se deben hacer dos tomas de hemocultivos de diferentes sitios, tomando las medidas normadas para su realización y en los medios adecuados, según la sospecha clínica de los gérmenes que causan la infección.

- En la práctica clínica es importante diferenciar entre contaminación o colonización e infección.
- La ultrasonografía, tomografía computarizada, estudios radiográficos y estudio del líquido cefalorraquídeo pueden ser necesarios para tratar de localizar los procesos infecciosos.
- Los estudios hemogasométricos y, sobre todo, la valoración del estado de oxigenación, incluso el ácido láctico y la  $PCO_2$ , pueden permitir mejor evaluación del estado del paciente.

## Tratamiento

### Manejo terapéutico del *shock* séptico

El Colegio Americano de Medicina Crítica (ACCM) publicó en julio del 2002 las Guías de Consenso para el manejo del soporte hemodinámico de pacientes pediátricos y neonatales en el *shock* séptico, que se actualizaron en el 2007, y han sido enriquecidas periódicamente con las Recomendaciones Pediátricas posteriores publicadas en las Guías Internacionales de la “Campaña sobrevivir a la sepsis” (Véase fig. 131.2).

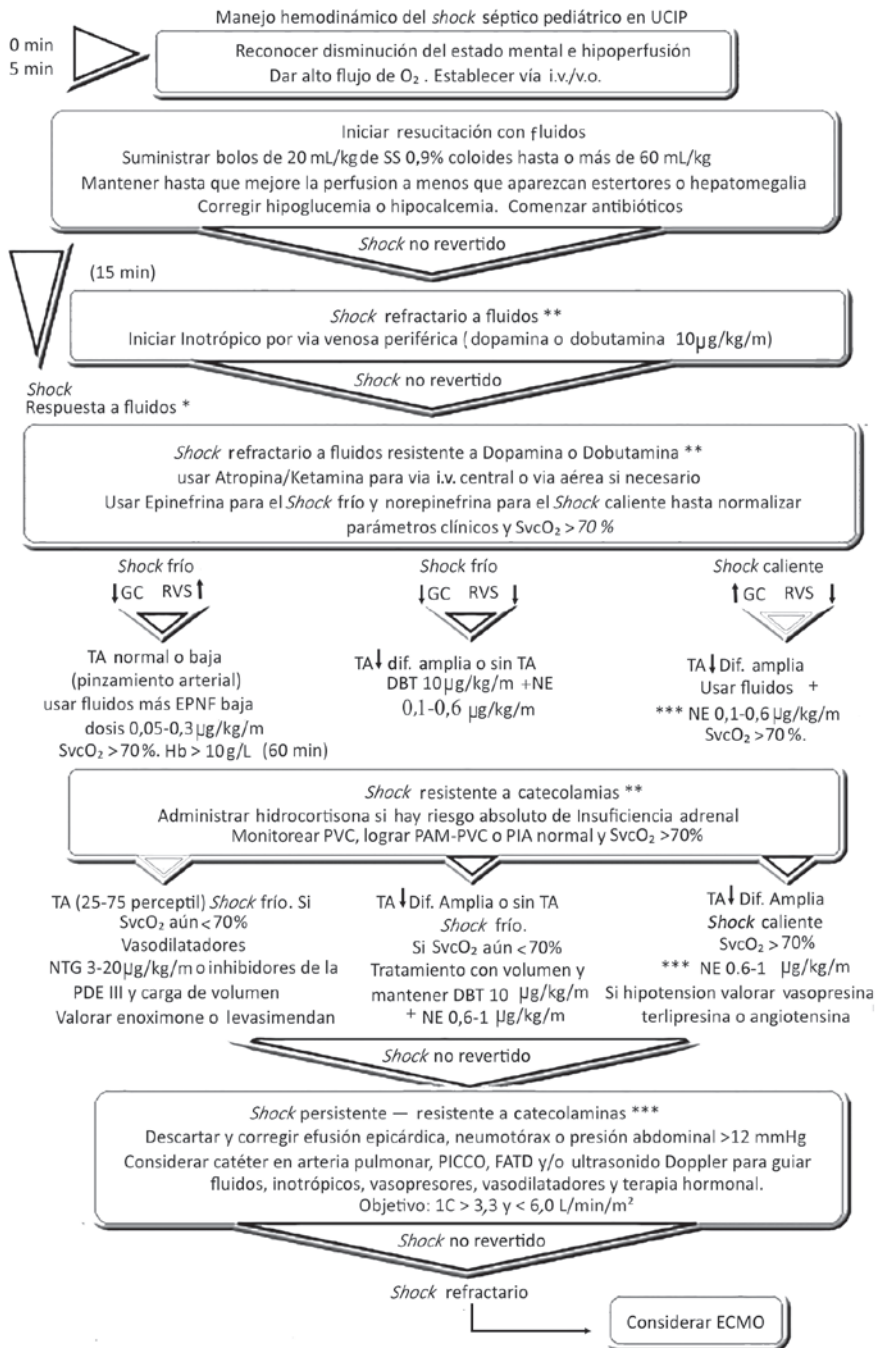
Para realizar adecuada atención terapéutica en el paciente pediátrico se trata de definir al inicio, desde el punto de vista clínico, el estado hemodinámico del *shock* en que se encuentra el paciente, del que se estudió en la fisiopatología, lo cual se realiza como sigue a continuación.

*Shock caliente, precoz e hiperdinámico.* Estado hemodinámico que clínicamente sugiere la existencia de alto gasto cardíaco y baja resistencia vascular sistémica, caracterizado al examen físico por alteraciones del estado mental, llenado capilar rápido “relampagueante,” extremidades calientes, pulsos periféricos saltones y tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica baja, con una diferencial amplia (p. ej., 80/30 mmHg).

*Shock frío, tardío o hipodinámico.* Estado hemodinámico que clínicamente sugiere la existencia de bajo gasto cardíaco y alta resistencia vascular sistémica, caracterizado al examen físico por baja perfusión tisular manifestada por alteraciones del estado mental, llenado capilar mayor que 2 s, pulsos periféricos débiles con relación a los centrales, extremidades frías y moteadas con tensión arterial normal o tensión arterial sistólica baja y diastólica normal, con pinzamiento arterial (p. ej., 80/60 mmHg). El estado que sugiere la existencia de bajo gasto cardíaco y baja resistencia vascular sistémica se caracteriza también por baja perfusión tisular, pero con un llenado que puede ser variable, pulsos periféricos débiles, extremidades frías y moteadas con tensión arterial sistólica y diastólica baja, en ocasiones con diferencial amplia, con esta última menor que 40 mmHg o tensión arterial imperceptible.

El objetivo fundamental de los procedimientos a realizar es garantizar rápida resucitación mediante:

- Resucitación precoz y agresiva con volumen.
- Optimización de la vía aérea y la respiración.
- Terapia cardiovascular con drogas vasopresoras y/o inotrópicos y vasodilatadores.
- Tratamiento de la insuficiencia adrenal.
- Tratamiento antibiótico.
- Otras medidas terapéuticas que intervienen en la evolución del paciente.
  - Control de la glucemia.
  - Uso de productos sanguíneos.
  - Profilaxis de trombosis venosa profunda.
  - Terapia de reemplazo renal.



\*Normalización de la presión arterial y perfusión tisular.

\*\*Llenado capilar lento, extremidades frías y moteadas e hipotensión.

\*\*\*Mantener dobutamina si existe disfunción miocárdica asociada.

Fig. 131.2. Algoritmo. Manejo terapéutico de shock séptico.

## Resucitación inicial con volumen

La piedra angular para el tratamiento hemodinámico del paciente en *shock* séptico es corregir la hipovolemia. Los efectos del déficit de fluidos en la macrocirculación se traducen en disminución de la contractilidad miocárdica, incremento de la compliance ventricular, disminución de la resistencia arteriolar sistémica y aumento de la capacitancia venosa. En la microcirculación sus efectos son aún más deletéreos, dada la afección de difusión del oxígeno de los capilares a los tejidos.

Por tanto, la corrección del déficit de volumen circulante es la medida de mayor importancia en la fase inicial del tratamiento. Las recomendaciones respecto al volumen que se debe administrar en la primera hora han variado desde hace unos años, en que se consideraba como aceptable un bolo de 20 mL/kg/h.

La meta que se pretende lograr con esta resucitación precoz y agresiva con fluidos es lograr adecuada circulación (presión y perfusión normal), y de esta forma evitar la disfunción orgánica posterior.

El tipo de líquido a utilizar continúa en discusión, aunque en los estudios randomizados realizados no se ha demostrado superioridad de unos sobre los otros.

En estudios realizados en los que se comparan varios tipos de fluidos en pacientes con síndrome de *shock* por dengue, se observó que los pacientes que utilizaron ringer lactato para la resucitación inicial con fluidos demoraron mayor tiempo en su recuperación del *shock*, se señala que la capacidad de las soluciones cristaloides para expandir el plasma depende de su contenido de sodio, la solución salina tiene un contenido de 154 mmol/L y el ringer lactato de 131 mmol/L, se explican de esta forma las diferencias en cuanto a la evolución de los pacientes que recibieron una u otra solución.

En general se recomienda iniciar con soluciones cristaloides (solución salina al 0,9 % o ringer lactato) y luego utilizar soluciones coloidales (gelatina o albúmina al 5 %). Los almidones no deben utilizarse por el riesgo de insuficiencia renal.

Esta terapéutica como se señala, debe ser agresiva y precoz, de comienzo tan rápido en cuanto el síndrome sea reconocido.

Se tratará de canalizar dos venas periféricas con trocares adecuados para la edad del niño, que garanticen un buen flujo. En los menores de 6 años, si es imposible la canalización en 5 min, se debe proceder a la vía intraósea. Si no se garantiza el flujo requerido mediante el goteo normal, este se administraría con jeringuilla. El catéter venoso central usualmente es necesario para la administración de drogas vasoactivas y debe colocarse después de acceder a una vía periférica o intraósea para no demorar la administración de líquidos.

La resucitación con volumen se realizará con bolos de 20 hasta 60 mL/kg de cristaloides o coloides que deben pasarse entre los primeros 15 y 30 min. Los bolos iniciales en niños con más de 25 kg de peso no deben pasar de 500 mL, hasta tres bolos si son necesarios. Casi siempre se requieren de 40 a 60 mL/kg para garantizar la resucitación, pero algunos niños han necesitado hasta 200 mL/kg en la primera hora.

Debe vigilarse estrechamente la aparición de:

- Ritmo de galope.
- Estertores crepitantes.
- Aumento de tamaño del hígado.

La hepatomegalia puede ocurrir en niños que han recibido una sobrecarga de fluidos, siendo un signo útil, que evidencia adecuada resucitación con los mismos.

Este régimen terapéutico no ha ido acompañado de aumento de la presentación de síndrome de distrés respiratorio agudo o edema cerebral.

En el niño se evalúa el *shock* como respuesta a fluidos, si al final de la fluidoterapia clínicamente la perfusión tisular es adecuada, dada por un llenado capilar menor que 2 s, extremidades calientes, no diferencia entre pulsos centrales y periféricos, frecuencia cardiaca normal para la edad, restauración de la presión arterial y diuresis superior a 1 mL/kg/h.

Junto con el inicio de la fluidoterapia debe medirse calcio y glucosa para tratar la hipocalcemia e hipoglucemia si existen, sobre todo esta última por las consecuencias devastadoras que sufre el sistema nervioso central.

## Optimización de la vía aérea y la respiración

La vía aérea y la ventilación deben ser monitorizada de forma rigurosa. La compliance pulmonar y el trabajo respiratorio pueden cambiar rápido. Los pacientes típicamente manifiestan hipoxemia y acidosis metabólica, y presentan alto riesgo para desarrollar acidosis respiratoria.

Deben cumplirse los requisitos siguientes:

- Indicar la ventilación según el cuadro clínico (incremento del trabajo respiratorio, hipoventilación, estado mental alterado e inestabilidad hemodinámica) no solo por gasometría.
- Vigilar la aparición y tratar de manera precoz el síndrome de distrés respiratorio agudo.
- Ventilar según la estrategia de la ventilación protectora.
- Emplear sedación y analgesia como norma de cuidados para el niño con ventilación mecánica.
- Los recién nacidos y niños requieren con frecuencia ventilación mecánica, en más del 80 % de los casos.

## Terapia cardiovascular con fármacos vasopresores y/o inotrópicos y vasodilatadores

Ceneviva y colaboradores encontraron que, a diferencia de los adultos, con predominio de *shock* con alto gasto cardiaco/resistencia vascular sistémica disminuida, los niños con *shock* pueden tener variedad de estados hemodinámicos:

- Bajo gasto cardiaco/alta resistencia vascular sistémica (60 %): *shock* frío.
- Bajo gasto cardiaco/baja resistencia vascular sistémica (20 %): *shock* frío.
- Alto gasto cardiaco/baja resistencia vascular sistémica (20 %): *shock* caliente.

Estos estados pueden cambiar con el tiempo. También a diferencia de los adultos:

- La muerte por *shock* está más asociada a fallo cardiaco progresivo y no a fallo vascular.
- Los recién nacidos, lactantes y niños son frecuentemente insensibles a la dopamina o dobutamina y responden mejor a la epinefrina (*shock* frío) o norepinefrina (*shock* caliente).
- Los adultos pueden duplicar la frecuencia cardiaca y mejorar el gasto cardiaco, pero los recién nacidos no pueden; la taquicardia en estos depende del incremento del tono vascular para mantener la presión sanguínea.

*Manejo de los fármacos.* Estos solo deben ser usados en pacientes con adecuada carga de volumen, con *shock* refractario a fluidos.

Una vez definido el *shock* como resistente a fluidos, debe iniciarse la terapéutica con drogas, como dobutamina o dopamina (esta última propuesta como droga de primera línea por la ACCM). Los partidarios del uso de dobutamina se basan en que es una droga con efecto  $\beta_1$  y  $\beta_2$  (inotrópica con ligera acción vasodilatadora), que posee algunas ventajas como su uso por vena periférica y no requiere de la consecución de un acceso venoso central, permite comenzar su administración más temprano una vez concluida la resucitación inicial con fluidos. La dosis a utilizar en ambas es 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  y debe mantenerse entre 15 y 20 min, si al cumplirse este tiempo no hay mejoría de los parámetros hemodinámicos (disociación térmica, llenado capilar lento y pulsos

periféricos débiles en relación con los centrales en el *shock* frío, y llenado capilar rápido “relampagueante”, pulsos saltones y tensión arterial con diferencial amplia en el *shock* caliente), debe definirse como un *shock* refractario a fluidos/resistente a dopamina o dobutamina, por lo que se debe administrar rápidamente epinefrina si el *shock* es frío o norepinefrina si el *shock* es caliente.

En el *shock* frío con bajo gasto cardiaco/alta resistencia vascular sistémica, la epinefrina se inicia con 0,05 µg/kg/min en el paciente con tensión arterial normal, y a 0,1 µg/kg/min si hay hipotensión con pinzamiento arterial (80/60, 70/50) y evaluar sus resultados en minutos (de 10 a 15 min), si no hay respuesta positiva incrementarla de 0,1 en 0,1 µg/kg/min en minutos, hasta que se logre mejoría de los signos de perfusión tisular y la tensión arterial alrededor de 50 percentil para su edad; casi siempre estos resultados se obtienen con dosis inferiores a 0,3 µg/kg/min. En la epinefrina el predominio vasodilatador es hasta 0,3 µg/kg/min, con predominio de su efecto inotrópico y vasopresor a partir de esta cifra, excepto en el riñón que en cualquier dosis provoca vasoconstricción. Es el activador  $\alpha_1$  más potente.

Si existe disfunción miocárdica junto con la disfunción cardiovascular, puede mantenerse la dobutamina asociada a la epinefrina.

En el *shock* frío con bajo gasto cardiaco/baja resistencia vascular sistémica (hipotensión con diferencial amplia o sin tensión arterial) se debe mantener la dobutamina a 10 µg/kg/min y asociarle norepinefrina al inicio con dosis de 0,1 µg/kg/min, evaluar sus resultados cada 10 o 15 min e ir incrementando de 0,1 en 0,1 µg/kg/min hasta obtener mejoría, que raramente se obtiene por debajo de 0,3 µg/kg/min. Este tipo de *shock* es el de peor pronóstico.

En el *shock* caliente con alto gasto cardiaco y baja resistencia vascular sistémica debe iniciarse la norepinefrina con 0,1 µg/kg/min y evaluar sus resultados en minutos (de 10 a 15 min), si no hay respuesta positiva se va incrementando de 0,1 en 0,1 µg/kg/min en minutos hasta lograr una tensión arterial alrededor de 50 percentil para su edad, con acortamiento de la diferencial y disminución o desaparición del pulso saltón, casi siempre con los resultados esperados con cifras inferiores a 0,4 µg/kg/min.

Si con esta terapéutica no existe una respuesta hemodinámica favorable, con persistencia de los trastornos hemodinámicos y acorde con el tipo de *shock* que manifieste el paciente, está presente un *shock* resistente a catecolaminas.

Ante este tipo de *shock* se debe sospechar la existencia de insuficiencia adrenal, por tanto, se procede con la administración de las drogas como se indica a continuación.

En el *shock* frío con bajo gasto cardiaco y alta resistencia vascular sistémica, en que se ha logrado estabilizar la tensión arterial del paciente con una dosis de epinefrina inferior a 0,3-0,4 µg/kg/min, aunque persiste el cuadro clínico de alta resistencia vascular sistémica debido a la presencia de cianosis a pesar de adecuada ventilación y oxigenación, disociación térmica y llenado capilar lento, con una  $SvcO_2$  menor que el 70 %, debe mantenerse carga de volumen (balance hídrico parcial positivo mayor o igual que 40 mL/kg) y asociar vasodilatadores al tratamiento.

En todos los casos en que sea factible, debe medirse la presión venosa central para evaluar la precarga, manteniendo esta entre 5 y 8 mmHg en no los ventilados y entre 8 y 12 mmHg en los ventilados. En los pacientes en que no sea posible medir presión venosa central es imprescindible llevar un balance hidromineral estricto de los ingresos y egresos horarios, y evaluar el estado de la vena cava inferior por ecocardiografía si es posible, además, es una herramienta no invasiva muy útil para evaluar la presencia de disfunción miocárdica y/o efusión pericárdica.

El empleo de los vasodilatadores en el *shock* séptico va dirigido a mejorar el gasto cardiaco mediante la disminución de la poscarga, lo cual mejora el flujo sanguíneo a los tejidos, sin embargo, debe monitorizarse de manera continua la precarga ventricular, ya que puede disminuir bruscamente, y si no se corrige puede tener efectos deletéreos sobre la perfusión tisular.

De los vasodilatadores la nitroglicerina, por su acción vasodilatadora y de protección miocárdica que mejora la perfusión coronaria, es uno de los que muestra mejores resultados; la dosis de 0,5 a 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  es solo vasodilatadora venosa, por lo que debe comenzarse siempre con una dosis entre 3 y 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  e ir incrementándola hasta obtener el efecto deseado, se puede llegar hasta 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . También se usa el nitropusiató de sodio en dosis de 0,3 a 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  o los inhibidores de la fosfodiesterasa III como la amrinona en bolo inicial de 0,75 mg/kg que se repite a los 30 min, seguido de una infusión después del bolo inicial de 5 a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  o el levosimendan.

En el *shock* frío con bajo gasto cardiaco y baja resistencia vascular sistémica sin mejoría hemodinámica, se debe mantener la carga de volumen con la asociación de dobutamina más norepinefrina, se incrementa la dosis de esta hasta 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

En el *shock* caliente con alto gasto cardiaco y baja resistencia vascular sistémica con hipotensión y los trastornos hemodinámicos propios de este, con una  $\text{SvcO}_2$  menor que el 70 %, debe continuarse con la carga de volumen y la administración de norepinefrina, pudiéndose llegar hasta 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Si se mantiene la hipotensión, valorar el uso de vasopresina, terlipresina o angiotensina. En estos pacientes puede mantenerse la terapéutica asociada de dobutamina más norepinefrina dado el pobre efecto  $\beta_1$  de esta última y la frecuencia de la disfunción miocárdica.

Si el *shock* persiste, se considera como *shock* persistente-resistente a catecolaminas, se debe descartar y corregir si existe efusión pericárdica, neumotórax o presión intrabdominal mayor que 12 mmHg. Se debe considerar la colocación de un catéter en la arteria pulmonar, usar PICCO plus, medición del gasto cardiaco por termodilución de la arteria femoral y/o ultrasonido Doppler para guiar los fluidos (inotrópicos, vasopresores, vasodilatadores) y la terapia hormonal. Mantener como objetivo un IC mayor que 3,3 y menor que 6,0 L/min/m<sup>2</sup>. Si el *shock* no se logra revertir puede considerarse como un *shock* refractario y considerar el uso de la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).

Después de la fluidoterapia inicial, la solución de mantenimiento a utilizar en los menores de 6 años es solución salina al 0,45 % en dextrosa al 5 % (dextrosa al 5 % más 10 mL de cloruro de sodio hipertónico al 20 % o ½ dextrosa al 10 % más ½ solución salina al 0,9 %) y en los mayores de 6 años glucofisiológico, o sea dextrosa al 5 % con 20 mL de cloruro de sodio hipertónico al 20 %, a 100 mL/kg o 2 000 mL/m<sup>2</sup>/24 h.

## Insuficiencia adrenal

La falta de respuesta a la epinefrina o norepinefrina puede ser causada por insuficiencia adrenal. Existen pacientes con riesgo de esta condición, como son:

- Niños con meningococemia o púrpura fulminante.
- Niños que han recibido tratamiento esteroideo anterior por enfermedad crónica.
- Niños con anomalías pituitarias o adrenales.

Los niños que tengan factores evidentes de riesgo de insuficiencia adrenal deben ser tratados con hidrocortisona en dosis de 1 a 2 mg/kg/día (dosis de estrés) hasta 50 mg/kg/día. La insuficiencia adrenal en la sepsis severa en los niños está asociada a mal pronóstico.

## Tratamiento antibiótico

El tratamiento antibiótico del *shock* séptico en el niño es necesario para la erradicación de la infección, pero nunca deben anteponerse a la resucitación de volumen y cardiovascular.

Se recomienda que los antibióticos deben ser administrados dentro de la primera hora de la identificación del *shock* séptico, después de haber obtenido los cultivos apropiados.

Al inicio casi siempre requiere un enfoque empírico hasta que los resultados bacteriológicos y de sensibilidad bacteriana confirmen la utilidad del régimen establecido; para ello se tienen en cuenta los diferentes grupos de edad, dada la frecuencia de infecciones bacterianas en cada uno de ellos.

Si existiese un foco de infección que responde al tratamiento quirúrgico mediante drenaje u otra terapia quirúrgica, esta no debe ser diferida, ya que la supresión del foco de sepsis mejorará la evolución del cuadro clínico establecido.

## Otras medidas terapéuticas que intervienen en la evolución del paciente

**Control de la glucemia.** Es un aspecto importante en el niño con *shock* séptico. Debe evitarse al inicio la hipoglucemia y si existe, corregirla con la administración de glucosa al 10 % en dosis de 8 mg/kg/min en el recién nacido, 5 mg/kg/min en niños mayores y 2 mg/kg/min en adolescentes.

La hiperglucemia constituye un proceso patológico dinámico de gran complejidad y origen multifactorial, que representa un riesgo adicional de muerte en el paciente séptico; exacerba la acidosis intracelular, provoca deterioro de la función pulmonar, retarda el vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal, favorece la producción de edema cerebral por disfunción de la barrera hematoencefálica, aumenta la producción de óxido nítrico y se asocia directamente con el síndrome de disfunción multiorgánica.

Entre los mecanismos invocados en la producción de estas alteraciones están la disminución de la oxidación de la glucosa, la reducción de la capacidad de depósito de glucosa en el hígado en forma de glucógeno, el incremento de la producción hepática por gluconeogénesis y gluco-genólisis, el aumento de las hormonas contrarreguladoras fundamentalmente catecolaminas y glucagón, la acción directa sobre las células beta que disminuyen la liberación de insulina e inhibición de un grupo de proteínas que son sustratos para los receptores de insulina.

Según Van Den Berghe y colaboradores, las cifras de glucemia deben mantenerse entre 4,4 y 6,1 mmol/L (80-110 mg/dL).

No existen estudios en pacientes pediátricos que analiza el efecto del control estricto de la glucemia mediante el uso de insulina. En adultos la recomendación actual es mantener la glucosa sérica por debajo de 180 mg/dL. La terapia insulínica evita largos periodos de hiperglucemia en niños igualmente sensibles, pero la meta óptima de glucosa no es conocida.

En la actualidad se aceptan cifras entre 6,6 y 8,3 mmol/L (120-150 mg/dL) para correr menos el riesgo de la hipoglucemia. La terapia continua con insulina solo debe hacerse con su monitorización frecuente.

Entre cifras de 6,6 y 8,3 mmol/L (120-150 mg/dL) repetir la glucemia cada 2 h mediante su corrección si se eleva por encima de esta cifra (150 mg/dL).

Para el tratamiento puede utilizarse la fórmula siguiente:

- Solución salina al 0,9 %: 98 mL.
- Insulina simple U 100: 10 U/kg.
- Albúmina humana al 20 %: 1,25 mL.

Se administra a razón de 1 mL/h que equivale a 0,1 U/kg/h con seguimiento horario de la glucemia, retirando la bomba cuando las cifras desciendan por debajo de 8,3 mmol/L (150 mg/dL).

**Uso de productos sanguíneos.** La cifra óptima de hemoglobina para un niño en estado crítico con sepsis severa y/o *shock* séptico no es conocida

Los pacientes con *shock* séptico que presentan  $SvcO_2$  menor que el 70 % deben ser transfundidos con glóbulos por debajo de 10 g/dL. Estudios recientes reportan resultados similares en niños en estado crítico estables, atendidos con un nivel de hemoglobina de 7 g/dL comparados con que presentan un nivel de hemoglobina de 9,5 g/dL.



*Profilaxis de la trombosis venosa profunda.* La mayoría de las trombosis venosas profunda en niños jóvenes están asociadas a la cateterización venosa central. Debe realizarse profilaxis de la trombosis venosa profunda en el adolescente con sepsis severa y/o *shock* séptico, mediante catéteres heparinizados, heparina sódica o de bajo peso molecular.

*Terapia con diuréticos o de reemplazo renal.* Se utilizan diuréticos para revertir la hipervolemia cuando el *shock* se ha resuelto. Si la terapia es insatisfactoria, utilizar la hemofiltración venovenosa continua (HVVC) u otra terapia de reemplazo renal (diálisis peritoneal) para prevenir la hipervolemia de peso corporal total superior al 10 %.

## Objetivos del tratamiento

- En la primera hora:
  - Mantener vías aéreas, oxigenación y ventilación.
  - Mantener circulación con perfusión normal.
  - Tensión arterial normal (25-75 percentil), aunque no es un objetivo confiable de resucitación.
  - Frecuencia cardíaca normal para su edad (Véase tabla 131.2).
- En las primeras 6 h:
  - Llenado capilar menos de 2 s.
  - Pulsos centrales y periféricos normales.
  - Extremidades calientes.
  - Ritmo diurético mayor que 1 mL/kg/h.
  - Estado mental normal.
  - Saturación de oxígeno en vena cava superior (ScvO<sub>2</sub>) mayor que el 70 %.
- Tensión arterial normal (25-75 percentil), aunque no es un objetivo confiable de resucitación.
- Frecuencia cardíaca y presión de perfusión normal para su edad (Véase tabla 131.2).

**Tabla 131.2.** Frecuencia cardíaca normal para su edad

Términos Recién nacido (años)	Frecuencia cardíaca (latidos/min)	PAM-PVC o PAM-PIA (cmH <sub>2</sub> O)
≤1	120-180	55
≤2	120-180	60
≤7	120-160	65
≤15	90-140	65

## Otras terapéuticas empleadas en la sepsis grave y el *shock* séptico

A pesar de la reserva antimicrobiana disponible y de la amplitud de espectro de los antibióticos de aparición más reciente, estos no han disminuido la mortalidad en el *shock* séptico durante los últimos años. Pese a su acción bactericida, no impiden las acciones deletéreas de las endotoxinas sobre los mediadores tisulares con todas sus repercusiones sistémicas. Además, hay que tener presente que cuando las bacterias gramnegativas se destruyen, liberan aún más endotoxinas.

Estos argumentos han motivado que los investigadores en los últimos años se hayan derivado hacia el descubrimiento de numerosos antimedadores en la cadena de activación de los diversos elementos celulares y humorales implicados en la patogenia del *shock* séptico.

A través de la inmunoterapia se han usado:

- Anticuerpos policlonales IgG frente al polisacárido (LPS). Ziegler, en 1982, con una cepa mutante de *E. coli* J-5, incapaz de sintetizar la capa polisacárida externa de la endotoxina, que es inmunogénica para el hombre, obtiene anticuerpos específicos contra la EC-15 y anticuerpos inespecíficos contra el lípido A de las endotoxinas y otras especies de bacterias gramnegativas, con lo que obtiene una disminución de la mortalidad del 22 %; estudios posteriores con el mismo antígeno han comunicado resultados contradictorios.
- Anticuerpos monoclonales. Presentan mayor especificidad sobre el lípido A del lipopolisacárido. Ziegler investigó de nuevo con el anticuerpo monoclonal IgM contra el EC-15, al que denominó HA-1A, y obtuvo una disminución de la mortalidad entre el 49 y el 30 %, pero un ensayo clínico multicéntrico encontró mayor mortalidad, verificado en su análisis final. Otro estudio en Francia y uno realizado recientemente, confirman los mismos resultados, por lo que se concluye que no existe disminución de la mortalidad en las infecciones por los gramnegativos.
- Anticuerpos monoclonales antifactor de necrosis tumoral alfa (antiTNF $\alpha$ ). A diferencia de los anteriores, podría utilizarse tanto en la sepsis por grampositivos como por gramnegativos. En la experiencia clínica, aunque ha sido bien tolerado, no ha mostrado disminución de la mortalidad.
- Otros anticuerpos. Anticuerpos monoclonales contra el IL-1, el interferón  $\gamma$  o el componente C5a del complemento se encuentran en fase de investigación.

## Alternativas terapéuticas

*Inhibidores de la ciclooxigenasa.* El lípido A mediante su acción sobre los polimorfonucleares, las plaquetas y el endotelio vascular activa al ácido araquidónico que por la vía de la ciclooxigenasa produce prostaglandinas y tromboxanos, y por la vía de la lipooxigenasa libera leucotrienos. En clínica se ha sugerido que los inhibidores de la ciclooxigenasa (ibuprofeno/indometacina) podrían ser útil para mitigar los efectos de las endotoxinas.

*Inhibidores de la síntesis del óxido nítrico.* Aunque se ha demostrado su capacidad para revertir la hipotensión refractaria a las catecolaminas, también se han manifestado efectos deletéreos como disminución del gasto cardiaco, vasoconstricción excesiva e isquemia intestinal, acciones trombogénicas que no aconsejan su empleo.

*Antirradicales libres de oxígeno.* Los radicales superóxidos son tóxicos en el endotelio vascular (fundamentalmente en los pulmones) y se están investigando inhibidores como la vitamina E, la N-acetil cisteína y el dimetilsulfóxido, entre otros.

*Pentoxifilina.* Es una metilxantina con potente actividad antiinflamatoria que inhibe la activación de los leucocitos por FNT e IL-1. Se ha demostrado en experimentación animal que reduce la lesión pulmonar causada por la inyección de endotoxina.

*Azul de metileno.* El bloqueo de la enzima diana (guanilatociclasa con azul de metileno) del óxido nítrico es capaz de revertir los efectos hemodinámicos de este, sin consecuencias secundarias importantes. Incrementa la función cardiaca, por lo que se observa un aumento de la presión media arterial sin incremento de la presión capilar pulmonar, ni gasto cardiaco. Este efecto hemodinámico favorable no se acompaña de aumento en la oxigenación tisular. El descenso de la concentración plasmática de ácido láctico se relaciona con el efecto reductor del azul de metileno.

## Profilaxis de la disfunción orgánica

Es fundamental en el manejo de la sepsis un tratamiento enérgico y precoz de todas sus etapas para poder prevenir la disfunción orgánica. Después de asegurar buena oxigenación y revertir los efectos de la disminución de la presión arterial y del flujo a los tejidos, se deben tratar los efectos perniciosos de los trastornos metabólicos que se han producido, entre los principales: la

acidosis láctica, los trastornos del metabolismo hidrocarbonado, la hipocalcemia y los trastornos del consumo de oxígeno que facilitan este síndrome.

Por tanto, en la medida de lo posible se debe proteger cada uno de los órganos vitales:

- Riñón: favorecer la diuresis con un filtrado glomerular alto mediante el uso adecuado de la fluidoterapia, y en casos necesarios el uso de furosemida y diuréticos osmóticos.
- Hígado y región esplácnica: también se benefician de apropiada perfusión, del uso de nutrientes adecuados y del empleo juicioso de la ventilación mecánica para evitar presiones pulmonares medias elevadas que puedan dificultar el retorno venoso.
- Pulmón: con la aplicación de la ventilación mecánica precoz, con las características menos agresivas posibles mediante el uso de los parámetros de la ventilación protectora.
- Sistema nervioso central: evitar la aparición de edema cerebral y tratar el dolor con sedación y analgesia adecuada, así como evitar el estrés por frío.

A diferencia del adulto, en los niños la disfunción de los diversos órganos puede aparecer de forma simultánea, el síndrome de disfunción multiorgánica evoluciona más rápido, se manifiesta en las primeras 24 a 48 h, el mayor número de órganos afectados se alcanza a las 72 h.

La mortalidad por síndrome de disfunción multiorgánica en niños varía entre el 50 y el 80 %. Las tasas de mortalidad dependen de numerosos factores: definición de la insuficiencia orgánica, gravedad en el momento del ingreso, número de sistemas orgánicos comprometidos, edad del paciente (mayor en menores de 12 meses). Los niños con fallo multiorgánico y sepsis tienen más mortalidad que los que presentan síndrome de disfunción multiorgánica sin sepsis y, además, los niños con sepsis que desarrollan este síndrome tienen mayor mortalidad que los niños con sepsis sin fallo multiorgánico.

En Pediatría se utiliza la escala de puntuación pediátrica logística de disfunción orgánica (PELOD), que valora 6 alteraciones orgánicas y ha demostrado poseer buena capacidad pronóstica, se evalúan en las primeras 24 h de ingreso del paciente y después diariamente (Véase tabla 131.3).

**Tabla 131.3.** Puntuación pediátrica logística de disfunción orgánica

Disfunción orgánica	Puntuación			
	0	1	10	20
<b>Neurológica</b>				
Escala de coma de Glasgow	12-15	7-11	4-6	3
Reacción pupilar	A. reactivas	NA	A. fijas	NA
<b>Cardiovascular</b>				
<i>Frecuencia cardíaca (latidos/min)</i>				
<12 años	<195	NA	>195	NA
>12 años	<150	NA	>150	NA
<i>Presión arterial sistólica (mmHg)</i>				
<1 mes	>65	NA	35-65	<35
De 1 mes a 1 año	>75	NA	35-75	<35
De 1 a 12 años	>85	NA	45-85	<45
≥de 12 años	>95	NA	55-95	<55
<b>Renal</b>				
<i>Creatinina (mmol/L)</i>				
<7 días	<140	NA	≥140	NA
De 7 días- 1 año	<55	NA	≥55	NA
De 1 a 12 años	<100	NA	≥100	NA

Tabla 131.3. Continuación.

Disfunción orgánica	Puntuación			
	0	1	10	20
≥12 años	<140	NA	≥140	NA
<b>Respiratorio</b>				
PO <sub>2</sub> (mmHg)	>70	NA	≤70	NA
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	≤88	NA	>88	NA
Ventilación mecánica	No	Sí	NA	NA
<b>Hematológica</b>				
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)	≥4,5	1,5-4,4	<1,5	NA
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	≥3,5	<35	NA	NA
<b>Hepática</b>				
AST (UI/L)	<950	≥950	NA	NA
Tiempo de protrombina (INR)	>60 (<1,4)	≤60 (≥1,4)	NA	NA

Leyenda: NA: No aplicable.

Se elige la puntuación más alta en cada disfunción orgánica:

- La escala de Glasgow se aplica solo en pacientes con sospecha o confirmación de alteración neurológica aguda, se marca el peor valor encontrado; si está sedado, se registra el valor previo a la sedación.
- Reacción pupilar: pupilas no reactivas con más de 3 mm; no valorar después de dilatación pupilar iatrogénica.
- Frecuencia cardíaca y tensión arterial: no valorar durante el llanto o agitación iatrogénica.
- PaO<sub>2</sub>: arterial. PaCO<sub>2</sub>: arterial, capilar o venoso.
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: no se puede valorar en pacientes con cortocircuito intracardiaco, por lo que se considera normal en niños con cardiopatías cianóticas.
- Ventilación mecánica: ventilación mecánica invasiva.

## Bibliografía

- Abraham, E., Wunderink, R., Silverman, H. (1995). For the TNF alfa Mab Sepsis study Group. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double blind, multicenter clinical trial. *JAMA*, 273, 934-41.
- Abraham, E. (1991). Physiologic stress and cellular ischemia: Relationship to immunosuppression and susceptibility to infection. *Critical Care Medicine*, 19, 613-618. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/abstract/1991/05000/physiologic\\_stress\\_and\\_cellular\\_ischemia\\_.7.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/abstract/1991/05000/physiologic_stress_and_cellular_ischemia_.7.aspx)
- Aguille, L., García, A. (1992). Different receptors mediate stimulation of nitric oxide-dependent cyclic GMP formation in neurons and astrocytes in culture. *Bochem Biophys. Bioch Bioph Res Comm*, 182(3), 1362-68. DOI:[https://doi.org/10.1016/0006-291X\(92\)91883-R](https://doi.org/10.1016/0006-291X(92)91883-R)
- Alexander, J. W., et al. (1990). The process of microbial translocation. *Annals of Surgery*, 212(4), 496-512. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1358286/>
- Álvarez, F. (1994). Epidemiología de la infección nosocomial en medicina intensiva. En: Tomasa, A. *Infección nosocomial, concepto, prevención y tratamiento*. Medicina Intensiva Práctica. Madrid: Idepsa, pp. 1-26.
- Amato, M. B., et al. (1995). Beneficial effects of the open lung approach with low distending pressures in ARDS. *Am J Resp Crit Care Med*, 152(6), 1835-1844. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.6.8520744>
- American Heart Association. (1999). *Recognition of respiratory failure and shock: anticipating cardiopulmonary arrest*. In Chameides L. *Textbook of Pediatric Advanced Life Support*. New York: American Heart Association, pp. 3-9.

- Baglin, T. (1996). Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment. *Med J*, 312, 683-687. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2350519/>
- Baker, C. C. (1995). Sepsis in the critically ill patient. *Current Problems in Surgery*, 32(12), 1015-92. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0011-3840\(05\)80018-8](https://doi.org/10.1016/S0011-3840(05)80018-8)
- Bakker, J., et al. (1991). Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest*, 99(4), 956-962. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.99.4.956>
- Balter, E. S., Van Dijk, W. C., Timmerman, A., Verhoet, J. and Rouma, B. N. (1983). Activation of purified human plasma pre-kalikkrein triggered by cell wall fraction of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *The J Infect Dis*, 148(4), 682-91. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/148.4.682>
- Bath, P. M., Hassall, D. G., Gladwing, A. M., Npalmer, R. M., Martin, J. F. (1991). Nitric oxide and prostacyclin. Divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 11, 254-260. Recuperado de: <http://atvb.ahajournals.org/content/atvbaha/11/2/254.full.pdf?download=true>
- Baumgartner, J. D., Heumann, D., Calandra, T., Glauser, M. P. (1991). Antibodies to lipopolysaccharide after immunization of human with the through mutant *Escherichia coli* 15. *The J Infect Dis*, 163(4), 769-772. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/163.4.769>
- Bell, R. C., Coalson, J. J., Smith, D. D. (1983). Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress system. *Ann Intern Med*, 99, 293-298. Recuperado de: <http://annals.org/aim/article/696846/multiple-organ-system-failure-infection-adult-respiratory-distress-syndrome>
- Bhoola, K. D., Figueroa, D. C., Whorothy, K. (1992). Bioregulation of Kinins-Kalikkrein, kininogeno and kinikases. *Pharm Rev*, 44(1), 1-80. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1313585>
- Bollaert, P. E., Baner, P., Audibert, G., Lamber, H., Larcen, A. (1990). Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine resistant septic shock. *The Chest*, 98, 949-953. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.98.4.949>
- Bone, R. C. (1996). Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response system: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med*, 24(1), 163-72. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1996/01000/Toward\\_a\\_theory\\_regarding\\_the\\_pathogenesis\\_of\\_the.26.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1996/01000/Toward_a_theory_regarding_the_pathogenesis_of_the.26.aspx)
- Bone, R. C., et al. (1987). A controlled clinical trial of high dose methyl-prednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The N Engl J Med*, 317, 653-658. DOI: 10.1056/NEJM198709103171101
- Bone, R. C., et al. (1995). The ES sepsis study group. A second large controlled clinical study of ES, a monoclonal antibody to endotoxin: result a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *Crit Care Med*, 23(6), 994-1006. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1995/06000/A\\_second\\_large\\_controlled\\_clinical\\_study\\_of\\_ES\\_a.3.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1995/06000/A_second_large_controlled_clinical_study_of_ES_a.3.aspx)
- Bower, R. H., et al. (1995). Early administration of a formula (impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: Result of multicenter prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med*, 23(3), 436-439. DOI: 10.1097/00003246-199503000-00006
- Brierley, J., et al. (2009). Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*, 37(2), 666-88. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819323c6
- Browder, W., et al. (1990). Beneficial effect of enhanced macrophage functions in the trauma patient. *Ann Surg*, 211(4), 605-612. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1358234/>
- Cain, S., Curtis, S. E. (1991). Experimental model of pathologic oxygen supply dependency. *Crit Care Med*, 19, 603-612. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/abstract/1991/05000/experimental\\_models\\_of\\_pathologic\\_oxygen\\_supply.6.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/abstract/1991/05000/experimental_models_of_pathologic_oxygen_supply.6.aspx)
- Cain, S. M. (1977). Oxygen delivery and uptake in dog during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Phys*, 42(2), 228-234. Recuperado de: <http://jap.physiology.org/content/42/2/228.full.pdf+html>
- Caput, D., Beutler, B., Hartog, K. (1983). Identification is a common nucleotide sequence in the 3' untranslated region of mRNA molecules specifying inflammatory mediators. *Proceedings of National Academy Of Sciences of the United States of America*, 83(6), 670. <http://www.pnas.org/content/83/6/1670.full.pdf>
- Centers for Disease Control. (1990). Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia: United States, 1970-87. *MMWR*, 39(2), 31-34. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001539.htm>
- Cheadle, W. G., Hershman, M. J., Wellhausen, S. R. (1989). *Role of monocytic HLA-DR expression following trauma predicting clinical outcome*. In *Immune Consequences of Trauma, Shock, and Sepsis*. New York: Springer-Verlag, pp. 199-22.

- Daemen-Gubbels, C. R., *et al.* (1995). Methylene blue increases myocardial functions in septic shock. *Crit Care Med*, 23(8), 1363-1370. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7634806>
- Dantzker, D. (1989). Oxygen delivery and utilization in sepsis. *Crit Care Clin* 5(1), 81-98. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/2647227>
- Dantzker, D. R., Foresman, B., Gutiérrez, G. (1991). Oxygen supply and utilization relationship. A reevaluation. *Am Rev Resp Dis*, 143(3), 675-79. DOI:<https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.3.675>
- Davies, M. G., Hagen, P. O. (1997). Systemic inflammatory response Syndrome. *Brit J Surg*, 84(7), 920-935. DOI:10.1002/bjs.1800840707
- De Waal Malefyt, R., *et al.* (1991). Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *The J Exp Med*, 174(4), 915-924
- Dellinger, R., *et al.* (2013). Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Inten Care Med*, 39(2), 17-60. DOI:10.1007/s00134-012-2769-8
- Dinarello, C. A. (1993). I-Inhibitor substitution therapy in septic shock and the vascular leak syndrome induced by high doses of interleukin-2. *Inten Care Med*, 19, 19-28. Recuperado de: <http://www.fasebj.org/content/8/15/1314.short>
- Dirección Nacional Materno Infantil Taller Pediátrico Nacional de Sepsis. (1998). Ciudad de la Habana: MINSAP.
- Donald, E. F., *et al.* (1980). Multiple organ system organ failure. The role of uncontrolled infection. *JAMA Surg*, 115, 136-140. DOI: 10.1001/archsurg.1980.01380020006003
- Doughty, L., Kaplan, S., Carcillo, J., Kaplan, S., Janosky, J. (1996). The IL-10 response in pediatric sepsis and organ failure. *Chest*, 113(6), 1625-31. DOI:<https://doi.org/10.1378/chest.113.6.1625>
- Dreifuss, D., Saumon, G. (1992). Barotrauma is volutrauma, but wick volume is one responsible?. *Inten Care Med*, 18(3), 139-141. DOI:10.1007/BF01709236
- Fisher, C. J, Dhainaut, F. A., Opa, S. M. (1994). Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The JAMA Network*, 27(23),1836-1844. DOI:10.1001/jama.1994.03510470040032
- Fisher, E., *et al.* (1992). Interleukin-1 receptor blockade improve survival and hemodynamic performance in E Coli septic shock fails to alter host responses to sublethal bacteriemia. *The J Clin Invest*, 89(5), 1551-5. DOI: 10.1172/JCI115748
- Fong, Y. (1989). Antibodies to cachectin/tumor necrosis factor reduce interleukin-1 beta and interleukin-6 appearance during lethal bacteriemia. *The J Exp Med*, 170(5), 1627-1633. DOI: 10.1084/jem.170.5.1627
- Forrier, F., *et al.* (1993). Double blind placebo controlled study of antitrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest*, 104(3), 882-888. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.104.3.882>
- Fourrier, F., *et al.* (1992). Septic shock, multiple organ failure, and disseminate intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest*, 101(3), 816-822. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.101.3.816>
- Fourrier, F., *et al.* (1995). Coagulation inhibitor substitution during sepsis. *Inten Care Med*, 21(2), 264-268. DOI: 10.1007/BF01740765
- Furchgott, R. F., Zawadzki, J. V. (1980). The obligatore role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 288, 373-76. Recuperado de: [http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/48045283/The\\_obligatory\\_role\\_of\\_endothelial\\_cells20160814-8997-zdp1q8.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1498587146&Signature=WgJu2bU9zrgOCqqt-CYTWezjY8HQ%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DThe\\_obligatory\\_role\\_of\\_endothelial\\_cells.pdf](http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/48045283/The_obligatory_role_of_endothelial_cells20160814-8997-zdp1q8.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1498587146&Signature=WgJu2bU9zrgOCqqt-CYTWezjY8HQ%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DThe_obligatory_role_of_endothelial_cells.pdf)
- Gando, S., *et al.* (1995). Cytoquines soluble thrombomoduline and diseminated intravascular coagulation in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Throm Res*, 80(6), 519-26. DOI:[https://doi.org/10.1016/0049-3848\(95\)00207-3](https://doi.org/10.1016/0049-3848(95)00207-3)
- Gando, S., Kamue, T., Nansaki, S., Nakanishi, Y. (1996). Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. *Throm Haemost*, 75(2), 224-28. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/8815564>
- Gerber, N. N. (1979). Volatile Substances From Actinomycetes: Their Role in the Odor Pollution of Water. *CRC Crit Rev Microbiol*, 7(3), 191-214.
- Gladstone, I. M., *et al.* (1990). A ten year review of neonatal and sepsis and comparason with the period fifty year experience. *The Pediatr Infect Dis J*, 9, 819-25. Recuperado de: [http://journals.lww.com/pidj/Abstract/1990/11000/A\\_ten\\_year\\_review\\_of\\_neonatal\\_sepsis\\_and.9.aspx](http://journals.lww.com/pidj/Abstract/1990/11000/A_ten_year_review_of_neonatal_sepsis_and.9.aspx)

- Goldstein, B., *et al.* (2005). International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*, 6(1), 2-8. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
- Gordon, R., Bernard, M. D. (1991). N-acetylcysteine in experimental and clinical acute lung injury. *The Am J Med*, 91(3), 54-59. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90284-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90284-5)
- Goris, R. J. A., *et al.* (1985). Boekhorst TAP. Multiple organ failure generalized autodestructive inflammation. *Archives of surgery*, 120(10), 1109-1115. DOI: 10.1001/archsurg.1985.01390340007001
- Graves, D. T., Jiang, Y. (1995). Chemoquines: a family of chemotatics cytoquines. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*, 6(2), 109-18. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7548618>
- Groneveld, A. B. J., Nauta, J. J. B., Thijs, L. G. (1988). Resistencia vascular periférica en el shock séptico, valor pronóstico. *Intens Care Med*, 14, 143-150.
- Hamid Jaffari, S., George Maccracken, H. (1992). Sepsis and septic shock: a review for clinicians. *The Pediatr Infect Dis J*, 11(9), 739-49. Recuperado de: [http://journals.lww.com/pidj/Citation/1992/09000/Sepsis\\_and\\_septic\\_shock\\_a\\_review\\_for\\_clinicians.14.aspx](http://journals.lww.com/pidj/Citation/1992/09000/Sepsis_and_septic_shock_a_review_for_clinicians.14.aspx)
- Hamilton, G., Hofbauer, S. and Hamilton, B. (1992). Endotoxin, TNF-alpha, interleukin-6 and parameters of the cellular immune system in patients with intraabdominal sepsis. *Scand J Infect Dis*, 24, 361-368.
- Hinshaw, L. B. (1996). Sepsis/septic shock; participation of the microcirculation of the microcirculation: in abbreviated review. *Crit Care Med*, 24(6), 1072-78. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1996/06000/Sepsis\\_septic\\_shock\\_Participation\\_of\\_the.31.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1996/06000/Sepsis_septic_shock_Participation_of_the.31.aspx)
- Ibanez, J., *et al.* (1992). Gastroesophageal reflux in intubated patients receiving enteral nutrition: effect of supine and semirecubent position. *Sage J*, 16, 419-22. Recuperado de: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0148607192016005419>
- Ignarro, L. J., Kadowits, J. (1985). The pharmacology and physiological role of cyclic GMP in vascular smooth muscle relaxation. *Annual Rev Pharm Toxic*, 25, 171-191. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.25.040185.001131>
- Ignarro, L. J., *et al.* (1984). Endothelium-derived relaxing factor produced and release from artery and vein is nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of sciences of the United States of the America*, 9265-69. Recuperado de: <http://www.pnas.org/content/84/24/9265.full.pdf>
- Jacob, R. F., Sowell, M. K., Moss, M., Fiser, D. H. (1990). Septic shock in children: bacterial etiologies and temporarelationship. *The Pediatr Infect Dis J*, 9, 196-200. Recuperado de: [http://journals.lww.com/pidj/abstract/1990/03000/septic\\_shock\\_in\\_children\\_bacterial\\_etiologies\\_and.10.aspx](http://journals.lww.com/pidj/abstract/1990/03000/septic_shock_in_children_bacterial_etiologies_and.10.aspx)
- Jansen, P. M., Boermeester, M. A Fisher, E. (1995). Contribution of interleukin-1 to activation of coagulation of fibrinolysis neutrophil degranulation, and the release of secretory-type phospholipase A2 in sepsis: studies in nonhuman primates after interleukin-1 alfa administration and during lethal bacteriemia. *Blood*, 86, 1027-34.
- Joseph, A., Carcillo, M. D., Alan, I., Fields, M. D. (2002). Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*, 30(6), 1365-1378. Recuperado de: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v78n6/7806449.pdf>
- Kalter, E. S., *et al.* (1983). Activation of purified human plasma prekallikrein triggered by cell wall fraction of Escherichia coli and Staphylococcus aureus. *The J Infectious Dis*, 148(4), 682-91. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/148.4.682>
- Karmarec, R. M., Hicking, K. G. (1993). Permissive hypercapnia. *Intens Care Med*, 38, 373-387. DOI: 10.1007/BF01735174
- Keogh, C., Moldawer, L. L. (1990). Identification of a tumor necrosis factor alpha/cachectin for the livers of burned infected rats. *Arch Surg*, 125, 79, 85.
- Knaus, W. A. (1996). The ongoing mystery of ARDS. *Intens Care Med*, 22, 517-8. DOI: 10.1007/BF01708090
- Kreigler, M. (1990). A form of TNF/cachectin in a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell*, 45-53.
- Kruse, J. A., *et al.* (1990). Lactate levels and predictor of the relationship between oxygen delivery and consumption in ARDS. *Chest*, 98(4), 959-962. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.98.4.959>
- Kruys, V., Marinx, O., Shaw, G. (1989). Translation blockade imposed by cytoquine-derived UA-rich sequences. *Science*, 245, 825-55.
- Lee, B., Chang, R.W. S., Jacos, S. (1990). Intermittent nasogastric feeding: a simple and effective method to reduce pneumonia among ventilated patient. *Clin Intens Care*, 1, 100-102.

- Lefering, R., Neugebauer, A. M. (1995). Steroid controversy in sepsis and septic shock: A metaanalysis. *Crit Care Med*, 23(7), 1294-1303. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournals/Abstract/1995/07000/Steroid\\_controversy\\_in\\_sepsis\\_and\\_septic\\_shock\\_\\_A.21.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournals/Abstract/1995/07000/Steroid_controversy_in_sepsis_and_septic_shock__A.21.aspx)
- Lefor, A. T., et al. (1994). Silverman Hiperthermia increase intercelular adhesion molecular expression and linphocyte adhesion endothelial cell. *Surgery*, 116(2), 214-221. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/7914035>
- Levy, M.M., et al. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intens Care Med*, 31(4), 1250-1256. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-003-1662-x?LI=true>
- Lorente, J. E., et al. (1993). Role of nitric oxide in the hemodynamic changes of sepsis. *Crit Care Med*, 21, 759-767. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournals/Abstract/1993/05000/Role\\_of\\_nitric\\_oxide\\_in\\_the\\_hemodynamic\\_changes\\_of.21.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournals/Abstract/1993/05000/Role_of_nitric_oxide_in_the_hemodynamic_changes_of.21.aspx)
- Luce, J. M. (1993). Introduction of new technology into critical care practice: a history of HA-1-A monoclonal antibody against endotoxin. *Crit Care Med*, 21, 1233-1241. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournals/abstract/1993/08000/introduction\\_of\\_new\\_technology\\_into\\_critical\\_care.26.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournals/abstract/1993/08000/introduction_of_new_technology_into_critical_care.26.aspx)
- MacIntyre, N. R. (1996). New modes of mechanical ventilation. *Clin Chest Med*, 17(3), 411-421,1996. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70324-5](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70324-5)
- Manzano, J. L. (1993). Dopamina y dobutamina en el shock. Juntos o separados?. *Medicina Clínica (Barc)*, 100, 412-414.
- Manzano, J. L., Bolanos, J., González, B. (1993). Shock séptico (II). Tratamiento. *Medicina Clínica (Barc)*, 100, 305-315.
- Marini, J. J. (1996). Evolving conceptin the ventilatory management of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*, 17(3), 555-575. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70331-2](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70331-2)
- Mc Gowan, J. E., et al. (1992). Guidelines for the use of systemic glucocorticoids in the management of select infections. *The J Infect Dis*, 165(1), 1-13. Recuperado de <http://www.jstor.org/stable/30112486>
- McCloskey, R. V., et al. (1994). Treatment of septic shock with monoclonal antibody H-A1-A. A randomized double blind placebo-controlied trial. Chess trial study group. *Ann Intern Med*, 121, 1-5.
- McCord, J. M. (1985). Oxygen derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *The New Engl J Med*, 312, 159-162. DOI: 10.1056/NEJM198501173120305.
- Mellion, B. T, Ignarro, L. J, Obstein, G. H. (1981). Evidence for the inhibitory role of gusnoside 3'5' monophosphate in ADP induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related vasodilators. *Blood*, 57, 946-955.
- Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Concensus Conference Committee. (1992). Definition for sepsis and organ failure and guidelines for use innovstive therapy in sepsis. *Crit Care Med*, 20(6), 864-74. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1597042>.
- Minsap. (2018). Anuario Estadístico de Salud, Cuba.
- Moncada, S., Palmer, R. M., Higgs, E. A. (1991). Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*, 43(2), 109-142. Recuperado de: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/43/2/109>
- Nakos, G., et al. (1994). Tracheal gas insuflation reduces the tidal volumen while paCO<sub>2</sub> is maintained constant. *Intens Care Med*, 20, 407-413. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF01710650?LI=true>
- Natanson, C., et al. (1986). Gramn negative bacteriemia produces both severe systolic and diastolic cardiac dysfunction in a canine model that simulates septic shock. *The J Clin Invest*, 78(1), 259-270. DOI:10.1172/JCI112559
- Ortiz, C., et al. (1993). Soporte metabólico nutricional en la sepsis. *Med Intens*, 96-111.
- Palmer, R. M., Ferrige, A. G. Moncada, S. (1987). Nitric oxid release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327, 524-26. DOI: doi:10.1038/327524a0
- Parker, M. M., et al. (1989). Response of left ventricular function in survivors and non survivors of septic shock. *J Crit Care*, 4(1), 19-25. DOI: [https://doi.org/10.1016/0883-9441\(89\)90087-7](https://doi.org/10.1016/0883-9441(89)90087-7)
- Parker, M. M., et al. (1990). Right ventricular dysfunction and dilatation similar of ventricular changes, characterize the cardiac depression for septic shock in human. *Chest*, 97(1), 126-131. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.97.1.126>
- Petrone, W. F., English, D.K., Wonk, K., McCord, J.M. (1980). Free radicals and inflammation:superoxide dependent activation of a neutrophil chemotacic factor in plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 77(2), 159-163. Recuperado de: <http://www.pnas.org/content/77/2/1159.full.pdf>



- Petros, A., *et al.* (1991). Effects of nitric oxide synthesis inhibitors on hypotension in patients with septic shock. *Lancet*, 338, 1557-1558. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/1720856/>
- Petyros, A., *et al.* (1994). Effects of a nitric oxide synthesis inhibitor in human with septic shock. *Cardiovasc Research*, 28(1), 34-39. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/28.1.34>
- Phillip Dellinger, R., *et al.* (2004). Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intens Care Med*, 32, 858-873. Recuperado de: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00134-004-2210-z.pdf>
- Prreiser, J.C., *et al.* (1995). Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med*, 23(2), 259-264. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1995/02000/Methylene\\_blue\\_administration\\_in\\_septic\\_shock\\_\\_A.10.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1995/02000/Methylene_blue_administration_in_septic_shock__A.10.aspx)
- Quezado, Z.M., Natanson, C. Natanson, Cha. (1992). Systemic hemodynamic abnormalities and vasopressor therapy in sepsis and septic shock. *Am J Kidney Dis*, 20(3), 214-22. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80693-7](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80693-7)
- Rangel-Frausto, M. S., *et al.* (1995). The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SRIS). A prospective study. *JAMA*, 273(2), 117-23. DOI:10.1001/jama.1995.03520260039030
- Ravenscraft, S. A., *et al.* (1993). Tracheal gas insufflation augments CO<sub>2</sub> clearance during mechanical ventilation. *Am Rev Resp Dis*, 148(2), 354-361. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.2.345>
- Redh, H., Schlag, D., Baharamhi, S., Dinger, H. P., Shaaude, V. (1991). *Marker of endotoxine related leucocytes and injury mechanism*. En: *Bacterial endotoxin. Cytokines mediators and new therapies for sepsis*. New York, pp. 83-100.
- Rodger, D., MacArthur, M. D. (1998). *SRIS and Septic Shock*. In Roger, C. B. *Pulmonary & Critical Care Medicine*. Estados Unidos: Mosby.
- Rodrigo, C. P., García, J. M. (1997). Infección y sepsis en reanimación. *Rev Esp Anest Reanim*, 44,230-243.
- Royall, J. A, Matalon, S. (1992). Pulmonary edema and ARDS. In: Furhman, B. P, Zimmerman, J. J. *Pediatric Critical Care*. Missouri: Mosby, pp. 445-458.
- Ruza Tarrío, F. (2005). *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos*. Madrid: Ediciones Norma Capital.
- Salvo, I., *et al.* (1995). The italian SEPSIS study: preliminary results of the incidence and evolution of SRIS, sepsis, and septic shock. *Intens Care Med*, 21(2), 244-49. DOI:10.1007/BF01740762
- Saura, P., *et al.* (1996). Factores determinantes de la reducción de la PaO<sub>2</sub> con la insuflación de gas traqueal en pacientes con lesión pulmonar aguda. *Med Intens*, 20, 246-251.
- Schmer, W. (1976). Steroid in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg*, 184(3),333-339. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1344393/>
- Schumann, R. R, Leong, S R., Flaggs, G, W. (1990). Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science*, 249,1429-1431.
- Sculier, J. P, Bron, D., Verboven, N.(1998). Multiple organ failure during interleukin 2 and LAK cell infusion. *Inten Care Med*, 14(6), 666-667. DOI: 10.1007/BF00256776
- Shaw, G., Kamen, R. (1986). A conserved AU sequence from the 3' untranslated region of MG-CSF mRNA mediates selective mRNA degradation. *Cell*, 46(5), 659-67. DOI:[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(86\)90341-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(86)90341-7)
- Sibbald, W. J., Vincent, J. L. (1995). Round table conference on clinical trials for the treatment of sepsis, Brussels, March 12-14, 1994. *Intens Care Med*, 23(2), 184-189. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1995/02000/Round\\_table\\_conference\\_on\\_clinical\\_trials\\_for\\_the.27.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1995/02000/Round_table_conference_on_clinical_trials_for_the.27.aspx)
- Slotman, G. J., *et al.* (1986). Interaction of prostaglandins activated complement, and granulocytes in clinical sepsis and hypotension. *Surgery*, 99(6),744-51. Recuperado de: <http://www.surgjournal.com/article/0039-6060%2886%2990302-8/abstract>
- Slustsky, A. S. (1993). American College of Chest Physicians Consensus Group; Mechanical ventilation. *Chest*, 104(6), 1833-1859. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8252973>
- Souba, W. W. (1994). Cytokine control of nutrition and metabolism in critical illness. *Curr Probl Surg*, 340, 577-643. Recuperado de: <http://ci.nii.ac.jp/naid/10018027556/>
- Stéphane, L., *et al.* (2003). Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *The Lancet*, 362(9379), 192-97. Recuperado de: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2803%2913908-6/abstract>
- Stoutenbeek, Ch. P. (1987). The effect of oropharyngeal using topical nonabsorbable antibiotics on the incidence of nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. *Trauma*, 17, 357-364.
- Suffredini, A. F., *et al.* (1989). Promotion and subsequent inhibition plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin to normal subject. *The New Engl J Med*, 320,1165-72. DOI: 10.1056/NEJM198905043201802

- Suffredini, A. F., *et al.* (1992). Pulmonary and oxygen effects of intravenously administered endotoxin in normal humans. *Am Rev Res Dis*, 145(6), 1398-403. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.6.1398>
- The veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. (1987). Effects of high doses of glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of sepsis. *The New Engl J Med*, 317, 659-665. DOI: 10.1056/NEJM198709103171102
- Tobías, P. S., Soldau, K. and Ulevitch, R. J. (1986). Isolation of a lipopolysaccharide-binding acute phase reactant from rabbit serum. *The J Exper Med*, 164(3), 7770-793. DOI: 10.1084/jem.164.3.777
- Tomasa, A., Soler, M. (1993). *Avances en el diagnóstico y tratamiento de los estados de shock*. En: Gómez, J.A. *Libro del año en Medicina Intensiva*. Madrid: Saned SA, pp. 21-44.
- Trytba, M.(1991). Sucralfate rrus antiacids of H-2 antagonist for stress ulcer prophylaxis: a meta-analysis on efficacy and pneumonia rate (see comments). *Crit Care Med*, 19(7), 942-949. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1675976>
- Tuchschmidt, J., *et al.* (1992). Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcomes in septic shock. *Chest*, 102(1), 216-20. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.102.1.216>
- Valle, J.,*et al.* (1995). Continuous aspiration of subglottic secretion in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Int Med*, 122, 179-186. Recuperado de: <http://annals.org/aim/article/708393/continuous-aspiration-subglottic-secretions-preventing-ventilator-associated-pneumonia>
- Van der Poll, T.,*et al.* (1990). Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subject. *The New Engl J Med*, 322, 1622-27. Doi: DOI: 10.1056/NEJM199006073222302
- Vermeij, N.G., *et al.* (1990). Oxygen delivery and oxygen uptake in post operative and septic patients. *Chest*, 98(2), 415-420. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.98.2.415>
- Vincens, J. L., Vander-Linden, P. (1990). Septic shock: particular type of acute circulatory failure. *Crit Care Med*, 18, 70-74. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/abstract/1990/01002/septic\\_shock\\_particular\\_type\\_of\\_acute\\_circulatory.13.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/abstract/1990/01002/septic_shock_particular_type_of_acute_circulatory.13.aspx)
- Vincent, J. L., *et al.* (1992). Administration of Anti-TNF antibody administration increase myocardial contractility in septic shock patients. *Chest*, 101(3), 810-815. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.101.3.810>
- Wakefield, C. H., *et al.* (1993). Changes in major histocompatibility complex class II expression in monocytes and T cells of patients developing infection after surgery. *Br J Surg*, 80(2), 205-209. DOI: 10.1002/bjs.1800800224
- Wallace, J. L., *et al.* (1987). Evidence for platelet activating factor as mediator of endotoxin-induced gastrointestinal damage in the rat effects of three platelet-activating factor antagonist. *Gastroenterology*, 93(4), 765-773. DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(87\)90438-0](https://doi.org/10.1016/0016-5085(87)90438-0)
- Warr, T. A, Mohan Rao, L. V., Rapaport, S. I. (1990). Disseminated intravascular coagulation in rabbits induced by administration endotoxin of tissue factor effect of anti-tissue factor antibodies and measurements of plasma extrinsic pathway inhibitor activity. *Blood*, 75, 1481-9.
- Webb, H.H., Therny, D. F. (1974). Experimental pulmonary edema to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressure. *Am Rev Resp Dis*, 110(5), 556-565. Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/arrd.1974.110.5.556>
- Wenzel, W. P. (1988). The mortality of hospital acquired bloodstream infections: need for a new vital statistic?. *Intern J Epidem*, 17(1), 225-27. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/17.1.225>
- Wolf, Y.,*et al.* (1987). Dependence of oxygen consumption on cardiac output in sepsis. *Crit Care Med*, 15, 198-203. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1987/03000/Dependence\\_of\\_oxygen\\_consumption\\_on\\_cardiac\\_output.3.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/1987/03000/Dependence_of_oxygen_consumption_on_cardiac_output.3.aspx)
- Ziegler, E. J., *et al.* (1982). Treatment of Gram-bacteriemia and shock with human antiserum to a mutant Escherichia coli. *The N Engl J Med*, 307, 1225-1230.
- Zimmerman, J. J., Ringer, V. (1992). Inflammatory hist response in sepsis. *Crit Care Clin*, 8(1), 163-89. Recuperado de: <http://europepmc.org/abstract/med/1732028>

## SEPSIS EN EL PACIENTE EN ESTADO CRÍTICO

Dr. C. Julio César González Aguilera

La sepsis es un problema importante de salud que afecta a millones de personas en el mundo. Su incidencia y mortalidad alcanzan aproximadamente el 40 % en la forma más grave o *shock* séptico, a pesar de la elaboración e implementación de protocolos uniformes de tratamiento.

En 1991, como resultado de una conferencia de consenso patrocinada por el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine, se elaboraron las definiciones de la sepsis. En el 2016 se desarrolló el Tercer Consenso Internacional para la definición de la sepsis y el *shock* séptico (Sepsis-3), en el cual se actualizaron las definiciones existentes hasta el momento y se elaboró una nueva terminología para la sepsis: el *shock* séptico y la disfunción de órganos.

En los últimos años las sociedades científicas internacionales y expertos sobre la temática, han aunado esfuerzos en aras de definir de manera más objetiva los criterios diagnósticos de la sepsis y encontrar medidas terapéuticas, que basadas en la evidencia científica y aplicada de manera precoz, logren mejorar de forma significativa la supervivencia.

Entre todos estos empeños se destaca la campaña “Sobrevivir a la sepsis”, conocida por la comunidad científica a partir del 2002. En abril del 2004 y como fruto del consenso de expertos integrados en dicha campaña se publicaron en las revistas *Intensive Care* y *Critical Care Medicine* las pautas de actuación clínica sobre sepsis grave y *shock* séptico, las cuales se actualizaron en el 2008 y el 2012. Las recomendaciones basadas en la evidencia que se proponen en estas guías de práctica clínica permiten desarrollar líneas uniformes de actuación y facilitar su empleo en la rutina asistencial.

Con el propósito de perfeccionar las recomendaciones dirigidas al diagnóstico y la toma de decisiones clínicas para enfermos con sepsis en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y los servicios de emergencias, y como parte de esta propia campaña, se preparó en el 2016, sobre la base de una amplia gama de literatura científica reciente, una nueva Guía de práctica clínica internacional para el tratamiento y seguimiento de pacientes con sepsis y *shock* séptico, divulgada en marzo de 2017 en la revista *Intensive Care Medicine*.

Otras publicaciones recientes exponen el camino de nuevas alternativas diagnósticas y terapéuticas e investigaciones futuras sobre la temática. Las modificaciones introducidas en esta guía y las recientes evidencias científicas sobre la sepsis y el *shock* séptico constituyen la base de este capítulo.

### Definiciones de sepsis y sus estadios

Las definiciones iniciales de sepsis propuestas en el año 1991 y revisadas por los expertos en una conferencia de consenso celebrada en el 2001, se explican a continuación

**Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).** Síndrome caracterizado por la presencia de dos o más de las manifestaciones siguientes:

- Temperatura central más de 38 °C o menos de 36 °C.
- Frecuencia cardíaca mayor que 90 latidos/min.
- Frecuencia respiratoria mayor que 20 respiraciones/min o presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) menor que 32 mmHg.
- Leucocitos más de 12 000/mm<sup>3</sup> o menos de 4000/mm<sup>3</sup>, o más del 10 % de neutrófilos inmaduros (cayados).

**Infección.** Invasión de microorganismos patógenos o potencialmente patógenos en tejidos, líquidos o cavidades corporales normalmente estériles.

**Bacteriemia.** Presencia de bacterias viables en la sangre. En el caso de otros microorganismos deberá describirse de forma similar (viremia, fungemia).

**Sepsis.** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica causado por infección (probable o documentada).

**Sepsis grave.** Sepsis con disfunción de órganos, hipotensión arterial o hipoperfusión causadas por la infección. Como signos de hipoperfusión se consideran la acidosis láctica, oliguria y alteraciones agudas del sensorio, entre otros. La hipotensión provocada por la sepsis se define como la presión arterial sistólica (PAS) menor que 90 mmHg, presión arterial media (PAM) menor que 70 mmHg o disminución de la presión arterial sistólica en 40 mmHg o más, con respecto a los valores basales, en ausencia de otras causas de hipotensión arterial.

**Sepsis grave de alto riesgo.** Sepsis con fallo de dos o más órganos o con puntuación del sistema de valoración pronóstica APACHE II en las últimas 24 h con más de 24 puntos.

**Shock séptico.** Hipotensión arterial provocada por la sepsis que persiste a pesar de adecuada resucitación con líquidos, acompañada de alteraciones de la perfusión (acidosis metabólica, lactato elevado y oliguria) o disfunción de órganos. Requiere tratamiento con agentes inotrópicos y vasopresores o ambos.

Las definiciones de consenso antes expuestas tienen varias limitaciones en su empleo clínico, entre las que se citan:

- El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es muy inespecífico y prevalente en los enfermos en estado crítico y no permite distinguir con exactitud la sepsis de la inflamación de causa no infecciosa.
- La infección no siempre puede ser comprobada desde la microbiología, sin que por ello se deje de considerar como tal y el paciente reciba tratamiento empírico.
- No incluyen elementos de la fisiopatología de la enfermedad ni biomarcadores de inflamación e infección.
- Aunque los estadios de la sepsis (sepsis, sepsis grave, *shock* séptico) resultan útiles, cada uno de ellos comprende un conjunto muy heterogéneo de pacientes con riesgo de muerte muy diferentes.
- La clasificación de sepsis, sepsis grave y *shock* séptico no permite una estadiación precisa de la respuesta del huésped a la infección.
- El número de criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica no es un factor pronóstico independiente en los enfermos con infección o sepsis.

Los avances considerables experimentados en la fisiopatología (cambios en la función orgánica, morfología, biología celular, bioquímica, inmunología y circulación), el tratamiento y la epidemiología de la sepsis, y las limitaciones existentes en las definiciones previas, llevaron a su

revisión y actualización. El Tercer Consenso Internacional para la definición de la sepsis y el *shock* séptico (Sepsis-3) considera los nuevos términos y definiciones que se emplean en la actualidad, estos son:

**Sepsis.** Se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta irregular del huésped a la infección.

**Disfunción orgánica.** Puede identificarse como un cambio agudo en el índice Sequential Sepsis-Related Organ Failure Assessment Score (SOFA) mayor o igual que 2 puntos, como consecuencia de la infección. Este índice de base deberá asumirse como cero en pacientes sin disfunción de órganos preexistente conocida. Cuando el índice es mayor que 2 indica un riesgo de mortalidad aproximado del 10 %, con sospecha de infección en la población de un hospital general.

Pacientes fuera de la unidad de cuidados intensivos con infección sospechada, que probablemente tendrán mala evolución, se pueden identificar en seguida al lado de la cama con el SOFA rápido (conocido como *quick* SOFA o *qSOFA*) el cual incorpora los criterios: alteración del estado mental (escala de coma de Glasgow menor que 15), presión arterial sistólica menor o igual que 100 mmHg y frecuencia respiratoria mayor o igual que 22 respiraciones/min. Dos o tres criterios del *qSOFA* definen peor pronóstico en presencia de infección.

**Shock séptico.** Se define como un subgrupo de la sepsis en el que profundas alteraciones circulatorias/metabólicas a nivel celular se asocian con mayor riesgo de mortalidad. Los pacientes con *shock* séptico pueden identificarse por una hipotensión arterial persistente que requiere vasopresores para mantener la presión arterial media mayor o igual que 65 mmHg y por un lactato mayor que 2 mmol/L (18 mg/dL), después de una adecuada resucitación con líquidos. Con estos criterios la mortalidad hospitalaria puede exceder el 40 %.

En estas definiciones del consenso Sepsis-3 pierde valor los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica para identificar la sepsis, desaparece el concepto de sepsis grave y de alto riesgo, se proporcionan criterios sencillos para identificar pacientes que tendrán mala evolución y se incorpora la medición del lactato para definir el *shock* séptico.

No obstante, varias investigaciones que sirven de sustento teórico al presente capítulo desarrolladas antes del Consenso Sepsis-3 aplican los criterios iniciales de sepsis, por lo cual sus resultados se mencionan en el texto con tales definiciones y terminología.

## Epidemiología

### Incidencia

La incidencia de la sepsis grave depende de cómo se define la disfunción aguda de órganos y si esta se atribuye a la infección subyacente, pero se ha incrementado tres o cuatro veces más en los últimos años. Existe un aumento de la incidencia de la sepsis entre pacientes hospitalizados del 8,7 % por año. La sepsis grave es una causa principal de morbilidad en la unidad de cuidados intensivos; el 72 % de los enfermos con sepsis evolucionan hacia la sepsis grave y el 17 % al *shock* séptico.

Los datos provenientes de 14 estudios realizados en varios países del mundo comunican una incidencia aproximada de un caso por cada 1000 habitantes. En los EE.UU., según el resultado de una cohorte retrospectiva, el número de enfermos por esta entidad excede los 750 000 por año (3 casos por cada 1000 habitantes) y el 2 % de los ingresados en un hospital la padecen, lo que se comporta de forma similar en otros países desarrollados. De estos pacientes, la mitad se

atienden en la unidad de cuidados intensivos, lo que representa alrededor del 10 % de todos los ingresos en la unidad de cuidados intensivos. Puede desarrollarse entre el 6 y el 30 % de la población que se atienden en estos servicios, con variaciones sustanciales de su frecuencia debido a la heterogeneidad existente entre diferentes unidades de cuidados intensivos. Existe mayor proporción de pacientes afectados en las unidades de cuidados intensivos médicas y de atención al trauma en comparación con los atendidos en las UCI cardiológicas y quirúrgicas. En general, más del 50 % de los enfermos con sepsis grave requiere cuidados intensivos.

De acuerdo con datos tomados de un estudio de cohorte retrospectivo, en EE.UU., la sepsis grave causa más de 500 000 visitas anuales en el servicio de emergencias. El 61 % de los pacientes con sepsis que se diagnostican en los hospitales se atienden en los servicios de urgencias hospitalarios.

En tanto, en Europa la sepsis es una de las enfermedades más frecuentes y su incidencia es de 223 pacientes por 100 000; el 53 % de los enfermos requiere tratamiento intensivo y el 37 % recibe asistencia en la unidad de cuidados intensivos. En España, en particular, se estima una incidencia aproximada de 104 casos por 100 000 habitantes por año; los enfermos con *shock* séptico suponen 31 casos por 100 000 habitantes por año. Los ancianos son especialmente sensibles: por debajo de los 65 años la padecen 95 pacientes por 100 000 habitantes y por encima de esta edad 1200 pacientes por 100 000 habitantes.

En Cuba, de acuerdo con el informe de la segunda fase del proyecto multicéntrico, Disminución de la Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos (DINUCIS), elaborado con datos epidemiológicos procedentes de 14 unidades de cuidados intensivos del país (13 de adultos y una pediátrica), el 14,5 % de los pacientes presentaron sepsis, el 16,4 % sepsis grave y el 17,4 % *shock* séptico, durante la vigilancia continua de 3 meses consecutivos. Otro estudio observacional prospectivo, desarrollado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro de Villa Clara, demostró la sepsis grave en el 9,4 % de los pacientes; el 64 % de ellos presentó al menos un episodio de *shock* séptico. El 72 % de la sepsis fue adquirida en la comunidad y el 28 % fue intrahospitalaria.

El incremento de la incidencia de sepsis está provocado por el aumento de la expectativa de vida, el crecimiento poblacional mundial, el uso de nuevos y potentes agentes quimioterapéuticos, los avances en la medicina de trasplantes y el desarrollo de la epidemia de sida.

## Etiología

La sepsis ocurre como resultado de infecciones adquiridas en la comunidad y asociadas a los cuidados sanitarios. Entre las fuentes de infección que la originan con más frecuencia se encuentran:

- Neumonía: es la causa más común y se observa casi en la mitad de los enfermos con sepsis grave. Afecta entre el 41,8 y el 50,0 % de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (la de origen comunitario es la causa del 39,5 % y la intrahospitalaria del 60,5 %).
- Infección intraabdominal: le sigue en orden de frecuencia a la neumonía. Es la causa del 21,3 % de los enfermos con sepsis grave. Las comunitarias la producen en el 47,8 % y las intrahospitalarias en el 52,2 %.
- Infección urinaria: es la tercera causa más frecuente de sepsis grave y *shock* séptico. Su frecuencia es del 12,5 %.

En pacientes con sepsis grave otras fuentes de infección menos frecuentes son: infecciones de la piel y las partes blandas (12,5 %), meningitis (2,4 %), relacionadas con el catéter (1,8 %), de huesos y articulaciones (1,6 %), endocarditis infecciosa (0,5 %) y otras (4 %). La neumonía, la infección intraabdominal, la urinaria y de la piel y los tejidos blandos representan el 90 % de los casos con sepsis grave.

No siempre es posible determinar el sitio de la infección, lo cual ocurre aproximadamente en el 31,8 % de la sepsis grave y *shock* séptico provocada por infecciones comunitarias y en el 68,5 % de las intrahospitalarias.

## Microorganismos causales

La sepsis y el *shock* séptico se deben a infecciones por bacterias, hongos, virus o parásitos. Estudios epidemiológicos demuestran que las bacterias grampositivas fueron la causa más frecuente de sepsis en los pasados 25 años en los EE.UU. y que los microorganismos grampositivos sobrepasaron en frecuencia a los gramnegativos en la década de los 80. De acuerdo con estimaciones actuales, ocurren 200 000 casos de sepsis por bacterias grampositivas por año, comparado con aproximadamente 150 000 casos de sepsis por bacterias gramnegativas en ese país. En ese mismo contexto geográfico, una cohorte retrospectiva con datos de 750 millones de hospitalizaciones entre los años 1979 y 2000 mostró mayor predominio de bacterias grampositivas (52,1 %) en relación con las gramnegativas (37,6 %) y un incremento de las infecciones causadas por bacterias grampositivas del 26,3 % por año. El aislamiento de hongos se produjo en el 4,6 % de los pacientes con sepsis y el de bacterias anaerobias en el 1 %. La infección polimicrobiana se documentó en el 4,7 % de los enfermos.

Sin embargo, en un estudio posterior en el que participaron 14 000 unidades de cuidados intensivos de 75 países, los microorganismos causales identificados fueron:

- Bacterias gramnegativas (62 %).
- Bacterias grampositivas (47 %).
- Hongos (19 %).

Mientras las causas bacterianas muestran un aumento aparejado a la incidencia de la sepsis, las micóticas han tenido un incremento rápido en los últimos años en relación con el tratamiento antimicrobiano de la infección bacteriana y la mayor frecuencia de infección intrahospitalaria. Se destacan las infecciones por *Candida albicans* y subespecies como *torulopsis*, *glabrata* y *krusei*.

Entre los principales gérmenes causales de sepsis por neumonía se encuentran bacterias grampositivas como *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina, y gramnegativas como *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila* y otros bacilos no fermentadores; estas últimas de origen intrahospitalario.

La infección intraabdominal por lo general es polimicrobiana (bacterias gramnegativas y anaerobias). Entre las bacterias gramnegativas sobresale por su frecuencia la *Escherichia coli* y entre las anaerobias *Bacteroides fragilis*.

En el caso de la infección urinaria predominan *Escherichia coli* y *Proteus* como causa de las comunitarias, mientras que *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* y los enterococos en las intrahospitalarias.

Los gérmenes comunitarios e intrahospitalarios que con más frecuencia se detectan en los pacientes con sepsis grave se muestran en la tabla 132.1, aunque su posible aparición depende de las latitudes geográficas y las características de las diferentes instituciones hospitalarias.

**Tabla 132.1.** Gérmenes comunitarios e intrahospitalarios que con más frecuencia se detectan en pacientes con sepsis grave

Origen comunitario	Origen hospitalario
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Klebsiella sp.</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Proteus sp.</i>
Moraxella	<i>Moraxella morganella sp.</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacter sp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Citrobacter sp.</i>
	<i>Acinetobacter sp.</i>
	<i>Serratia sp.</i>
	<i>Pseudomonas sp.</i>
	Estafilococos
	Candida sp.

## Factores de riesgo

Existen factores de riesgo de la sepsis relacionados con la predisposición del paciente a la infección y otros con la aparición de la disfunción de órganos.

Entre los factores predisponentes de infección se encuentran características genéticas, poblacionales y situaciones clínicas que alteran los mecanismos de defensa del huésped (factores intrínsecos) e intervenciones diagnóstico-terapéuticas y sus consecuencias (factores extrínsecos) (Véase tabla 132.2).

**Tabla 132.2.** Factores predisponentes de infección

Características genéticas	Deficiencias de componentes del complemento Agammaglobulinemia Asociadas con defectos en la fagocitosis Deficiencia de mieloperoxidasa y de la molécula de adhesión leucocitaria
Características poblacionales	Edad avanzada Grupo étnico Género
Situaciones clínicas que alteran los mecanismos de defensa del huésped (factores intrínsecos)	Cáncer Diabetes mellitus Sida Cirrosis hepática Enfermedad renal crónica terminal EPOC Desnutrición
Intervenciones diagnóstico-terapéuticas y sus consecuencias (factores extrínsecos)	Tratamiento con altas dosis de corticosteroides Dispositivos externos que interfieren con las barreras físicas de defensa Empleo de antimicrobianos de amplio espectro Desarrollo de multirresistencia de los gérmenes a los antimicrobianos Nutrición parenteral



Los pacientes con edad avanzada, principalmente por encima de los 65 años, tienen mayor susceptibilidad de padecer sepsis grave. En diferentes series internacionales publicadas en países de Europa y Asia se encontraron edades promedio en pacientes con sepsis grave que varían desde 63 años hasta 69 años. El declinar del sistema inmunitario en los ancianos y las variadas comorbilidades y alteraciones orgánicas preexistentes elevan el riesgo de padecer la enfermedad.

Asimismo, se está reconociendo que el grupo étnico y el género pueden contribuir al riesgo diferencial para el desarrollo de la sepsis. En general, los hombres tienen riesgo más alto que las mujeres, sin tener en cuenta su edad. Datos tomados de una cohorte extensa que se llevó a cabo en los EE.UU., dan a conocer que el riesgo relativo en los pacientes masculinos se duplica de forma significativa. En cambio, los mecanismos por los cuales existen diferencias en la incidencia según el grupo étnico son menos conocidos, pero en los grupos no caucásicos se eleva la probabilidad de sepsis y esta es más alta en la población negra que en la blanca, según el citado estudio. Algunos autores hacen notar que esta disparidad puede guardar relación con el estado socioeconómico u otras múltiples condiciones médicas crónicas previas.

Entre las condiciones genéticas que confieren susceptibilidad se encuentran principalmente las deficiencias de componentes del complemento, la agammaglobulinemia, las asociadas con defectos en la fagocitosis, deficiencia de mieloperoxidasa y de la molécula de adhesión leucocitaria. Muchos estudios han enfocado la atención en el polimorfismo de los genes que codifican a las proteínas implicadas en las patogénesis de la sepsis, incluidas citoquinas y otros mediadores involucrados en la inmunidad natural, coagulación y fibrinólisis.

Los pacientes con cáncer tienen un riesgo relativo alto de sepsis y en estudios poblacionales se ha estimado que la probabilidad de padecerla es nueve veces más alta entre ellos que en pacientes sin cáncer. La inmunosupresión provocada por la enfermedad maligna o su tratamiento se considera la causa responsable del mayor riesgo y como grupo más afectado se destaca el de los pacientes con enfermedades hematológicas malignas.

También se han identificado comorbilidades influyentes en la aparición de la sepsis como la diabetes mellitus, el sida, la cirrosis hepática y la enfermedad renal crónica terminal, confirmadas en registros observacionales y estudios epidemiológicos de las unidades de cuidados intensivos de hospitales universitarios de nivel terciario en varios países. Igualmente se señala la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como una enfermedad de riesgo para contraer sepsis. Más de la mitad de los enfermos con sepsis y *shock* séptico, según estas propias estadísticas, presentan comorbilidad como factor de riesgo al ingreso, cuya frecuencia se incrementa entre los que no sobreviven.

Independientemente de la inmunodeficiencia secundaria al sida y las enfermedades neoplásicas, la asplenia funcional o quirúrgica y el tratamiento con altas dosis de corticosteroides se consideran factores de riesgo de sepsis. También se debe tener en cuenta la desnutrición, debido a la influencia en la inmunidad del enfermo y a la función de las proteínas en la respuesta inmunitaria del huésped.

La realización de procedimientos invasivos en las unidades de cuidados intensivos, la colocación de dispositivos externos que interfieren con las barreras físicas de defensa, el empleo previo de antimicrobianos de amplio espectro y la multirresistencia de los gérmenes a los antimicrobianos son otros factores de riesgo extrínsecos que se asocian sobre todo con la sepsis intrahospitalaria y en las unidades de cuidados intensivos. Los pacientes clínicos y politraumatizados también tienen predisposición elevada, así como quienes requieren nutrición parenteral.

En la evolución de la infección, sin embargo, se conocen menos los factores de riesgo de disfunción de órganos, pero es probable que incluyan al microorganismo causal y al foco de infección, la composición genética del paciente, el estado de salud previo, la función orgánica previa y lo oportuno de las intervenciones terapéuticas.

Respecto a la fuente de infección, se ha demostrado que en pacientes con infección respiratoria se incrementa el riesgo de disfunción respiratoria aguda. Sobre lo oportuno de las intervenciones terapéuticas, se ha particularizado en la influencia de la precocidad del tratamiento antimicrobiano, con el inicio de antibióticos con apropiado intervalo y de acuerdo con la localización de la infección.

## Mortalidad

A pesar de la disponibilidad de potentes agentes antimicrobianos, los avances en el tratamiento intensivo, la monitorización avanzada, el inicio precoz del tratamiento y las medidas de sostén para la disfunción de órganos, la mortalidad por sepsis más o menos está entre el 20 y el 30 %. En el caso de la sepsis grave se estima entre el 30 y el 50 % y se incrementa por encima del 50 % cuando se asocia al *shock* séptico, aunque pueden observarse diferencias en la mortalidad entre los diferentes países.

Según datos epidemiológicos procedentes del registro internacional de sepsis *Promoting Global Excellence in Severe Sepsis* (PROGRESS) basados en la atención a 12 881 pacientes de 37 países, la mortalidad hospitalaria global por sepsis grave fue del 50 % (rango del 33 al 66 % en 8 países).

## Fisiopatología

La fisiopatología de la sepsis se actualiza constantemente, a partir de un gran cúmulo de conocimientos teóricos provenientes de la investigación experimental y de laboratorio.

La sepsis es el resultado de una compleja interacción entre el microorganismo infectante y la respuesta inmunitaria, inflamatoria y de la coagulación del huésped. La sepsis con disfunción de órganos ocurre primariamente cuando esa respuesta es inadecuada, y progresa cuando no puede detenerse la infección; hecho relacionado con las características del microorganismo (elevada carga de infección, presencia de superantígenos y otros factores virulentos, resistencia a la opsonización y fagocitosis y resistencia antimicrobiana).

Los eventos fisiopatológicos iniciales en la sepsis dependen sobre todo de la inmunidad innata o natural, de la respuesta inflamatoria y de las defensas del huésped.

## Inmunidad natural, inflamación y respuesta del huésped en la etapa precoz de la sepsis

La defensa del huésped se categoriza de acuerdo con la respuesta innata o adaptativa del sistema inmunitario. En la sepsis, los patógenos activan las células inmunitarias a través de la interacción con receptores de reconocimiento de patrones moleculares de patogenicidad (*Toll Like Receptors*, [TLR, siglas en inglés]) que interactúan con moléculas muy preservadas presentes en los microorganismos, por medio de lo cual el sistema inmunitario innato responde con rapidez.

Se han identificado cuatro clases principales de receptores que actúan parcialmente en los complejos proteínicos denominados inflamomas: receptores parecidos al daño, receptores de la lectina tipo C, receptores parecidos al gen 1 inducible del ácido retinoico y receptores como el dominio de la oligomerización unida al nucleótido. Estos receptores reconocen las estructuras que se conservan entre las especies microbianas, denominados patrones moleculares

asociados al patógeno, lo cual resulta en la regulación -por aumento- de la transcripción del gen inflamatorio y el inicio de la inmunidad innata. En las bacterias grampositivas los TLR-2 reconocen al peptidoglicano, mientras que los TLR-4 a los lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas.

Esta unión entre los microorganismos y los TLR estimula la señalización intracelular, se incrementa la transcripción de moléculas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y la interleucina 1 $\beta$ , y de citoquinas antiinflamatorias como la interleucina 10 (IL-10). Las citoquinas proinflamatorias aumentan la adhesión de las moléculas reguladoras en los neutrófilos y las células endoteliales. Si bien los neutrófilos activados eliminan los microorganismos, también lesionan al endotelio por liberación de mediadores que incrementan la permeabilidad vascular, lo que conduce el flujo de líquido rico en proteínas hacia el pulmón y otros tejidos. Además, las células endoteliales activadas liberan óxido nítrico, un potente vasodilatador que actúa como mediador clave del *shock séptico*.

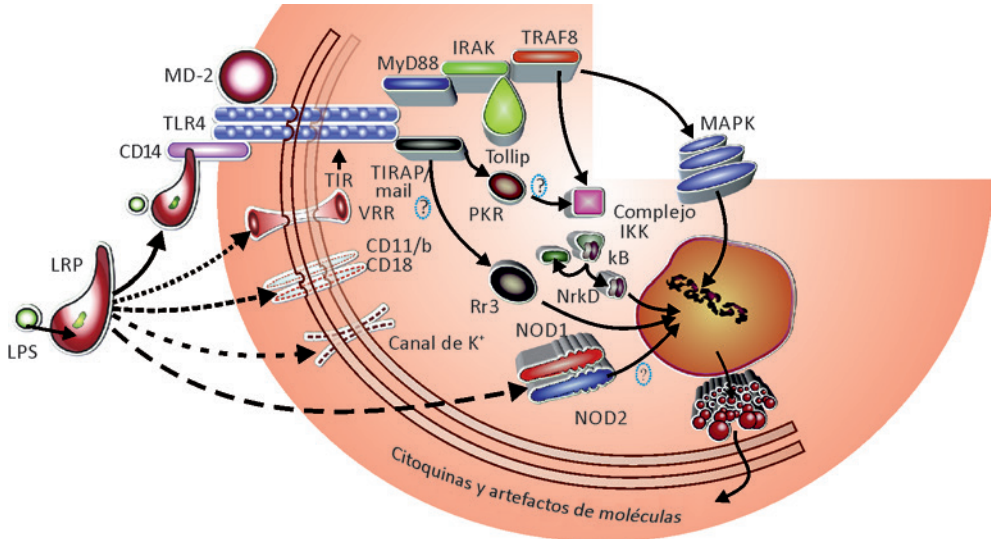
Los mismos receptores también perciben las moléculas endógenas liberadas de las células lesionadas, llamados patrones moleculares asociados al daño, o alarminas, tales como el grupo de proteínas B1 de alta movilidad, proteínas S100, el ARN y el ADN extracelulares y las histonas. Las alarminas también se liberan durante el trauma, lo que da lugar al concepto de que la patogénesis del fallo multiorgánico en la sepsis no es fundamentalmente diferente al de las enfermedades críticas no infecciosas.

La respuesta específica de cada paciente depende del patógeno causal (carga microbiana y virulencia) y del huésped (características genéticas, edad, enfermedades coexistentes y fármacos) se produce a nivel local, regional y sistémico. La composición y dirección de la respuesta del huésped probablemente cambia con el tiempo en paralelo con la evolución clínica. En general, las reacciones proinflamatorias (dirigidas a la eliminación de patógenos invasores) son las responsables del daño colateral del tejido en la sepsis grave, mientras, las respuestas antiinflamatorias (importantes en la lesión hística sistémica y limitada a lo local) están involucradas en una susceptibilidad elevada para adquirir infecciones secundarias. Las respuestas inflamatorias se inician por interacción entre los patrones moleculares asociados a los patógenos expresados por los microorganismos y los receptores de reconocimiento del patrón expresados por las células huésped en la superficie celular (receptores parecidos al daño [RPD] y receptores de lectina tipo C [RLC]), en el endosoma (RPD) o en el citoplasma (receptores parecidos al gen 1 inducible por el ácido retinoico [RPR] y los receptores parecidos al dominio de oligomerización ligada al nucleótido [RLN]). La consecuencia de la inflamación exagerada es daño al tejido colateral y muerte celular necrótica, lo que resulta en la liberación de patrones moleculares asociados al daño, denominadas moléculas peligrosas que perpetúan la inflamación al menos en parte, y actúan en los mismos receptores de reconocimiento del mismo patrón que son desencadenados por los patógenos (Véase fig. 132.1).

## **Amplificación de la respuesta inmunitaria por la inmunidad adaptativa**

Los microorganismos estimulan la respuesta inmunitaria adaptativa mediada por células y la humoral específica, las cuales amplifican la inmunidad innata. Los linfocitos B liberan inmunoglobulinas que se unen a los patógenos y facilitan su entrega por antígenos presentes en los linfocitos y los neutrófilos, lo que puede destruirlos.

El subgrupo de los linfocitos T se modifican en la sepsis. Los linfocitos T cooperadores (CD4+) se categorizan como cooperadores tipo 1 (Th1) y tipo 2 (Th2). Los tipos 1 generalmente secretan citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral- $\alpha$  e interleucina 1 $\beta$ , en tanto los tipos 2 citoquinas antiinflamatorias tales como la interleucina 4 (IL-4) y la interleucina 10 (IL-10), lo que depende del organismo infectante, de la carga bacteriana y otros factores.



**Fig. 132.1.** Secuencia de hechos fisiopatológicos relacionados con la respuesta inflamatoria y sus consecuencias.

## Alteraciones de la coagulación

Otro hecho fisiopatológico importante en la sepsis es la alteración del balance entre factores procoagulantes y anticoagulantes, con incremento de los factores procoagulantes y disminución de los anticoagulantes, lo que propicia la aparición de coagulación intravascular diseminada (CID).

El lipopolisacárido estimula las células endoteliales y provoca el aumento del factor histico, con lo que se activa la coagulación. El fibrinógeno se convierte en fibrina, lo cual conduce a la formación de trombos microvasculares.

En estado de normalidad, los factores anticoagulantes como la proteína C, la proteína S, la antitrombina III y el inhibidor de la vía factor histico, modulan la coagulación. La trombina alfa, unida a la trombomodulina, activa la proteína C por medio de su receptor endotelial. La proteína C activada, inactiva los factores Va y el factor VIIIa e inhibe la síntesis del inhibidor 1 activador del plasminógeno. La proteína C activada disminuye la apoptosis, la adhesión de leucocitos y la producción de citoquinas.

En la sepsis, sin embargo, disminuyen los niveles de proteína C, proteína S, antitrombina III e inhibidor de la vía factor histico. El lipopolisacárido y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  disminuyen la síntesis de trombomodulina y del receptor de proteína C endotelial, con lo que se afecta la activación de la proteína C y se incrementa la síntesis de inhibidor 1 activador del plasminógeno, lo cual provoca supresión de la fibrinólisis.

La clave en el entendimiento de la fisiopatología de las alteraciones de la coagulación en la sepsis, está en reconocer que la respuesta proinflamatoria y procoagulante puede amplificarse por la isquemia secundaria (*shock*) y la hipoxia (lesión pulmonar) a través de la liberación del factor e inhibidor 1 activador del plasminógeno.

La disfunción mitocondrial se estudia en el capítulo 135.

## Alteraciones de la microcirculación

La mayoría de las alteraciones fisiopatológicas de la sepsis grave suceden en la unidad microcirculatoria básica compuesta por la arteriola, los capilares y la vénula poscapilar.

La microcirculación está regulada por un complejo entramado de sistemas endocrinos, paracrininos y mecánicos, que adaptan el aporte de oxígeno a las necesidades metabólicas de cada región.

La expresión heterogénea de la óxido nítrico sintetasa inducible (ONIS), a su vez, determina una derivación anormal del flujo sanguíneo y la apertura de cortocircuitos patológicos en el lecho capilar que, junto con el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria sistémica, son los últimos responsables de la disfunción múltiple de órganos que caracteriza al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

El óxido nítrico tiene una función esencial en la fisiopatología de la sepsis: mantiene la homeostasia microcirculatoria que regula el tono vascular y las alteraciones hematológicas. En aquellos pacientes más graves, con una respuesta inflamatoria persistente y en los que sobrepasa la capacidad de los mecanismos de compensación, puede aparecer parálisis vasomotora permanente, estancamiento del flujo y fenómeno de no reflujo, distrés mitocondrial e hipoxia citopática irreversible, con incremento de la permeabilidad de los poros de la membrana interna de la mitocondria, pérdida total de muerte.

Como conclusión, la sepsis se caracteriza desde el punto de vista fisiopatológico por:

- Interferencia de la respuesta fisiológica normal del organismo ante la invasión de agentes patógenos.
- Una cadena de hechos que llevan al daño hístico difuso.
- Un estado de inmunosupresión adquirida simultáneo o secuencial a la respuesta proinflamatoria que lleva al huésped a la incapacidad para erradicar el agente causal y lo predispone a infecciones secundarias u oportunistas.
- Disfunción mitocondrial responsable de las alteraciones patológicas en el metabolismo de los diferentes órganos y tejidos.
- Por ser compleja y variable: la respuesta inicial del huésped incluye la activación de la vía proinflamatoria y de la respuesta inmune innata antiinflamatoria. Los cambios característicos del sistema inmune varían y dependen de las características del huésped y del patógeno, así como de los eventos médicos recientes (operaciones, otras infecciones). La resolución de los cambios del sistema inmune como respuesta a la sepsis es compleja y frecuentemente prolongada. Muchos pacientes continúan presentando cambios inflamatorios, supresión inmune o ambos estados después de la sepsis debido a la reprogramación epigenética y metabólica de las células inmunes.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas tienen valor para el diagnóstico y en ocasiones constituyen la base fundamental para la sospecha de la sepsis, principalmente cuando no se dispone del resultado de los exámenes complementarios ni se puede determinar con rapidez cuál es el origen primario de la infección. Dependen del sitio de la infección, del microorganismo causal, del estado de salud previo del paciente y del tiempo antes de iniciar el tratamiento. A menudo son inespecíficas y variables, especialmente en el anciano y el inmunodeprimido.

## Historia y antecedentes

Resultan de importancia para determinar la fuente de la infección y obtener información sobre cualquier deficiencia en los mecanismos del huésped, por lo que el interrogatorio al paciente o sus familiares es de especial interés. Se debe precisar:

- Empleo prolongado y reciente de inmunosupresores, corticosteroides, radiaciones y antimicrobianos de amplio espectro. Antecedentes de diabetes mellitus, cirrosis hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras enfermedades. Estos estados son factores predisponentes frecuentes de focos específicos de sepsis. El uso de inmunosupresores y radiaciones, p. ej., favorece la inmunosupresión y la neutropenia, condiciones fuertemente asociadas a la infección bacteriana. La comorbilidad está relacionada con la aparición de diferentes y específicos estados sépticos en un paciente.
- Antecedentes de infección respiratoria previa (viral o bacteriana) o urinaria crónica. También operaciones abdominales, politraumatismo, enfermedades propias del colon, intestino delgado terminal, tracto biliopancreático o apéndice. Permite ubicar la fuente de sepsis en el sistema respiratorio, renal o en el abdomen, respectivamente. Se debe precisar la existencia de lesiones cutáneas, heridas quirúrgicas, lesiones de partes blandas o articulares recientes, de valor para el diagnóstico de las infecciones por estafilococos.
- Colocación reciente de dispositivos externos como catéteres venosos, arteriales, de hemodiálisis y sonda vesical, por el riesgo de bacteriemia intrahospitalaria.

## Síntomas y signos clínicos

Estos son variables e incluyen:

- Generales: de inflamación e hipoperfusión: la fiebre, comúnmente por encima de 38,3 °C se presenta en la mayoría de los pacientes y puede acompañarse de escalofríos, pero alrededor del 33 % de ellos la temperatura es normal. En ocasiones puede ocurrir hipotermia hasta en el 10 % de los enfermos. También se considera como signo de inflamación la taquicardia. Puede aparecer la hipotensión arterial definida de acuerdo con los criterios ya explicados, además de frialdad significativa, sudación profusa, pulsos débiles y oliguria.
- Indicativos de la sepsis: se observan en varios sistemas orgánicos y diferentes etapas clínicas de la sepsis. Algunos síntomas y signos clínicos se desarrollan de manera precoz y son expresión de ella, aun cuando no existe foco infeccioso evidente.

*Sistema nervioso central.* Alteraciones agudas del estado mental sin otra causa explicable (desorientación, confusión mental y coma) o síndrome confusional y de delirio. Pueden constituir signos iniciales y se han definido como encefalopatía de la sepsis. Los movimientos involuntarios y las convulsiones son infrecuentes, a menos que existan comorbilidades previas. Casi nunca se encuentran signos focales persistentes, salvo que la coagulopatía o la hipotensión arterial provoquen lesiones isquémicas o hemorrágicas. El síndrome de encefalopatía posterior reversible o síndrome de PRES (cefalea, encefalopatía, crisis comiciales, alteraciones visuales corticales y edema vasogénico con predominio en la zona parietooccipital) puede aparecer de forma tardía en enfermos con infección, sepsis y *shock*, tras dos semanas de bacteriemia o infección (absceso, neumonía o infección ósea), y a los 30 días después del drenaje de un foco infeccioso o bacteriemia por bacterias grampositivas.

*Sistema cardiovascular.* Taquicardia, taquiarritmias (taquicardia ventricular monomórfica, ritmo idioventricular, taquicardia auricular y fibrilación atrial con respuesta ventricular rápida), aumento de los requerimientos de líquidos (edemas y otros signos de expansión de volumen) e hipotensión arterial. Los eventos cardiovasculares isquémicos son infrecuentes.

*Sistema respiratorio.* Taquipnea, cianosis, aleteo nasal y dificultad respiratoria progresiva. La taquipnea es un signo universal de la sepsis, de aparición precoz.

*Sistema endocrinometabólico.* Manifestaciones clínicas de hiperglucemia e hipoglucemia.

*Sistema hemolinfopoyético.* Palidez cutáneomucosa; hemorragias cutáneas, mucosas o viscerales por coagulación intravascular diseminada tales como petequias, equimosis, epistaxis, hematuria, hematemesis y melena, entre otras.

*Sistema digestivo.* Íleo paralítico, ictericia, náuseas, vómitos e intolerancia a la alimentación.

*Sistema renal.* Oliguria, anuria, hematuria, orinas concentradas y dolor lumbar.

*Parámetros clínicos de la perfusión hística.* Relleno capilar lento, livideces y oliguria.

*Síntomas y signos propios del sitio de la infección.* Aunque no siempre puede identificarse el sitio de la infección, pueden aparecer hallazgos clínicos variables de acuerdo con la fuente de infección o la causa del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que deben identificarse. Estos son:

- Meningismo o alteraciones de los pares craneales, si existe infección del sistema nervioso central.
- Incremento del trabajo respiratorio, estertores crepitantes bibasales, signos de consolidación focal y derrame pleural, arritmia respiratoria, ruidos cardiacos anormales, disminución de los pulsos.
- Contractura abdominal localizada, visceromegalia, ascitis y signos peritoneales (reacción peritoneal o defensa muscular).
- Rash, petequias, manifestaciones de fenómenos embólicos (ej., lesiones de Janeway).
- Presencia de catéteres, prótesis o portadores de implantes metálicos.

*Manifestaciones de disfunción aguda de órganos.* Las disfunciones de órganos que con mayor frecuencia se identifican son respiratoria y cardiovascular, en más del 50 % de los enfermos. El compromiso respiratorio aparece hasta en el 62,8 % de pacientes con sepsis severa. Se manifiesta principalmente por el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), el cual se define por la presencia de hipoxemia e infiltrados pulmonares bilaterales de origen no cardiaco en la radiografía de tórax. La disfunción cardiovascular, presente en alrededor del 51,4 % de los enfermos, se expresa de forma clínica mediante la hipotensión arterial y coincide con la elevación de los niveles de lactato sérico; su persistencia puede obligar al uso de vasopresores después de adecuada expansión con volumen. Puede presentarse además disfunción miocárdica caracterizada por alteración ventricular para responder al tratamiento con líquidos y dilatación ventricular.

Los sistemas nervioso y renal también se afectan durante la sepsis. La disfunción del sistema nervioso central tiene una frecuencia cerca del 49,2 % y se manifiesta típicamente por obnubilación y delirio, sin la existencia de lesiones focales en los estudios imagenológicos. La miopatía y la polineuropatía son también frecuentes, especialmente en enfermos en los cuales se prolonga la estadía en la unidad de cuidados intensivos.

La alteración aguda renal se caracteriza por descenso del gasto urinario y el incremento de los niveles séricos de creatinina; estado que requiere a menudo tratamiento de reemplazo renal. Se presenta entre el 38,1 y el 61 % de los pacientes con *shock* séptico asociada con una

demora del tratamiento antimicrobiano, infección intraabdominal y politransfusión e incrementa de manera significativa la mortalidad, del 34 al 49 %.

El íleo paralítico, el incremento de las aminotransferasas, la alteración del control glucémico, la trombocitopenia y la coagulación intravascular diseminada; la disfunción adrenal y el síndrome del enfermo eutiroideo son también comunes en pacientes con sepsis grave.

La evaluación del número y el grado de disfunción orgánica en un paciente con sepsis grave, por su importancia en el tratamiento, seguimiento y pronóstico, debe realizarse al ingreso del enfermo en la unidad de cuidados intensivos y de modo sistemático. La aplicación de la escala conocida como *Sequential Organ Failure Assesment* (SOFA) se ha generalizado en las unidades de cuidados intensivos para este fin; se emplea también en la mayoría de los estudios epidemiológicos. Se pueden utilizar otros índices como el Logistic Organ Dysfunction System (LODS) y el Multiple Organ Dysfunction Score (MODS). Para profundizar en las particularidades de dichos sistemas de evaluación puede revisarse el capítulo 3.

## Exámenes complementarios

- Hemograma completo: suele encontrarse anemia de causa multifactorial (hemorragia y hemólisis secundarias a coagulopatía, disminución de la producción de eritrocitos por infiltración de la médula ósea, interferencia en la utilización de hierro e inhibición de la producción de eritropoyetina por la acción de las citoquinas como causa de la hipoxia). La leucocitosis con predominio de neutrófilos es lo más característico, alcanza valores por encima de  $12 \times 10^9/L$  y hasta de  $30 \times 10^9/L$ . En la sepsis grave la leucopenia (menor que  $4 \times 10^9/L$ ) no es infrecuente.
- Coagulograma completo: puede aparecer trombocitopenia (plaquetas menor que  $100 \times 10^9/L$ ) y otras alteraciones propias de coagulación intravascular diseminada como: prolongación del tiempo de protrombina, razón normalizada internacional (International Normalized Ratio [INR]) mayor que 1,5 y del tiempo parcial de tromboplastina (TTPa mayor que 60 s). El fibrinógeno puede descender por debajo de 1 g/L e incrementarse el dímero D y los productos de degradación del fibrinógeno (PDF). La coagulopatía se desarrolla en aproximadamente el 39,5 % de los pacientes.
- Glucemia: la hiperglucemia (mayor que 7,7 mmol/L) es característica y se origina por un incremento en la producción de glucosa (glucogenólisis y neoglucogénesis) en un entorno de “resistencia a la insulina” de origen multifactorial: hormonas contrarreguladoras e intervención de los diferentes mediadores lesionales (IL-1, TNF-  $\alpha$  o IL-6). La hipoglucemia suele asociarse a la insuficiencia hepática.
- Bilirrubina: se eleva hasta el 54 % de los pacientes con sepsis (hiperbilirrubinemia total mayor que 70  $\mu\text{mol/L}$ ) y es superior en aquellos con hepatopatía o neoplasias previas. Se invoca el efecto de citoquinas para explicar el aumento de la bilirrubina.
- Transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica y fosfatasa alcalina: Existe un aumento desproporcionado de estas enzimas en relación con la hiperbilirrubinemia.
- Urea y creatinina: en la sepsis se produce hiperazoemia, con elevaciones de la creatinina mayor que 176,8  $\mu\text{mol/L}$ . La lisis excesiva de proteínas hísticas durante el estado hipercatabólico de la sepsis y la insuficiencia renal aguda, explican tal comportamiento.
- Albúmina sérica: se ha comprobado disminución significativa de sus niveles durante el periodo febril.



- Gasometría arterial: al inicio de la enfermedad puede aparecer alcalosis respiratoria como consecuencia de la hiperventilación. De forma progresiva aparece acidosis metabólica con aumento del ácido láctico. Si se agrega una insuficiencia respiratoria, la acidosis es mixta y se detecta hipoxemia arterial. Se debe tomar la  $PaO_2$  arterial para estimar la relación  $PO_2/FiO_2$ . Este índice en la sepsis puede ser menor que 300. En la sepsis grave menor que 250, si no existe neumonía como fuente de infección, y menor que 200 en presencia de neumonía.
- Ionograma: los principales trastornos electrolíticos son la hipercloremia, la hiponatremia y la hiperpotasemia. Un hallazgo frecuente es la hiperfosfatemia.
- Otros estudios: elevación de la amilasa sérica y lipasa sérica.

## Biomarcadores de la inflamación e infección

Los biomarcadores se definen como una molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico, y sirven para monitorear la respuesta al tratamiento. En la sepsis se consideran biomarcadores a las citoquinas, proteínas de fase aguda; factores de la coagulación, vasodilatación, daño endotelial, disfunción orgánica, receptores solubles y a los marcadores de superficie celular.

Aunque en la actualidad se han identificado más o menos 200 biomarcadores, no existe aquel que resulte ideal ni todos son accesibles a su uso desde los servicios de urgencias y unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, se le atribuye utilidad debido a su:

- Capacidad diagnóstica: determinados biomarcadores permiten establecer el diagnóstico precoz antes de que aparezcan los signos y síntomas de una infección bacteriana grave y cuando las manifestaciones clínicas son inespecíficas y variables, como en el paciente anciano e inmunodeprimido. Su empleo acorta el tiempo del diagnóstico clínico de la sepsis y facilita el inicio precoz de las medidas terapéuticas adecuadas, además de ayudar a distinguir entre las causas infecciosas y no infecciosas del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y entre infecciones bacterianas y virales.
- Capacidad pronóstica: se ha corroborado el valor de algunos biomarcadores para cuantificar y estratificar el riesgo de complicaciones y muerte.

Entre los biomarcadores de mayor importancia para el diagnóstico de la sepsis y más utilizados en la actualidad en la práctica clínica se encuentran:

- Procalcitonina: proteína producida como respuesta a la infección, inflamación o ambos procesos y reactante de fase aguda. Comienza a elevarse de 2 a 3 h después de la agresión bacteriana. Su pico máximo se alcanza a las 12 h y su vida media es de 20 a 36 h. Tiene una sensibilidad y especificidad del 90 % para el diagnóstico de sepsis con un punto de corte mayor que 2 ng/mL, cuando la determinación se realiza mediante técnica semicuantitativa. Es el biomarcador más importante para el diagnóstico inicial agudo de sepsis.
- Factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucinas (IL): el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1 (IL-1), 6 (IL-6), 8 (IL-8) y 10 (IL-10) son citoquinas proinflamatorias, características de la fase hiperinflamatoria de la sepsis. Poseen una rápida respuesta y alcanzan su máximo nivel de 2 a 3 h; su bioestabilidad es baja y su vida media es corta. La IL-6 y la IL-8 se destacan como las citoquinas con mayor sensibilidad y especificidad (mayor que el 90 %) para distinguir la sepsis de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica no infeccioso. La

IL-6 tiene mayor capacidad diagnóstica de sepsis que la IL-8, pero significativamente menor que la procalcitonina, por lo que su papel es mejor como marcador pronóstico.

- Proteína C reactiva: proteína reactante de fase aguda, pero con cinética más lenta que la de procalcitonina. Se eleva a las 12 h, justo cuando la procalcitonina alcanza su nivel máximo. Los valores normales (0-8 mg/L) dependen de la edad, sexo y raza. Para los hombres el límite superior normal también se puede estimar a partir del cociente edad/50+1 y para las mujeres, del cociente edad/+0,6. A partir de los 70 años se incrementa a 10 mg/L el límite superior.
- Lactato: es el mejor biomodulador de hipoperfusión e hipoxia hística. Cuando sus niveles se elevan indican la existencia de disfunción orgánica, por lo cual su utilidad se limita para el diagnóstico precoz. Un nivel de lactato mayor que 2,5 mmol/L debe vigilarse estrechamente, ya que ha demostrado tener un valor predictor independiente de gravedad, mala evolución y mortalidad. Permite decidir la resucitación inicial con líquidos en el paciente con sepsis, aun cuando no existe hipotensión arterial, para lo cual se fija un nivel mayor o igual que 4 mmol/L.
- Receptor de superficie expresado en las células mieloides (sTREM 1): es una molécula emparentada con las inmunoglobulinas que se encuentran en los neutrófilos y en los monocitos. Se incrementa en pacientes con sepsis y permite evaluar la evolución a sepsis grave. Tiene un patrón de respuesta variable en su cinética; se incrementa a partir de la 2 a 3 h, pero puede mantenerse elevado durante varios días, lo cual condiciona su utilidad diagnóstica precoz. Posee un menor poder predictivo que la procalcitonina y otros biomoduladores. Se han señalado limitaciones en ancianos e inmunodeprimidos y su uso se centra a la unidad de cuidados intensivos.
- Neopterinina: derivado de las pteridinas. Es liberada por macrófagos activados estimulados por el interferón gamma. Marcador de infección vírica que se eleva más temprano y acentuadamente que en la infección bacteriana. Es útil para distinguir entre ambas causas en enfermos con infecciones respiratorias (en especial neumonía), aunque se incrementa en infecciones pulmonares por bacterias intracelulares. Su rendimiento diagnóstico es mayor cuando se usa junto con la procalcitonina. Alcanza pico máximo tras varios días del inicio de la infección y se ha relacionado con otras enfermedades.
- Proadrenomodulina (proADM): se utiliza la región medial de la proADM. Su valor es más bien pronóstico, pero tiene utilidad en el diagnóstico de la infección bacteriana frente a la vírica; de sepsis y su evolución a sepsis grave y como predictor de bacteriemia.

La medición combinada de biomarcadores resulta mucho más eficaz que la de uno de ellos aislado. La procalcitonina unida a complemento 3a (C3a) resulta eficaz para diferenciar la sepsis del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La forma soluble del receptor activador del plasminógeno tipo urocinasa (suPAR), sTREM 1, el factor inhibidor de la migración de macrófago, proteína C reactiva, procalcitonina y los leucocitos cuantificados en conjunto son útiles para el diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica por infección. La procalcitonina, sTREM 1 y CD64 permiten diagnosticar la sepsis, y la temperatura, la frecuencia cardiaca, la presión arterial, los leucocitos y la procalcitonina diferenciarla del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

La clasificación, principales características y utilidad de los principales biomarcadores empleados para el diagnóstico de sepsis se especifican en la tabla 132.3.

**Tabla 132.3.** Clasificación, características y utilidad de los principales biomarcadores diagnósticos de la inflamación y la infección

Biomarcador	Origen	Utilidad	Limitaciones
Proteínas de fase aguda			
Procalcitonina (PCT)	Tiroides Células neuroendocrinas del pulmón	Capacidad diagnóstica (90 %). Relacionado con infección bacteriana, sepsis, sepsis grave, bacteriemia. Guía para el tratamiento antimicrobiano. Principal BM para diagnóstico inicial de sepsis	Se eleva en neonatos, trauma grave, cirugía mayor reciente, fungemia masiva, <i>shock</i> cardiogénico grave, infección por Plasmodium, carcinoma medular de tiroides, carcinoma microcítico de pulmón, síndrome carcinoide, isquemia mesentérica y pancreatitis aguda
Proteína C reactiva (PCR)	Hapocitos por estímulo de interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8)	Relacionada con infección bacteriana, sepsis y bacteriemia. Guía para el tratamiento antimicrobiano. BM de referencia del SRIS	Cinética lenta. Elevación tardía. Menor sensibilidad y especificidad que PCT. Capacidad diagnóstica insuficiente salvo, que no se disponga de otros BM. Valores de acuerdo con edad, sexo, raza. Elevada en pacientes quirúrgicos y otros procesos inflamatorios.
Citoquinas proinflamatorias			
Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )	Macrófagos	Se eleva en la sepsis por gramnegativos. Rápida respuesta y máximo nivel en pocas horas (2-3 h)	Poca bioestabilidad. Vida media corta.
Interleucina-6 (IL-6)	Células del sistema mononuclear fagocítico	Sensibilidad y especificidad para distinguir sepsis de un SRIS no infeccioso y progresión a sepsis grave. Rápida respuesta. Buena capacidad diagnóstica en neutropénicos. Mayor capacidad diagnóstica que IL-8. Guía para tratamiento	Menor capacidad diagnóstica que PCT. Se elevan en enfermedades reumáticas autoinmunes. Poca bioestabilidad. Vida media corta
Interleucina-8 (IL-8)	Células del sistema mononuclear fagocítico	Rápida respuesta. Se ha relacionado con gravedad, mala evolución (CID, DMO). Utilidad en neutropénicos. Sensibilidad (63 %) y especificidad (78 %)	Poca bioestabilidad. Vida media corta

**Tabla 132.3.** Continuación

Biomarcador	Origen	Utilidad	Limitaciones
Interleucina-12 (IL-12)	Células del sistema mononuclear fagocítico	Se ha relacionado con infección bacteriana y sepsis, principalmente en niños. Buena sensibilidad y especificidad >90 %	Poca bioestabilidad. Vida media corta
Receptores solubles			
sTREM 1	Neutrófilos y monocitos	Se ha relacionado con la sepsis grave y el <i>shock</i> séptico. Puede mantenerse elevado durante días (más útil en UCI)	Menos poder predictivo que la PCT. Limitaciones en ancianos e inmunodeprimidos.
CD 64	Neutrófilos y monocitos	Excelente capacidad para detectar la presencia de infección, sepsis o ambas, comparable con la PCT. Buena correlación con la progresión de la sepsis	Moderada capacidad pronóstica
CD 14	Neutrófilos y monocitos	Comparable con PCT para el diagnóstico de infección bacteriana. Buena correlación con el grado de gravedad de la infección	Menor capacidad pronóstica
Complementos			
C3, C4, C5a	Fagocitosis de microorganismos y SRIS	Tiene capacidad para distinguir entre pacientes con sepsis y SRIS	Puede elevarse en enfermedades inflamatorias autoinmunes. C5a tiene actividad proinflamatoria y antiinflamatoria. No adecuado para uso en servicios de urgencias
Daño vascular endotelial y/o vasodilatación			
Neopterinina	Macrófagos activados estimulados por interferón alfa	Marcador de infección vírica. Permite distinguir de la infección bacteriana. Orientación causal en la neumonía adquirida en la comunidad	Alcanza pico máximo más tarde. Se eleva en otras enfermedades no infecciosas

**Tabla 132.3.** Continuación

Biomarcador	Origen	Utilidad	Limitaciones
Pro-ADM	Neutrófilos y monocitos	Aumenta en situaciones de estrés celular. Permite estratificar la gravedad de la sepsis. Distinguir entre infección viral y bacteriana. Predictor de bacteriemia	Aumenta en las enfermedades cardiovasculares
Factores de la coagulación			
Dímero D	Degradación de la plasmina	Relacionado con la gravedad. Predice mala evolución (FMO, CID). Permite diferenciar la CID de otros procesos que causan trombocitopenia (hepatopatía)	Se incrementa en pacientes con trauma, operación reciente y tromboembolismo reciente. Sus niveles pueden modificarse en pacientes con daño renal o hepático
Antitrombina III (AT-III)		Permite predecir FMO y mortalidad	
Otros biomarcadores			
Lactato	Hígado	Mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia histica. Utilidad de seriación y medición del aclaramiento. Guía de tratamiento de soporte hemodinámico	No permite diferenciar la sepsis de un SRIS no infeccioso. No permite el diagnóstico precoz de sepsis; sus niveles se elevan cuando hay disfunción de órganos
Fosfolipasa A2		Se ha relacionado con sepsis y bacteriemia con sensibilidad y especificidad > 90 %	

Leyenda: BM: biomarcador; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. CID: coagulación intravascular diseminada. DMO: disfunción múltiple de órgano.

## Estudios imagenológicos

Se recomienda que los estudios por imágenes se realicen de inmediato para tratar de verificar posible fuente de infección y en dependencia de la posibilidad de traslado de los pacientes de acuerdo con su estabilidad hemodinámica, ya que este resulta riesgoso aun en centros sanitarios organizados y bien dotados de personal.

**Radiografía de tórax.** Puede mostrar radioopacidad unilobular o segmentaria, multilobular o bilateral si existe neumonía como fuente de infección y de acuerdo con el germen causal. También pueden observarse cavidades o absceso de pulmón, áreas de necrosis con cavitación o sin ella y niveles hidroaéreos. En una proporción de pacientes se detecta derrame pleural y atelectasia. La presencia de opacidades bilaterales no totalmente explicadas por derrame pleural, la presencia de colapso pulmonar o alveolar son imágenes radiográficas de distrés respiratorio agudo que pueden encontrarse cuando no exista insuficiencia cardíaca o sobrecarga de volumen y se desarrolle dicha complicación.

**Ecografía pleuropulmonar.** Es útil en el diagnóstico de derrame pleural, de condensación por neumonía y atelectasia. Complementa la información hemodinámica de la ecocardiografía con la valoración del agua extravascular pulmonar e informa de la aireación pulmonar en múltiples enfermedades.

**Ecografía abdominal.** Permite detectar focos de infección localizados en la cavidad abdominal como colecciones de la pared abdominal (abscesos, hematomas) y colecciones líquidas retroperitoneales e intraperitoneales (subfrénicas, inframesocólicas, subhepáticas, abscesos tuboováricos). Puede demostrar líquido libre en la cavidad peritoneal, que indica peritonitis a nivel de la pelvis y otras zonas declives del abdomen. Cuando el foco infeccioso es urinario pueden observarse colecciones líquidas en el espacio pararenal y signos de pionefrosis. Es útil para el diagnóstico de afecciones orgánicas como pancreatitis aguda complicada, colecistitis, apendicitis, colangiitis, entre otras y para el drenaje percutáneo de colecciones y toma de cultivo de un absceso.

**Ecocardiograma intratorácico.** Permite evaluar la estructura y función cardíaca. La disfunción diastólica ventricular izquierda es un hallazgo común en los pacientes con sepsis y *shock* séptico. En el caso de miocarditis puede observarse trastornos segmentarios de la contractibilidad miocárdica, dilatación ventricular y disminución de la fracción de eyección. Es útil además para evaluar signos de hipovolemia grave, derrame pericárdico, dimensiones de la vena cava de acuerdo con las variaciones respiratorias y el cálculo de la velocidad aórtica.

**Tomografía axial computadorizada y por emisión de positrones.** Es una herramienta valiosa para la localización del foco de infección en pacientes con *shock* séptico, cuando fallan los métodos diagnósticos convencionales y para la aspiración (guiada con agujas) de abscesos y colecciones. Permite detectar focos de infección intraabdominal, torácica, renal, de músculos abdominales y partes blandas; evacuarlos cuando sea posible mediante punción y tomar cultivos para identificar el germen.

**Resonancia magnética nuclear.** Útil para identificar lesiones cerebrales difusas en la sustancia blanca provocadas por la sepsis y el *shock* séptico prolongado y para realizar mediciones de la oxigenación hística cerebral. Se emplea para el diagnóstico de encefalopatía reversible posterior en pacientes con *shock*.

**Centellograma.** Se ha utilizado centellograma con <sup>67</sup>galio y con ciprofloxacina-Tc 99 m para el diagnóstico de abscesos de la cavidad abdominal, absceso hepático, infecciones óseas, absceso esplénico, del psoas y otros.

## Estudios microbiológicos

Se deben obtener cultivos apropiados antes de que se inicie el tratamiento antimicrobiano y sin causar un retraso importante (mayor que 45 min) para su administración.

**Hemocultivos.** Se recomiendan la toma de al menos dos conjuntos de hemocultivos (en frascos, para bacterias aerobias y anaerobias) antes del tratamiento antibiótico; uno recogido por vía percutánea y otro a través de dispositivo de acceso vascular, a menos que este haya sido insertado recientemente (menos de 48 h). En pacientes con catéteres permanentes (durante más de 48 h) se debe extraer un hemocultivo a través del lumen de cada dispositivo de acceso vascular (si es factible, particularmente con los dispositivos vasculares con signos de inflamación, disfunción en el catéter o indicios de formaciones de trombos).

La toma de hemocultivos de la periferia y a través de un dispositivo de acceso vascular es una estrategia importante; si se aísla la misma bacteria de ambos cultivos, aumenta la probabilidad de que la bacteria esté causando la sepsis. Los cultivos cuantitativos del catéter y la sangre periférica también pueden ser útiles para determinar si el catéter es la fuente de infección. No se ha demostrado que la obtención de cultivos en sangre mejore con las extracciones secuenciales, ni cuando coinciden con los picos de temperatura. El volumen de cantidad extraída con el tubo de cultivo debe ser mayor o igual que 10 mL.

**Cultivos cuantitativos y semicuantitativos de las secreciones traqueobronquiales.** Se recomiendan casi siempre para el diagnóstico de la neumonía asociada al ventilador, aunque su valor diagnóstico permanece poco esclarecido.

**Tinción de Gram.** Puede ser útil en particular en las muestras de las vías respiratorias, para determinar si las células inflamatorias están presentes (más de cinco leucocitos polimorfonucleares/campo de alta resolución y menos de diez células escamosas/campo de baja resolución) y si en los cultivos se aislarán patógenos de las vías respiratorias bajas.

**Cultivos de diferentes focos de infección, preferentemente cuantitativos para bacterias.** De orina, líquido cefalorraquídeo, heridas, secreciones vaginales, líquido peritoneal y otros líquidos corporales. También se recomiendan para hongos.

**Diagnóstico directo de virus.** Pruebas de detección de antígeno o detección genómica en muestras respiratorias (exudado nasofaríngeo, aspirado nasofaríngeo, lavado broncoalveolar y aspirado bronquial): se recomiendan durante periodos de aumento de la actividad gripal y en enfermos con neumonía.

**Análisis del 1,3 β-D-glucano y análisis de anticuerpos manano y antimanano.** Cuando la candidiasis invasiva se encuentra presente en el diagnóstico diferencial de infección.

## Otros estudios

- En caso de neumonía debe realizarse antigenuria para *Neumococo* y *Legionella*; serología para virus y bacteria.
- Enzimoimmunoanálisis: anticuerpos IgM e IgG anti*Clamydophila pneumoniae*, anti*Mycoplasma pneumoniae* y antiCitomegalovirus.
- Inmunofluorescencia indirecta: anticuerpos IgG anti*Legionella pneumophila* serogrupos 1-6.
- Fijación de complemento: anticuerpos totales antiviral sincitial respiratorio, antiviral influenza A, antiviral influenza B, antiviral parainfluenza y antiadenovirus).

**Métodos diagnóstico rápido no basados en cultivos** (reacción en cadena de la polimerasa, espectroscopia de masas o micromatrices). Pueden resultar útiles para una identificación más

rápida de los patógenos y la resistencia a los antibióticos. Estas metodologías podrían usarse para los patógenos de cultivo difícil o en situaciones clínicas donde los agentes antimicrobianos empíricos se han administrado antes de que se obtengan las muestras de cultivo. La experiencia clínica continúa siendo limitada, se requieren más estudios antes de recomendar estos métodos moleculares sin cultivo como un reemplazo de los métodos habituales de hemocultivo.

## Diagnóstico

El diagnóstico de sepsis se basa principalmente en la presencia de signos y síntomas de sepsis antes expresados, acompañados por la disfunción de órganos debida a la infección. En la identificación de la sepsis es importante evaluar la disfunción de órganos por lo que qSOFA resulta útil.

## Tratamiento

La aplicación de las medidas terapéuticas debe iniciarse después del diagnóstico y en el servicio donde se encuentre el enfermo, sin esperar para ello el traslado a la unidad de cuidados intensivos. La sepsis es una emergencia médica y cada hora de retraso en el tratamiento aumenta la mortalidad. La “Campaña Sobrevivir a la Sepsis” dio a conocer la Guía de Práctica Clínica Internacional para el tratamiento y seguimiento de pacientes con sepsis y *shock* séptico 2016, y en 2018 un paquete de medidas que se dirige esencialmente al tratamiento inicial, que debe realizarse en la primera hora (conocido en inglés como paquete *Hour-1*) después de la presentación de la sepsis, este se centra en cinco pasos de tratamiento después de reconocer la sepsis.

Las medidas que se deben lograr en la primera hora son (actualización 2018):

- Medir el nivel de lactato: si el lactato inicial se eleva ( $>2$  mmol/L), debe volver a medirse entre 2 y 4 h para guiar la reanimación con el objetivo de normalizar el lactato en pacientes con niveles elevados como marcador de hipoperfusión hística.
- Obtener cultivos de sangre antes de los antibióticos: los hemocultivos apropiados incluyen al menos dos series (aerobia y anaerobia). La administración de una terapia antibiótica adecuada no debe demorarse para obtener hemocultivos.
- Administrar terapia empírica de amplio espectro con uno o más antimicrobianos intravenosos para cubrir todos los patógenos probables, debe iniciarse inmediatamente para los pacientes que presentan sepsis o *shock* séptico. La terapia antimicrobiana empírica debe reducirse una vez que se establecen las identificaciones y las sensibilidades del patógeno, o se interrumpe si se toma la decisión de que el paciente no tiene infección.
- Administrar líquidos intravenosos: la reanimación con líquidos inicial debe comenzar inmediatamente después de reconocer a un paciente con sepsis e hipotensión o ambas y lactato elevado, y debe completarse dentro de las 3 h después del reconocimiento. Las directrices recomiendan que esto incluya un mínimo de 30 mL/kg de líquido cristalino intravenoso.
- Administrar vasopresores: la restauración urgente de la presión de perfusión adecuada para los órganos vitales es una parte esencial de la reanimación, lo cual no debe ser retrasado. Si no se restablece la presión arterial después de la reanimación con líquidos inicial, los vasopresores deben comenzar dentro de la primera hora para alcanzar una presión arterial media mayor o igual que 65 mmHg.



Dentro del tratamiento de la sepsis y el *shock* séptico, que incluye esta guía, se considera el específico o primario y el complementario.

## Tratamiento específico o primario

- Control de la fuente de infección mediante el tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro y drenaje del foco séptico.
- Tratamiento hemodinámico (líquidos).

*Antibióticos.* Se recomienda la administración de antibióticos efectivos por vía intravenosa tan pronto como sea posible y dentro de la primera hora después del reconocimiento de la sepsis y luego de la toma de los cultivos, ya que se ha demostrado en varios estudios que cada hora de demora en la administración de los antibióticos aumenta proporcionalmente la mortalidad. Esta medida también debe ser una prioridad con lo cual se logra una supervivencia del 79,9 % al alta hospitalaria cuando se aplica correctamente. Los enfermos pueden requerir un acceso vascular adicional para no interferir en la reanimación intensiva con líquidos. El acceso intraóseo, que se puede establecer en forma rápida y confiable (incluso en adultos), se utiliza para administrar rápidamente las dosis iniciales de cualquier antibiótico.

La selección del tratamiento antimicrobiano inicial y empírico deberá basarse en la edad del paciente, la causa de la sepsis, el origen de la infección (comunitaria o intrahospitalaria), la presencia y tipo de disfunción orgánica, la comorbilidad asociada, el empleo previo de antibiótico (3 meses antes), sus propiedades farmacológicas y el patrón de sensibilidad de patógenos en la comunidad y el hospital.

La selección inicial del tratamiento antibiótico debe ser suficientemente amplia para cubrir todos los patógenos probables. El tratamiento empírico inicial debe incluir uno o más fármacos bactericidas con actividad demostrada contra los patógenos probables causantes de la infección, y que penetren en concentraciones adecuadas en los tejidos que se supone son la fuente de infección. Los pacientes con sepsis requieren tratamientos de amplio espectro hasta que la bacteria causal y sus sensibilidades antibióticas estén definidas. Sin embargo, tan pronto como se identifique el patógeno causal, se debe realizar reducción de la dosis y seleccionar el agente antimicrobiano más apropiado que cubra el patógeno, resulte seguro y rentable. La supervivencia es del 50,2 % cuando el tratamiento antimicrobiano inicial es adecuado y del 10,3 % si no es correcto.

Con mayor frecuencia se utiliza un fármaco carbapenémico de amplio espectro (p. ej., meropenem, imipenem-cilastatina o doripenem) o una combinación de penicilina de rango extendido e inhibidores de los betalactámicos (p. ej., piperacilina y tazobactam o ticarcilina y clavulanato). También se pueden utilizar varias cefalosporinas de tercera generación o superiores, especialmente como parte de una pauta de administración que incluya varios fármacos. Obviamente, las pautas de administración pueden (y deben) modificarse según la ubicación anatómica de la infección si esta fuera aparente y por el conocimiento de la flora microbiológica local.

Se deberá tener en cuenta el riesgo de resistencia a los betalactámicos y fármacos carbapenémicos de amplio espectro entre los bacilos gramnegativos.

Se recomienda agregar un agente complementario a la pauta de administración empírica de los pacientes con riesgo elevado de infección con dichos patógenos multirresistentes (p. ej., *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, etc.) para aumentar la probabilidad de administración de al menos un agente activo. De manera similar, en situaciones de un riesgo significativo para otros patógenos resistentes o atípicos, se justifica el agregado de un agente específico para el patógeno con la finalidad de ampliar la cobertura. Se puede utilizar vancomicina, teicoplanina u otro agente

antiMRSA cuando existan factores de riesgo para *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA). Un riesgo importante de infección con las especies de *Legionella* exige el agregado de un macrólido o una fluoroquinolona.

Al elegir un tratamiento empírico, debe considerarse la virulencia y la creciente prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y a betalactámicos de amplio espectro, así como la resistencia a fármacos carbapenémicos entre los bacilos gramnegativos en algunas comunidades y entornos de asistencia sanitaria. Es importante considerar si la *Candida albicans* o alguna de sus subespecies son patógenos probables y si es necesaria la selección de tratamiento antifúngico (equinocandina, triazoles como el fluconazol o formulación de anfotericina B).

El tratamiento empírico combinado se recomienda para pacientes neutropénicos con sepsis y para aquellos con patógenos bacterianos difíciles de tratar y que son resistentes a varios fármacos como acinetobacter y *Pseudomonas spp.* El uso continuo de combinaciones específicas en estas situaciones es aconsejable incluso después de disponerse de la prueba de sensibilidad. Para los pacientes con infecciones graves asociadas con insuficiencia respiratoria y shock séptico se sugiere la politerapia con un espectro extendido de betalactámicos, además, un aminoglicósido o fluoroquinolona si existe bacteriemia por *P. aeruginosa*. De modo similar, se debe elegir una combinación más compleja de betalactámicos y un macrólido para pacientes con shock séptico por infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*.

Las combinaciones complejas podrían ser necesarias en situaciones en que los patógenos sumamente resistentes a los antibióticos prevalecen, con tratamientos que incorporen fármacos carbapenémicos, colistina, rifampicina u otros agentes. Sin embargo, un ensayo controlado reciente demostró que la adición de fluoroquinolona a un fármaco carbapenémico como tratamiento empírico, no mejoró el resultado en una población con bajo riesgo de infección por microorganismos resistentes.

Se sugiere que el tratamiento combinado, cuando se utiliza de manera empírica, no debe administrarse durante más de 3 a 5 días y debe evaluarse tan pronto se conozca el perfil de sensibilidad. Si al inicio se utiliza politerapia, se puede realizar la reducción gradual de la dosis con la interrupción de la politerapia dentro de los primeros días como respuesta a la mejoría clínica o la evidencia de la resolución de la infección. Esto se aplica tanto para la politerapia dirigida (las infecciones con cultivos positivos), como para el tratamiento empírico (las infecciones con cultivos negativos). Se deben optimizar las estrategias de administración de dosis de antibióticos, sobre la base de los principios de farmacocinética/farmacodinámica y las propiedades específicas del fármaco.

En general, en pacientes con sepsis la duración del tratamiento debe ser de 7 a 10 días, si desde el punto de vista clínico está indicado; la duración más larga puede ser apropiada en pacientes que tienen respuesta clínica lenta, focos de infección no drenados, bacteriemia por *S. aureus*, algunas infecciones fúngicas y víricas o deficiencias inmunitarias, incluida la neutropenia. Ciclos más breves son adecuados en algunos pacientes, especialmente en aquellos con resolución clínica rápida después de un control eficaz del origen de la sepsis intraabdominal o urinaria, y en aquellos con pielonefritis anatómicamente no complicada.

El tratamiento antiviral se debe iniciar lo más rápido posible en pacientes con sepsis grave de origen viral. En tal sentido se recomienda:

- Tratamiento antiviral temprano de gripe supuesta o confirmada en personas con gripe grave (p. ej., aquellos que tengan una enfermedad grave, complicada o progresiva o que requieran hospitalización).
- Tratamiento antiviral temprano de gripe supuesta o confirmada para personas con alto riesgo de complicaciones gripales.

- Tratamiento con un inhibidor de neuraminidasa (oseltamivir o zanamivir) para personas con gripe causada por el virus H1N1 de 2009, el virus de gripe A (H3N2) o el virus de gripe B, o cuando se desconoce el tipo de virus de gripe o el subtipo de virus de gripe A.

No se deben utilizar agentes antimicrobianos en pacientes con estados inflamatorios graves, en los que se identifique una causa no infecciosa. No se recomienda la profilaxis antibiótica sistémica prolongada en pacientes con estados inflamatorios graves de origen no infeccioso (p. ej., pancreatitis grave, quemaduras). Cuando se determine que no existe infección deben interrumpirse de inmediato para minimizar la probabilidad de que el paciente se infecte con un patógeno resistente o desarrolle un efecto adverso. Sin embargo, los hemocultivos son negativos en más del 50 % de los enfermos con sepsis y *shock* séptico si reciben tratamiento empírico con estos fármacos, aun cuando muchos de ellos es posible que tengan infecciones causadas por bacterias u hongos. Por consiguiente, las decisiones de continuar, reducir o interrumpir el tratamiento antibiótico deben realizarse según el juicio del médico y la información clínica. Los expertos sugieren los bajos niveles de procalcitonina o de algunos biomarcadores similares para decidir no continuar el tratamiento en pacientes supuestamente sépticos que no tienen una infección posterior comprobada, aunque todavía la experiencia clínica con esta estrategia es limitada.

Una revisión sistemática elaborada por la Cochrane con datos de 493 estudios realizados hasta 2012, concluyó que no existe evidencia adecuada y directa que apoye que la desescalación del tratamiento antimicrobiano es efectiva y segura en pacientes adultos con sepsis, sepsis grave y *shock* séptico. Se requieren ensayos clínicos controlados y aleatorizados futuros para investigar los beneficios de esta medida.

Sin embargo, en pacientes inmunocompetentes con bacteriemia por bacilos gramnegativos difíciles de tratar y con bacterias sensibles al antibiótico, se ha demostrado que la desescalación no tuvo efectos negativos sobre la mortalidad, la evolución de los pacientes fue adecuada y se produjo reducción significativa de los costos por el consumo de antimicrobianos.

## Control de la fuente de infección

El control de un foco infeccioso susceptible de ser eliminado mediante una intervención quirúrgica es una prioridad en las primeras horas de atención al paciente con *shock* séptico, preferentemente después de una reanimación inicial satisfactoria.

Se debe realizar el diagnóstico anatómico específico de la fuente de infección con rapidez (infección necrotizante de partes blandas, peritonitis, colangiitis, infarto intestinal) para ejecutar una intervención encaminada a su control dentro de las primeras 6 a 12 h desde el diagnóstico, si es posible. Las técnicas de imágenes (radiografía, ecografía y tomografía) deben usarse con prioridad para la identificación precoz del foco, principalmente abdominal.

Los focos sépticos intraabdominales son quizás los más difíciles de diagnosticar o excluir de forma precoz. Se recomienda que en la necrosis peripancreática infectada, la intervención definitiva debiera posponerse hasta que los tejidos viables y no viables estén bien demarcados. Se debe valorar además la utilización de intervención efectiva asociada con el menor traumatismo fisiológico posible: drenaje percutáneo de un absceso en lugar del drenaje quirúrgico. Si los dispositivos de acceso intravascular son posible fuente de sepsis grave, deben extraerse de inmediato después de que se hayan establecido otros.

Los focos de infección, susceptibles a la aplicación de medidas de control de fuente, son principalmente: absceso intraabdominal, úlcera gastrointestinal, colangiitis o pielonefritis, isque-

mia intestinal, infección necrotizante de partes blandas y otras infecciones de tejido profundo como empiema o artritis séptica.

Los dispositivos intravasculares como los catéteres venosos centrales pueden ser la fuente de sepsis, por lo que deben extraerse rápidamente después del establecimiento de otro sitio de acceso vascular. Cuando no existe *shock* séptico ni fungemia, algunas infecciones en catéteres entunelados pueden tratarse de manera eficaz con tratamiento antibiótico prolongado, si no pudiera realizarse la extracción del catéter. Sin embargo, la extracción del catéter junto con el tratamiento antibiótico es la opción preferida y definitiva, siempre que sea posible.

En la tabla 132.4 aparecen las técnicas recomendadas para el control de los focos de infección que con mayor frecuencia causan sepsis grave.

**Tabla 132.4.** Técnicas de control del foco infeccioso

Técnica de control de foco	Ejemplos
Drenaje	Abscesos intraabdominales Empiema torácico Artritis séptica Absceso perinefrítico o hidronefrosis infectada
Debridamiento	Fascitis necrotizante Colangiitis Necrosis pancreática infectada Infarto intestinal Mediastinitis
Retiro normal	Catéteres vasculares infectados Catéteres urinarios infectados Dispositivos intrauterinos infectados Tubo endotraqueal colonizado
Control definitivo	Resección de sigmoides para diverticulitis Colecistectomía para colecistitis gangrenosa Amputación para mionecrosis por Clostridium Histerectomía para endometritis grave

## Tratamiento hemodinámico

*Tratamiento con líquidos.* En pacientes con sepsis se debe tratar enérgicamente la hipovolemia y garantizar la mejoría de la hipoperfusión macrohemodinámica y microvascular, para lograrlo se recomienda reanimación protocolizada y cuantitativa con líquidos tan pronto como se identifique la hipoperfusión y sin retrasarse por espera del ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Se requiere una evaluación inicial para administrar los líquidos y una reevaluación constante de la respuesta a dicho tratamiento. Esta evaluación debe comenzar con una exploración clínica completa y la valoración de las variables fisiológicas del paciente (frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación de oxígeno arterial, frecuencia respiratoria, temperatura, diuresis y otras variables según estén disponibles). La ecocardiografía permite la evaluación más detallada de las causas de los problemas hemodinámicos.

Se recomiendan medidas dinámicas para evaluar si un paciente requiere mayor cantidad de líquidos al aumentar el volumen sistólico, entre ellas: la elevación pasiva de las piernas, mediciones de sobrecarga de líquidos respecto al volumen sistólico, o las variaciones en la presión sistólica, la presión diferencial o volumen sistólico a los cambios en la presión intratorácica inducida

por la ventilación mecánica. Se deberá normalizar el lactato y lograr una presión arterial media de 65 mmHg en pacientes que requieran vasopresores.

Para alcanzar esas metas se recomienda, en la *Guía de práctica clínica internacional para el tratamiento y seguimiento de pacientes con sepsis y shock séptico* del 2016, el empleo de cristaloideos como la opción inicial en la reanimación. La ausencia de evidente beneficio después de la administración de soluciones de coloide en comparación con soluciones cristaloideas, junto con los gastos económicos asociados a la utilización de coloides, respalda la recomendación del uso de soluciones cristaloideas en pacientes con sepsis.

Se recomienda que en la reanimación inicial de una hipotensión inducida por sepsis se administre cristaloideos intravenosos al menos 30 mL/kg de peso dentro de las tres primeras horas y más líquidos según la revaloración frecuente del estado hemodinámico. No se ha confirmado la ventaja de una solución cristaloiide con respecto a otra, porque no se han hecho comparaciones directas entre el suero isotónico y las soluciones equilibradas en sales en pacientes con sepsis; sin embargo, se debe evitar la hipercloremia y para lo cual se aconseja vigilancia estrecha de los niveles de cloruro.

La albúmina además de los cristaloideos se indica para la reanimación inicial y más tarde el reemplazo de volumen intravascular, cuando los pacientes requieran grandes cantidades de cristaloideos.

La gelatina es otro coloide sintético que se puede utilizar para la rehidratación, aunque faltan estudios de alta calidad que comparen el uso de gelatinas y otros líquidos en pacientes con sepsis, por lo que se recomienda la utilización de cristaloideos en lugar de gelatinas en pacientes con sepsis o *shock séptico*.

Este mismo documento de consenso sugiere evitar la utilización de hidroxietilalmidón debido a que existen otras opciones para la reanimación con líquidos. Varios ensayos clínicos demostraron poco beneficio de estas soluciones en la reducción de la mortalidad y la aparición de daño renal agudo con necesidad de terapia de reemplazo renal.

Si con la reposición de volumen no se logra el cumplimiento de los objetivos hemodinámicos, sobretudo una tensión arterial media mayor que 65 mmHg, se debe replantear el diagnóstico de *shock séptico*, donde es necesario el uso de vasopresores para lo cual se sugiere remitirse al capítulo 133.

## Tratamiento complementario de la sepsis grave

- Administración de hemoderivados.
- Utilización de proteína C activada recombinante.
- Empleo de inmunoglobulinas.
- Uso de selenio.
- Control de la glucemia.
- Tratamiento con bicarbonato.
- Prevención de la trombosis venosa profunda.
- Prevención de úlcera gastroduodenal aguda.
- Nutrición.
- Sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular.
- Ventilación mecánica en el síndrome de distrés respiratorio agudo provocado por la sepsis.
- Tratamiento de reemplazo renal.

*Administración de hemoderivados.* En el paciente con sepsis el objetivo es mantener una concentración de hemoglobina entre 70 y 90 g/L. La administración de una transfusión de eritrocitos se indica solo cuando la concentración de hemoglobina disminuya a menos de 70 g/L en

adultos, en ausencia de circunstancias atenuantes como isquemia miocárdica, hipoxemia grave o hemorragia aguda.

La eritropoyetina no debe utilizarse para el tratamiento de la anemia del paciente con sepsis, a menos que existan condiciones coexistentes para su uso (p. ej., insuficiencia renal crónica). Tampoco se recomienda la administración de antitrombina, por no tener un efecto beneficioso sobre la supervivencia y aumentar el riesgo de hemorragias cuando se emplea junto con la heparina.

El uso de plasma fresco congelado (PFC) se reserva para la coagulopatía cuando existe deficiencia documentada de factores de la coagulación (aumento del tiempo de protrombina, coeficiente normalizado internacional prolongado o tiempo parcial de tromboplastina prolongado) y la presencia de hemorragia activa o antes de procedimientos quirúrgicos o invasivos. En ausencia de estas condiciones se sugiere que el plasma fresco congelado no se utilice para corregir las alteraciones de la coagulación existentes en las pruebas de laboratorio.

En pacientes con sepsis, las plaquetas deben administrarse de manera profiláctica cuando los recuentos son menor o igual que  $10 \times 10^9/L$  sin hemorragia aparente o cuando son menor o igual que  $20 \times 10^9/L$  si existe un riesgo significativo de hemorragia. En pacientes con recuentos plaquetarios  $\geq 50 \times 10^9/L$  y hemorragia digestiva, intervenciones quirúrgicas o necesidad de procedimientos invasivos se debe considerar su uso.

*Uso de proteína C activada recombinante.* La proteína C activada es una proteína endógena que se origina normalmente del precursor inactivo la proteína C, presente en el plasma sanguíneo, mediante la acción de la trombina acoplada a la trombomodulina, pero en enfermos con sepsis sus concentraciones se encuentran disminuidas como resultado de la hiporregulación de la trombomodulina por las citoquinas inflamatorias, lo que aumenta el riesgo de muerte.

La proteína C activada recombinante humana (rhAPC) o drotrecogin alfa (activada) se aprobó para administrarla a pacientes adultos en varios países en el 2001, después del ensayo clínico PROWESS (Prospective Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis), debido a sus beneficios en la reducción de la mortalidad, sus propiedades antitrombóticas, antiinflamatorias y profibrinolíticas.

La guía de la "Campaña sobrevivir a la sepsis" del 2004 recomendó el uso de rhAPC, pero estudios adicionales de esta proteína en sepsis grave (según estipulan las agencias reguladoras) demostraron más tarde que resultaba ineficaz en los pacientes enfermos con sepsis de menor gravedad y en los niños. Las recomendaciones de la guía del 2008 reflejaron estos descubrimientos y la solidez de la recomendación de rhAPC bajó de categoría debido a la sugerencia de su uso en pacientes adultos con una evaluación clínica de alto riesgo de muerte, la mayoría de los cuales debían tener un APACHE II mayor o igual que 25 o fallo de múltiples órganos.

La guía del 2008 también recomendó evitar el uso de rhAPC en pacientes adultos con riesgo bajo, la mayoría de los cuales obtendrán calificaciones APACHE II menor o igual que 20 o insuficiencias orgánicas individuales y en los pacientes pediátricos.

Los resultados del ensayo clínico PROWESS SHOCK publicados a finales del 2011, no revelaron efectos beneficios de la rhAPC sobre la mortalidad en pacientes con *shock* séptico. El fármaco se retiró del mercado y la guía del 2012 no hizo recomendaciones sobre su uso en los enfermos con sepsis grave y *shock* séptico.

*Uso de inmunoglobulinas.* Existen diversas inmunoglobulinas en el mercado que se han utilizado en el tratamiento de pacientes con sepsis y *shock* séptico y cuya eficacia se ha evaluado en varios ensayos clínicos, entre ellas se destacan la inmunoglobulina policlonal estándar y la policlonal enriquecida con inmunoglobulina M (Ig M). En Cuba se dispone de la Ig G de producción nacional, conocida con el nombre comercial de intacglobin y que se presenta en bulbos de 0,5; 1 y 2,5 g.

Las inmunoglobulinas modulan la actividad antiinflamatoria y tienen además actividad antibacteriana, debido a que la Ig G forma parte de los anticuerpos opsonizantes y neutralizantes de amplio espectro contra una variedad de antígenos bacterianos (*Campilobacter*

*jejunii*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Enterococcus fecalis* resistente a la vancomicina). Por otra parte, reducen la interacción leucocito-endotelio, atenúan la insuficiencia microvascular de la endotoxemia, disminuyen las concentraciones de citoquinas proinflamatorias, interfieren en el complemento y aumentan las concentraciones de moléculas antiinflamatorias procedentes del monocito.

En las unidades de cuidados intensivos cubanas se ha utilizado el intacglobin en dosis de 200 a 400 mg/kg/día en infusión durante 5 días en pacientes con sepsis y *shock* séptico, con resultados positivos principalmente en la infección intraabdominal. No obstante, no se ha realizado un estudio a gran escala que evalúe puntualmente su eficacia en pacientes con *shock* séptico.

En la *Guía de práctica clínica internacional para el tratamiento y seguimiento de pacientes con sepsis y shock séptico* del 2016 de la “*Campaña sobrevivir a la sepsis*” se sugiere no utilizar inmunoglobulinas intravenosas en pacientes adultos con sepsis o *shock* séptico, y se recomienda efectuar estudios multicéntricos para evaluar aún más la utilidad de otras preparaciones de inmunoglobulinas policlonales para la vía intravenosa.

*Uso de selenio.* La eficacia de la aplicación de selenio para corregir la disminución de su concentración en pacientes con sepsis y proporcionar un efecto farmacológico a través de sus propiedades antioxidantes se apoya en evidencia suficiente que avala la farmaconutrición parenteral con selenio en pacientes en estado crítico y, en particular, aquellos con sepsis y *shock* séptico.

En el año 2005, Heyland y colaboradores publicaron la primera revisión sistemática y metaanálisis, donde demostraron que los micronutrientes antioxidantes pueden ser capaces de reducir de modo significativo la mortalidad y especialmente una dosis diaria de selenio intravenosa superior a 500 µg.

En el año 2012, el mismo grupo canadiense, luego de agregar 20 ensayos clínicos confirmó nuevamente reducción significativa de la mortalidad, del tiempo de ventilación mecánica y una tendencia a la disminución de las infecciones con este tratamiento. La monoterapia con selenio parenteral mostró una tendencia, aunque sin significación estadística, hacia la reducción de la mortalidad y las complicaciones infecciosas.

Un nuevo metaanálisis reciente que evaluó la eficacia de la monoterapia con selenio en la sepsis, demostró también reducción significativa de la mortalidad. Sin embargo, sus autores no encontraron diferencias entre ambos grupos en la estancia en la unidad de cuidados intensivos ni en la incidencia de neumonía nosocomial.

Otro metaanálisis que incluyó 9 ensayos clínicos aleatorizados sobre monoterapia con selenio en pacientes con sepsis y sepsis grave concluyó que este tratamiento está asociado con una reducción significativa de la mortalidad, en particular cuando la duración es superior a los 7 días, se administra en bolo intravenoso inicial y a una dosis diaria mayor que 1000 µg.

En el año 2009 las recomendaciones de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism concluyeron que altas dosis de selenio no deben ser parte de la nutrición parenteral, aunque estas debían ser consideradas en los pacientes en estado crítico con inflamación sistémica, en particular en aquellos con sepsis y sepsis grave. Asimismo, de acuerdo con la referida sociedad, una dosis diaria de selenio de 350 a 1000 µg, administrada al inicio en bolo intravenoso y más tarde una infusión continua, es la estrategia que demuestra los mayores beneficios.

Las recomendaciones de la Society of Critical Care Medicine y la American Society of Parenteral and Enteral Nutrition aconsejan el agregado de vitaminas y elementos traza (particularmente selenio) en todos los pacientes en estado crítico que requieren terapia nutricional.

En tiempo más reciente, las guías clínicas canadienses sugieren la administración de una alta dosis de selenio (bolo inicial, continuado con infusión intravenosa continua) como monoterapia o asociada a una combinación de antioxidantes sea considerada en los pacientes en estado crítico.

Las directrices de la “*Campaña sobrevivir a la sepsis*” del 2013 recomiendan no utilizar selenio intravenoso para el tratamiento de la sepsis grave, pero no excluir el uso de selenio en bajas

dosis como parte de los minerales estándares y los oligoelementos a emplear en la nutrición parenteral. Sin embargo, estas guías han omitido parte de la evidencia reciente, principalmente los dos metaanálisis del grupo canadiense.

**Control de la glucemia.** La hiperglucemia es una respuesta común en varias de las enfermedades que afectan al paciente en estado crítico y es altamente prevalente en aquellos con sepsis. Este estado resulta del incremento de la producción de glucosa hepática, de la resistencia periférica a la insulina y del uso de tratamientos comunes en la unidad de cuidados intensivos (esteroides, agentes simpaticomiméticos e infusiones que contienen glucosa).

Diversos estudios han demostrado que la hiperglucemia de estrés puede ser respuesta fisiológica beneficiosa y que solo debe ser tratada cuando es lo suficientemente grave para exceder el umbral de excreción renal de la glucosa, producir excreción de glucosa y diuresis osmótica.

Los resultados del estudio de Van den Berghe y colaboradores, publicados en el 2001, permitieron recomendar en las guías de práctica clínica el control intensivo de la glucemia, medida que también sustentó un nuevo ensayo clínico realizado en el 2006 por el grupo de este autor.

Estudios posteriores (VISEP, COITSS) realizados particularmente en pacientes con sepsis grave, con el objetivo de evaluar nuevamente el control intensivo de la hiperglucemia desestimaron esta recomendación, al no demostrar un beneficio significativo sobre la supervivencia y observarse episodios graves de hipoglucemia en los sujetos incluidos. Un ensayo clínico a gran escala realizado en 6104 pacientes, de 42 hospitales australianos (*Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation* [NICE SUGAR]) también encontró resultados similares. Se demostró que el tratamiento intensivo con insulina aumentó significativamente el riesgo de hipoglucemia y no confería ningún beneficio en la mortalidad global entre los pacientes en estado crítico.

Basado en estas evidencias se establecieron en la actualidad las recomendaciones para el control de la glucemia en pacientes con sepsis y *shock* séptico, estas son:

- Comenzar con dosis de insulina en pacientes con sepsis cuando dos niveles consecutivos de glucemia sean mayor que 180 mg/dL (>10 mmol/L).
- El objetivo es mantener una glucemia menor o igual que 180 mg/dL ( $\leq 10$  mmol/L), en lugar de un objetivo superior de glucemia menor o igual que 110 mg/dL ( $\leq 6,1$  mmol/L). El estudio NICE SUGAR recomienda valores de glucosa en sangre entre 144 y 180 mg/dL (8-10 mmol/L) con el uso de insulina cuando sea necesario.
- Los valores de glucemia deben controlarse cada 1 o 2 h hasta que estos y las tasas de perfusión de insulina sean estables y, a partir de ahí, cada 4 h.
- Los niveles de glucosa obtenidos en sangre capilar han de interpretarse con atención, ya que tales mediciones pueden no estimar con precisión la sangre arterial y los valores de glucosa plasmática.

**Tratamiento con bicarbonato de sodio.** Aunque el tratamiento con bicarbonato puede ser útil para limitar el volumen corriente en pacientes con síndrome de distrés respiratorio, en algunas situaciones de hipercapnia permisiva, no existe evidencia que respalde el uso de bicarbonato de sodio en el tratamiento de la acidosis provocada por la hipoperfusión asociada con la sepsis.

En el paciente con sepsis el uso rutinario de bicarbonato de sodio puede provocar sobrecarga de líquido (hipervolemia), aumento de sodio, de lactato y de  $\text{PaCO}_2$ , disminución de calcio ionizado y sérico, pero la importancia de estas variables en los resultados aún se desconoce. También es dudoso el efecto de la administración de bicarbonato sobre la hemodinámica y los requisitos de vasopresores con un pH más bajo, así como el efecto sobre los resultados clínicos con cualquier nivel de pH.



Se recomienda, por ende, evitar el uso del tratamiento con bicarbonato de sodio para mejorar la hemodinamia, o reducir los requisitos de vasopresores en pacientes con acidosis inducida por la hipoperfusión con pH mayor o igual que 7,15.

*Prevención de la trombosis venosa profunda.* En pacientes con sepsis, el riesgo de trombosis venosa profunda es similar o más alto que en la población general atendida en la UCI. Las consecuencias de la trombosis venosa profunda durante la sepsis pueden ser grave, debido al aumento del riesgo de tromboembolismo pulmonar potencialmente mortal en un enfermo con deterioro hemodinámico importante; es por ello que debe indicarse tratamiento profiláctico con fármacos para la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con sepsis y *shock séptico*.

Se recomiendan las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como vía electiva por sus ventajas y mejores resultados (significativa menor frecuencia de embolia pulmonar y muerte) en comparación con la heparina no fraccionada (HPNF) administrada dos o tres veces al día. Si la depuración de creatinina es menor que 30 mL/min se debe emplear dalteparina o alguna heparina de bajo peso molecular que posea un grado bajo de metabolismo renal. Debe valorarse que no existan contraindicaciones para su uso como trombocitopenia, coagulopatía grave, hemorragia activa, hemorragia cerebral reciente o intervenciones quirúrgicas en los últimos tres meses.

Las heparinas de bajo peso molecular más utilizadas en las unidades de cuidados intensivos cubanas son la nadroparina (Fraxiparine®) y la enoxaparina (Clexane®, Lomoh®). Se administran por vía subcutánea y en la región periumbilical. Las dosis para su uso profiláctico son las siguientes:

- Nadroparina (Fraxiparine®):
  - Peso del paciente: menor o igual que 70 kg: 0,4 mL una vez al día (3800 U de antiXA).
  - Peso del paciente: mayor que 70 kg: 0,6 mL una vez al día (5700 U de antiXA).
  - Aclaramiento de creatinina: menor o igual que 30 mL/min reducir del 25 al 33 % la dosis.
- Enoxaparina (Clexane®, Lomoh®):
  - 40 mg una vez al día.
  - Aclaramiento de creatinina: menor o igual que 30 mL/min: 20 mg una vez al día.

La dosis de la heparina no fraccionada para la profilaxis es de 5000 U cada 8-12 h, si se considera emplear este último tipo. Los pacientes que reciben heparina deben estar sujetos a control por el desarrollo de trombocitopenia.

El tratamiento farmacológico debe combinarse con el uso de dispositivos de compresión neumática intermitente en la mayoría de los casos debido a sus beneficios demostrados en la profilaxis de la trombosis venosa profunda. Si existe contraindicación para la administración de heparina se sugiere emplear medias de compresión graduada o dispositivos de compresión intermitente, siempre que no estén contraindicados. Cuando el riesgo de hemorragia disminuya, se debe comenzar entonces el tratamiento de prevención con fármacos.

*Prevención de úlcera gastroduodenal aguda de estrés.* Los pacientes con sepsis y *shock séptico* con frecuencia presentan coagulopatía, necesitan ventilación mecánica durante al menos 48 h y en ocasiones la hipotensión arterial es duradera. Estos factores de riesgo incrementan la probabilidad de desarrollar hemorragia digestiva superior. Por esta razón resulta importante la prevención de la úlcera gastroduodenal aguda con fármacos inhibidores H<sub>2</sub> (ranitidina, cimetidina) o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) cuando estén presentes los factores de riesgo mencionados, se debe utilizar con preferencia estos últimos agentes farmacológicos. Los pacientes deben ser periódicamente evaluados y valorarse la necesidad continua del uso de protección del sistema digestivo.

El beneficio de la prevención debe calcular el efecto posible (no comprobado) de aumento del pH intragástrico con una incidencia mayor de neumonía asociada a la ventilación mecánica y de infección por *C. difficile*, por lo que en pacientes sin factores de riesgo evidentes se sugiere no realizar la profilaxis.

**Nutrición.** La nutrición enteral temprana posee ventajas teóricas para mantener la integridad de la mucosa intestinal, para la prevención de translocación bacteriana y la disfunción orgánica, pero también es importante el riesgo de isquemia, sobre todo en pacientes hemodinámicamente inestables.

Aunque es lamentable que ningún ensayo clínico aborda de manera específica la alimentación temprana en la sepsis, algunos estudios realizados en pacientes en estado crítico han confirmado su beneficio debido a una reducción en la incidencia de complicaciones infecciosas, la duración de la ventilación mecánica, la estadía hospitalaria y en la UCI, sin daños colaterales importantes.

En tal sentido, se sugiere la administración de alimentos orales o enterales (si es necesario), según se tolere, en lugar de ayunas completas o la administración solo de glucosa intravenosa dentro de las primeras 48 h después del diagnóstico de sepsis o *shock* séptico. Se debe evitar la alimentación calórica completa obligatoria en la primera semana, en su lugar, se prefiere la alimentación en dosis baja (p. ej. hasta 500 kcal/d) y avanzar según sea posible.

Otra opción en el soporte nutricional es la utilización de glucosa intravenosa y de nutrición enteral en lugar de la nutrición parenteral total sola o la nutrición parenteral combinada con alimentación enteral durante los primeros siete días después del diagnóstico de sepsis o *shock* séptico.

La nutrición debe realizarse sin suplementos inmunomoduladores específicos como arginina, glutamina, ácidos grasos omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido gamma-linolénico (GLA).

La disponibilidad de arginina se reduce en la sepsis, lo que puede llevar a disminuir la síntesis de óxido nítrico, a pérdida de la regulación de la microcirculación y aumento en la producción de superóxido y peroxinitrito. Sin embargo, la administración de arginina puede provocar vasodilatación e hipotensión indeseadas. Los ensayos clínicos sobre la administración de L-arginina en humanos han sido pequeños y registran efectos variables sobre la mortalidad. El único estudio en pacientes con sepsis que demostró una mejoría en la supervivencia, tuvo limitaciones en su diseño. Otros estudios no muestran beneficio alguno ni posibles daños. Algunos autores observaron resultados secundarios como reducción en las complicaciones infecciosas y en la duración del ingreso hospitalario, pero la relevancia de estos hallazgos ante los posibles daños es poco clara.

Los niveles de glutamina también disminuyen en pacientes con enfermedades graves. La administración exógena puede mejorar la atrofia y la permeabilidad de la mucosa intestinal, así como la función de los inmunocitos; disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias y elevar los niveles de glutatión. Sin embargo, la importancia clínica de estas observaciones no se ha establecido con certeza y los resultados de los estudios no han demostrado beneficios en la reducción de las tasas de mortalidad, y han sido variables en cuanto a la aparición de complicaciones infecciosas y de disfunción de órganos con el uso de glutamina.

**Sedación y analgesia.** En pacientes con sepsis y *shock* séptico, la guía del 2016 de la “Campana sobrevivir a la sepsis” ha recomendado minimizar la sedación, ya sea continua o intermitente, en pacientes con ventilación mecánica, con el objetivo de lograr criterios de valoración específicos de ajuste de dosis.

Las particularidades relacionadas con la sedación, analgesia y relajación muscular en el paciente ventilado pueden revisarse en los capítulos 186 y 195 de este texto.

**Ventilación mecánica en el síndrome de distrés respiratorio agudo provocado por la sepsis.** Este aspecto se trata en detalles en el capítulo 29.

**Tratamiento de reemplazo renal.** La incidencia de insuficiencia renal aguda (IRA) en los pacientes en estado crítico es variable, pero oscila entre el 35 y 50 %. La sepsis y su forma más severa -el *shock* séptico- son las principales causas de insuficiencia renal aguda en las unidades

de cuidados intensivos, que le corresponde hasta el 50 % de los enfermos. La mortalidad de la sepsis cuando se asocia a la insuficiencia renal aguda alcanza valores del 20 al 35 %, y en presencia de compromiso hemodinámico es en promedio del 60 %. El desarrollo de insuficiencia renal aguda durante la sepsis es un factor de riesgo independiente asociado a mayor mortalidad, y la duplica de manera significativa.

La hemodiálisis intermitente y los métodos lentos continuos brindan el mismo pronóstico clínico a los pacientes con insuficiencia renal aguda y las tasas de supervivencia a corto plazo son similares. En enfermos con hemodinamia estables la modalidad de reemplazo renal no parece influir en el pronóstico, por lo que no existe preferencia de métodos lentos en comparación con intermitentes.

Los métodos lentos continuos parecen estar justificados en pacientes hemodinamia inestables pues con ellos se alcanzan mejores parámetros hemodinámicos (presión arterial media), por lo que se recomiendan cuando existe esta situación.

No existe asociación entre la dosis de reemplazo renal y la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos, no obstante, dosis mayores se han asociado a efectos favorables sobre la estadía y la duración de la ventilación mecánica artificial.

Hasta el momento existe insuficiente evidencia para recomendar la hemofiltración de alto volumen para tratar la insuficiencia renal aguda en pacientes con sepsis, al no reducir de manera significativa la mortalidad.

## Otros agentes terapéuticos

Los diferentes estudios experimentales y ensayos clínicos no han mostrado los beneficios de agentes contra mediadores de la respuesta inflamatoria sistémica como: antilipopolisacárido, AntiTNF $\alpha$ , prostaglandinas, leucotrienos, bradisininas, factor activador de plaquetas, proteasas, receptores factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , ibuprofeno y otros.

Otras opciones tampoco han sido evaluadas a gran escala, como las moléculas antisupepatígenos, exotoxinas antiestreptocócicas, agonistas y antagonistas TLR, interferón gamma, antagonista de la interleucina 6 (IL-6), N-acetilcisteína, proteína S, antagonista del factor hístico del plasminógeno y anticaspasas.

## Nuevas y futuras alternativas terapéuticas para la sepsis

*Hemoperfusión con polimixina B.* La utilización precoz de hemoperfusión con polimixina B en el *shock séptico* de origen abdominal forma parte del tratamiento estándar de sepsis por bacilos gramnegativos en Japón desde hace años. El mecanismo consiste en la eliminación de endotoxinas por adsorción, previniendo la progresión de la cascada inflamatoria.

En pacientes con sepsis y *shock séptico* de origen abdominal intervenidos de urgencia, esta modalidad no mostró diferencias en la mortalidad y sus resultados son difícilmente extrapolables a otro tipo de pacientes con sepsis, ya que se trata de un grupo muy seleccionado en los que fue posible la eliminación del foco primario.

*Plasmaféresis.* En la actualidad se está utilizando nuevas técnicas en pacientes con sepsis y *shock séptico*; para ella se emplea un adsorbente de la separación entre el plasma y la sangre, obtenido con un filtro de plasma.

El tratamiento consiste en la separación del plasma de la sangre con la adsorción de los mediadores inflamatorios y citoquinas desde el plasma, y en una fase de purificación posterior por medio de un hemofiltro.

Un ensayo clínico reciente (Combining Plasma-filtration and Adsorption Clinical Trial [COMPACTt]) demostró que no existen diferencias en la mortalidad en los pacientes que recibieron

este tratamiento, pero este efecto puede ser posible con volúmenes más altos de plasma. El ensayo COMPACT 2 en fase de ejecución tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de altas dosis de plasmafiltración con adsorción (*coupled plasma filtration adsorption* [CPFA]) en pacientes con *shock* séptico en la unidad de cuidados intensivos.

*Tratamiento anticoagulante con tifacogin (inhibidor del factor hístico).* El tifacogin, inhibidor del factor hístico recombinante, forma un complejo con dicho factor y la proteasa para inhibir la generación de trombina y la formación de fibrina. Hasta el momento no ha logrado un efecto positivo en la reducción de la mortalidad en pacientes con sepsis severa y prolongación de la razón normalizada internacional. Su administración se asocia con el incremento del riesgo de hemorragia, independientemente del INR inicial.

*Óxido nítrico.* El óxido nítrico es de vital importancia en la regulación y mantenimiento de la homeostasis microcirculatoria; en la actualidad se investiga sobre su efecto en el tratamiento precoz de la disfunción microcirculatoria en enfermos con sepsis.

En una revisión sistemática realizada por *Centre for Reviews and Dissemination* (DARE), en pacientes con síndrome de distrés respiratorio, secundarios a sepsis con fallo de múltiples órganos, el óxido nítrico inhalado no parece mejorar los resultados en esta población y, por lo tanto, su uso debe ser reconsiderado.

Otros ensayos clínicos se encuentran en fase de desarrollo para determinar su eficacia en pacientes con sepsis, disfunción microcirculatoria y fallo de órganos.

*Estatinas.* Las estatinas, fármacos hipolipemiantes, poseen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores independientes, y mediados a través del bloqueo de la síntesis de mevalonato; precursor de múltiples productos isoprenoides que facilitan el tráfico intracelular de proteínas de la membrana celular.

Las estatinas reducen las acciones proinflamatorias de los leucocitos y monocitos, incrementan la función de los linfocitos T cooperadores, suprimen la expresión del antígeno clase II de histocompatibilidad por los macrófagos, disminuyen la liberación de citoquinas, quimosinas y de otras reactantes de fase aguda. También limitan la activación de células endoteliales; mejoran la función endotelial por reducción de la enzima óxido nítrico sintetasa, la función de la proteína C y la coagulación.

La mayoría de los estudios realizados señalan que las estatinas tienen un efecto beneficioso en la prevención y tratamiento de la sepsis, la neumonía y la bacteriemia; sin embargo, sus conclusiones están limitadas por su diseño observacional y la selección de los pacientes incluidos. Hasta el momento no existe una fuerte evidencia clínica que avale el uso rutinario de las estatinas en el paciente con sepsis.

*Anticuerpos antihidroximetilglutaril B1 (HMGβ1).* Son anticuerpos neutralizantes que inhiben la cascada inflamatoria; tienen un potencial efecto terapéutico como anticuerpos neutralizantes contra endotoxinas en la sepsis experimental, pero difícilmente tiene aplicación clínica.

*Antagonista de los receptores de la interleucina 1 recombinante humano.* Un ensayo clínico multicéntrico realizado en pacientes con sepsis grave y *shock* séptico demostró que el uso del antagonista de los receptores de la interleucina 1 recombinante humano, administrado en infusión continúa durante 72 h, redujo la mortalidad de forma significativa en comparación con el placebo.

Ácido eicosapentaenoico y ácido gammalinolénico. El uso del ácido eicosapentaenoico (AEP) y el ácido gammalinolénico (AGL) en la nutrición enteral es recomendado en pacientes con ventilación mecánica artificial y alteración pulmonar grave. Ambos tienen propiedades antiinflamatorias, mejoran la oxigenación y la evolución clínica de estos pacientes. El ensayo clínico *Investigating Nutritional Therapy with EPA, GLA and oxidants Role in Sepsis Treatment* (INTER-SEPT) demostró que el ácido eicosapentaenoico y el ácido gammalinolénico pueden tener un efecto beneficioso en la nutrición parenteral en el estadio precoz de la sepsis sin asociación con la disfunción de órganos.

**Lactoferrina.** La lactoferrina es una glucoproteína y un potente antioxidante que tiene, además, propiedades inmunoestimulantes, antivirales y antimicrobianas. Perteneció a la familia de las citoquinas, responsables de la coordinación de la respuesta inmunitaria de las células frente a las infecciones.

La talactoferrina alfa, una forma recombinante de la lactoferrina humana, posee similares propiedades y desempeña importante función en el mantenimiento de la integridad de la barrera mucosa gastrointestinal. En modelos experimentales humanos reduce la traslocación de bacterias desde el intestino hasta la circulación sistémica y la mortalidad por sepsis.

Un ensayo clínico publicado recientemente concluyó que la administración enteral de talactoferrina es muy bien tolerada y reduce la mortalidad en pacientes con sepsis grave.

**Péptido intestinal vasoactivo.** El péptido intestinal vasoactivo (PIV) es una hormona polipeptídica que contiene 28 aminoácidos, y se caracteriza por su propiedad vasodilatadora y su actividad en el sistema nervioso periférico. El péptido intestinal vasoactivo relaja los pulmones, la tráquea y la musculatura gástrica. Inhibe la secreción de enzimas gástricas y estimula la secreción de glucagón, insulina y somatostatina, aumenta la adenilciclase, así como la secreción biliar en el hígado. Tiene importantes propiedades inmunomoduladoras.

En modelos experimentales se ha asociado a una reducción de la mortalidad y del daño hístico, por reducción de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12).

Actualmente se ejecutan ensayos clínicos en los pacientes con síndrome de distrés respiratorio y sepsis, con el objetivo de evaluar la seguridad y actividad farmacodinámica de este péptido en pacientes con sepsis.

**Células madre y polimorfismos.** La evidencia experimental indica que las células madre son células inmunológicamente sensibles en los sitios de inflamación y lesión hística. Secretan factores de crecimiento como respuesta a lipopolisacáridos y factor de necrosis tumoral, que puede limitar la apoptosis y la lesión de órganos, y podrían representar una estrategia terapéutica endógena. Igualmente, variaciones de la secuencia común de genes que codifican la respuesta inmunitaria innata, los mediadores inflamatorios y los moduladores de la coagulación han recibido particular atención.

La información importante sobre la fisiopatología de la sepsis, proporcionada por estos estudios, se analizará junto con la relevancia de estos hallazgos para el diseño de futuros enfoques diagnósticos y terapéuticos.

**TAK-242.** Es un inhibidor de citoquinas y de TLR-4. Se han ejecutado estudios experimentales que muestran su eficacia mejorando los niveles de lactato, de urea y creatinina. En la actualidad se desarrolla un ensayo clínico para demostrar la dosis óptima.

**Anticuerpo fragmentario policlonal antiTNF $\alpha$ .** El anticuerpo policlonal antiTNF $\alpha$  AZD9773 aplicado a pacientes con sepsis severa y *shock* séptico, administrado en dos dosis a pacientes con sepsis severa y *shock* séptico, fue sometido a ensayo clínico multicéntrico. No se observó una reducción significativa de la mortalidad y muchos pacientes desarrollaron reacciones adversas ligeras y moderadas. A pesar de la rápida y eficiente acción para disminuir la concentración plasmática de factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , su efecto no debe ser traducido como un beneficio clínico. Recientemente se ha decidido interrumpir los estudios futuros con CytoFab, un anticuerpo policlonal antifactor de necrosis tumoral.

En el periodo de estudio 2004-2008 no se ha aportado abundante evidencia que señale la utilidad de otras medidas terapéuticas para la sepsis y el *shock* séptico, pero probablemente el óxido nítrico inhalado, las estatinas y las inmunoglobulinas sean buenas alternativas como medidas complementarias en la que debe continuarse investigando.

## Monitorización hemodinámica

Para conocer los detalles relacionados con la monitorización hemodinámica puede consultar el capítulo 63.

# Complicaciones

Entre las principales complicaciones de la sepsis se encuentran: *shock* séptico, coagulación intravascular diseminada, síndrome de distrés respiratorio agudo, insuficiencia renal aguda, cardiomiopatía, hepatitis hipóxica (hepatitis isquémica), miopatía y polineuropatía del paciente en estado crítico, encefalopatía provocada por la sepsis, insuficiencia corticosuprarrenal aguda y fallo múltiple de órganos.

## Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con sepsis está mediado por factores como: las características demográficas, el estadio de la sepsis, la presencia de enfermedades previas y disfunción de órganos, la alteración de indicadores clínico-hemodinámicos y de laboratorio, y el momento de aplicación de las medidas terapéuticas apropiadas.

En la actualidad se utilizan sistemas de valoración de gravedad y biomarcadores para estimar el pronóstico de pacientes sépticos en la unidad de cuidados intensivos.

*Características demográficas.* Estudios internacionales han demostrado que en pacientes de raza negra la mortalidad es mayor, lo cual se atribuye a limitaciones en el acceso a servicios sanitarios, la práctica del hábito de fumar, el consumo de alcohol y las alteraciones del estado nutricional.

*Estadio de la sepsis.* La mortalidad se incrementa proporcionalmente al estadio de la sepsis. En la sepsis es aproximadamente del 25,5 %, en la sepsis severa del 40,9 % y en el *shock* séptico del 60,5 %.

*Enfermedades previas y asociadas.* Una fibrilación atrial de nuevo comienzo en pacientes con sepsis severa se asocia con un aumento de la probabilidad de mortalidad.

En pacientes con diagnóstico previo de VIH el riesgo de morir se duplica y en aquellos con enfermedades terminales preexistentes se quintuplica de forma significativa. Adquirir una infección nosocomial durante la evolución de la sepsis y el *shock* séptico es un factor de riesgo independiente de muerte y eleva nueve veces más la probabilidad de muerte.

*Disfunción de órganos.* Los modelos pronóstico multivariados han confirmado que la existencia de disfunción múltiple de órganos en pacientes con sepsis grave, quintuplican el riesgo de morir y tienen una influencia independiente en la mortalidad. Las disfunciones orgánicas respiratoria, renal y hematológica (coagulopatía) son las de mayor influencia en el pronóstico. Cuando la disfunción de órganos aparece a las 24 h o antes, el riesgo de muerte es casi seis veces mayor.

*Alteración de indicadores clínico-hemodinámicos y de laboratorio.* El riesgo de muerte se eleva nueve veces más en presencia de disfunción cardiovascular y lactato mayor o igual que 4 mmol/L, se triplica cuando la frecuencia cardiaca es mayor que 120 latidos/min y se duplica si el recuento de plaquetas es menor que  $150 \times 10^9$  células/L. Cuando están presentes tres o más de estos factores de riesgo la mortalidad aproximada es del 47 %.

De todos los parámetros hemodinámicos, la presión del pulso es la que más se correlaciona con el pronóstico de pacientes con *shock* séptico refractario. La reserva del flujo de velocidad coronaria es un predictor de mortalidad en la sepsis grave con *shock* séptico asociado a isquemia hística.

El valor de los leucocitos es limitado; no se han observado variaciones significativas entre sobrevivientes y no sobrevivientes, y su capacidad pronóstica es poco significativa en comparación con la procalcitonina y la proteína C reactiva. Estudios recientes han dado conocer que niveles de triglicéridos mayor que 150 mg/dL (8,3 mmol/L) al ingreso, se asocian a mayor mortalidad y tienen valor predictivo.

*Momento de aplicación de las medidas terapéuticas apropiadas.* Una demora en la administración del tratamiento antimicrobiano se relaciona con un incremento de la mortalidad; por cada hora de retraso después de la hipotensión en la sepsis grave el riesgo de muerte se eleva. La supervivencia disminuye el 7,6 % por cada hora en que el tratamiento efectivo no se aplica. La mortalidad es menor si el antimicrobiano se administra en la primera hora después del diagnóstico de la sepsis. El logro de los objetivos terapéuticos a las 6 h después de la resucitación adecuada en la sepsis y el *shock* séptico se ha asociado a mejoría de la supervivencia, especialmente cuando varios de ellos se alcanzan en este periodo y es aproximadamente del 19,4 %.

*Sistemas de estratificación de la gravedad.* En el año 2002 se introdujo el sistema PIRO como una nueva visión de la sepsis y sus factores pronóstico, basado en cuatro conceptos: premorbilidad (P), infección (I), respuesta del huésped (R) y disfunción de órganos (O). Este sistema intenta clasificar la sepsis de modo similar al sistema TNM utilizado para las neoplasias, permitiendo la caracterización de un determinado caso y facilitando su pronóstico. Esta clasificación de la enfermedad séptica presenta como problema su complejidad, derivada del intento de ser muy completa, sobre todo cuando el proceso que se intenta estadificar es tan cambiante en poco tiempo como la sepsis; por ello, su aceptación ha sido escasa y su utilización no se ha difundido extensamente.

Un estudio reciente desarrollado en China demostró que el sistema PIRO puede ayudar a predecir la mortalidad a los 28 días en los pacientes en estado crítico y que posee buena capacidad predictiva y discriminativa.

Los sistemas generales de valoración de la gravedad en pacientes en estado crítico, desarrollados previamente, aunque muy aceptados y utilizados, no fueron construidos específicamente para pacientes sépticos. El APACHE II y el SOFA son los más difundidos. Un nuevo estudio dirigido a validar estos dos índices para predecir la muerte en pacientes con infección sospechada y sepsis en la unidad de cuidados intensivos, no encontró adecuada consistencia en la calibración y discriminación. El SOFA tuvo mejor desempeño para predecir la mortalidad al alta hospitalaria. No obstante, se han obtenido valores promedios del APACHE mayores de 25 en los pacientes fallecidos con sepsis y *shock* séptico

*Biomarcadores.* Varios biomarcadores tienen utilidad pronóstica. Entre todos ellos se destacan:

- Procalcitonina: posee alta sensibilidad y especificidad para predecir el pronóstico. Una elevación sostenible de los niveles de procalcitonina indica peor pronóstico. Puede ser utilizado como índice de predicción de la muerte en pacientes con *shock* séptico. Se debe realizar determinaciones de procalcitonina al tercer, quinto y séptimo día del tratamiento, pues su determinación seriada predice mejor que la determinación única el pronóstico de los pacientes en *shock* séptico. Se han encontrado valores promedios en fallecidos tales como: tercer día:  $8,7 \pm 3,7 \mu\text{g/L}$  vs.  $5,6 \pm 1,7 \mu\text{g/L}$ ; quinto día:  $10,3 \pm 1,3 \mu\text{g/L}$  vs.  $4,8 \pm 2,3 \mu\text{g/L}$ ; séptimo día:  $12,7 \pm 2,3 \mu\text{g/L}$  vs.  $0,8 \pm 0,3 \mu\text{g/L}$ . Su fiabilidad pronóstica es superior a la de la proteína C reactiva y los leucocitos.
- Proteína C reactiva: elevaciones al quinto y al séptimo día del ingreso en la unidad de cuidados intensivos, son significativamente mayores en los pacientes fallecidos (quinto día:  $447 \pm 63 \text{ mg/L}$  vs.  $355 \pm 91 \text{ mg/L}$ ; séptimo día:  $439 \pm 45 \text{ mg/L}$  vs.  $364 \pm 63 \text{ mg/L}$ ).
- Interleucina-6: posee buen valor pronóstico de mortalidad. Muestra significación al tercer día del diagnóstico de sepsis grave y en los análisis multivariantes se ha confirmado como factor independiente. Niveles elevados de IL-6 triplican el riesgo de morir.
- Lactato: es un factor independiente y significativamente asociado a la mortalidad. Existe una relación lineal entre la mortalidad y los valores de lactato. Un lactato mayor que  $2,5 \text{ mmol/L}$  es un predictor independiente de gravedad, mala evolución clínica y mortalidad.
- Péptido natriurético tipo proB N terminal: se ha observado diferencias significativas de este marcador en sus valores al ingreso en la unidad de cuidados intensivos en vivos y fallecidos

por sepsis grave y *shock* séptico, las cuales persisten hasta 72 h. Su sensibilidad para predecir la muerte es del 80,6 % y su especificidad del 70,2 %, cuando su punto de corte es de 13,30 µg/L al ingreso.

- Moléculas antiinflamatorias y proinflamatorias: antagonistas solubles de citoquinas como soluble factor de necrosis tumoral receptor I (sTNF-RI), sTNF-RII e IL-1Ra son buenos predictores de mortalidad cuando sus determinaciones se realizan al ingreso. La sensibilidad y especificidad para predecir el pronóstico es del 100 % cuando sTNF-RI o sTNF-RII alcanzan concentraciones de 2767 o 4619 pg/mL, respectivamente, mientras que concentraciones por debajo de 7033 pg/mL determinan alta probabilidad de supervivencia (sensibilidad: 60 %, especificidad: 100 %).

En la actualidad se investiga el valor pronóstico de otros biomarcadores en la sepsis, como la desintegrina y la metaloproteasa con trombospondina tipo 1, miembro 13 (ADAMTS13), el índice delta neutrófilo y el factor inhibitorio de la migración de macrófagos y de la enzima manganeso superóxido dismutasa, entre otros.

Se ha planteado que el valor de un biomarcador aisladamente es limitado, por lo cual la medición de varios de ellos se está introduciendo en la actualidad. Se han desarrollado sistema de predicción (funciones matemáticas) que usan marcadores clínicos y de laboratorio. El uso combinado de MCP-1 (proteína quimioattractora de monocito) y del APACHE II tiene buena capacidad para predecir la mortalidad a los 28 días, así como la medición conjunta de suPAR, sTREM 1, MIF y la edad.

En conclusión, la sepsis en el paciente grave constituye un importante problema de salud. El conocimiento cada vez más creciente de su fisiopatología, epidemiología, diagnóstico y tratamiento junto con las nuevas definiciones y terminologías contribuye a perfeccionar la atención de enfermos con este estado patológico. No obstante, se requieren avances científicos futuros que validen los resultados existentes hasta el momento y centren su atención en la búsqueda de nuevas alternativas diagnósticas y terapéuticas, destinadas a reducir su mortalidad.

## Bibliografía

- Adhikari, N. K., Fowler, R. A., Bhagwanjee, S., & Ruberfeld, G. D. (2010). Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet*, 376(9749), 1339-1346. Recuperado de: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2810%2960446-1/fulltext> doi:10.1016/S0140-6736(10)60446-1
- American College of Chest Physicians, & Society of Critical Medicine (1992). Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Crit. Care Med.*, 20(6), 864-874.
- Angus, D. C., van der Poll, T. (2013). Severe Sepsis and Septic Shock. *N. Engl.J.Med.*, 369(9), 840-851. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1208623> doi:10.1056/NEJMra1208623
- Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., Pinsky, M. R. (2001). Epidemiology of Severe Sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit. Care Med.*, 29(7), 1303-1310.
- Annane, D., Bellissant, E., Bollaert, P. E., Briegel, J., Confalonieri, M., De Gaudio, R., et al. (2009). Corticosteroids in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults: A Systematic Review. *JAMA*, 301(22), 2362-2375. Recuperado de: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=184029> doi:10.1001/jama.2009.815.
- Azkárate, I., Sebastián, R., Cabarcos, E., Choperena, G., Pascal, M., Salas, E. (2012). Registro observacional y prospectivo de sepsis grave/shock séptico en un hospital terciario de la provincia de Guipúzcoa. *Med. Intensiva*, 36(4), 250-256. Recuperado de: <http://www.medintensiva.org/es/registro-observacional-prospectivo-sepsis-grave-shock/articulo/S021056911100297X/> doi:10.1016/j.medin.2011.10.006



- Balk, R. A. (2014). Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), where did it come from and is it still relevant today? *Virulence*, 5(1), 20-26. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916374/> doi:10.4161/viru.27135
- Bayer, O., Reinhart, K., Kohl, M., Kabisch, B., Marshall, J., Sakr, Y., et al. (2012). Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis. *Crit. Care Med.*, 40(9), 2543-2551.
- Beale, R., Reinhart, K., Brunkhorst, F. M., Dobb, G., Levy, M., Martin, G., et al. (2009). Promoting Global Research Excellence (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection*, 37(3), 222-232.
- Bernard, G. R., Francois, B., Mira, J. P., Vincent, J. L., Dellinger, R. P., Russell, J. A., et al. (2014). Evaluating the efficacy and safety of two doses of the polyclonal anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  fragment antibody AZD9773 in adult patients with severe sepsis and/or septic shock: randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Crit. Care Med*, 42(3), 504-511.
- Borthwick, E. M., Hill, C. J., Rabindranath, K. S., Maxwell, A. P., McAuley, D. F., & Blackwood, B. (2013). High-volume haemofiltration for sepsis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1, CD008075.
- Brown, S. M., Pittman, J. E., Hirshberg, E. L., Jones, J. P., Lanspa, M. J., Kuttler, K. G., et al. (2012). Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study. *Crit Ultrasound J*, 4(1), 4-8. Recuperado de: <http://www.criticalultrasoundjournal.com/content/4/1/8> doi:10.1186/2036.7902.4.8
- Caballero López, A. (2009). Terapia intensiva. T4. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Caironi, P., Tognoni, G., Masson, S., Fumagalli, R., Pesenti, A., Romero, M., et al. (2014). Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *N Engl J Med*, 370(15), 1412-1421. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1305727#t=article> doi:10.1056/NEJMoa1305727.
- Capp, R., Chang, Y., Brown, D. F. (2012). Accuracy of microscopic urine analysis and chest radiography in patients with severe sepsis and septic shock. *J. Emerg Med*, 42(1), 52-57.
- Casserly, B., Gerlach, H., Phillips, G. S., Lemeshow, S., Marshall, J. C., Osborn, T. M., et al. (2012). Low-dose steroids in adult septic shock: results of the Surviving Sepsis Campaign. *Intensive Care Med*, 38(12), 1946-1954.
- Cerro, L., Valencia, J., Calle, P., León, A., Jaimes, F. (2014). Validation of APACHE II and SOFA scores in 2 cohorts of patients with suspected infection and sepsis, not admitted to critical care units. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 61(3), 125-132.
- Cetinkaya, A., Erden, A., Avci, D., Karagoz, H., Karahan, S., Basak, M., et al. (2014). Is hypertriglyceridemia a prognostic factor in sepsis? *Ther Clin Risk Manag*, 10(2), 147-150. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3942219> doi:10.2147/TCRM.S57791.
- Cho, S. Y., Choi, J. H. (2014). Biomarkers of sepsis. *Infect. Chemother*, 46(1), 1-12. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3970312> doi:10.3947/ic.2014.46.1.1
- Chung, L. P., Waterer, G. W. (2011). Genetic predisposition to respiratory infection and sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 48(5-6), 250-268.
- Colmenero, M., García-Delgado, M., Navarrete, I., López-Milena, G. (2010). Utilidad de la ecografía pulmonar en la unidad de medicina intensiva. *Med Intensiva*, 34(9), 620-628. Recuperado de: <http://www.medintensiva.org/es/utilidad-ecografia-pulmonar-unidad-medicina/articulo/S0210569110001099> doi:10.1016/j.medin.2010.04.004.
- Dalegrave, D., Silva, R. L., Becker, M., Gehrke, L. V., Friedman, G. (2012). Relative adrenal insufficiency as a predictor of disease severity and mortality in severe septic shock. *Rev Bras Ter Intensiva*, 24(4), 362-368.
- Danai, P. A., Moss, M., Mannino, D. M., Martin, G. S. (2006). The epidemiology of sepsis in patients with malignancies. *Chest*, 129(6), 1432-1440. Recuperado de: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1084484> doi:10.1378/chest.129.6.1432
- De Haro, C., Ferrer, R., Tercero, A., Vallés, J. (2012). Síndrome de PRES en la sepsis. *Med Intensiva*, 36(6), 656-661. Recuperado de: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-56912012000900009](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912012000900009) doi:10.1016/j.medin.2012.03.005
- De Kock, I., Van Daele, C., Poelaert, J. (2010). Sepsis and septic shock: pathophysiological and cardiovascular background as basis for therapy. *Acta Clínica Bélgica*, 65(5), 323-329.
- Dellinger, R.P., Carlet, J.M., Mansur, H., Gerlach, H., Calandra, T., Cohen, J., et al. (2004). Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. *Crit Care Med*, 32(3), 858-873.
- Dellinger, R.P., Levy, M.M., Carlet, J.J., Bion, J., Parker, M.M., R. Jaeschke, R., et al. (2008). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2008. *Int*

- Care Med*, 34(1), 17-60. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2249616>. doi:10.1007/s00134.007.0934-2
- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., et al. (2013). Surviving sepsis campaign guidelines committee including the pediatric subgroup surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Int Care Med*, 39(2), 165-228. Doi: 10.1007.s00134-012-2769-8.
- Dombrovskiy, V. Y., Martin, A. A., Sunderram, J., Paz, H. L. (2007). Occurrence and outcomes of sepsis: influence of race. *Crit Care Med*, 35(3), 763-768.
- Esper, A. M., Mors, M., Lewis, C. A., Nisbet, R., Mannino, D. M., Martin, G. S. (2006). The role of infection and comorbidity: factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med*, 34(10), 2576-2582. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3926300/> doi:10.1097/01.CCM.0000239114.50519.0E
- Esteban, A. M., Frutos-Vivar, F., Ferguson, N. D., Peñuelas, O., Lorente, J. A., Gordo, F., et al. (2007). Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 35(5), 1284-1289.
- Faix, J. D. (2013). Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 50(1), 23-26. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3613962> doi: 10.3109/10408363.2013.764490
- Fenhammar, J., Rundgren, M., Forestier, J., Kalman, S., Eriksson, S., Frithiof, R. (2011). Toll-like receptor 4 inhibitor TAK-242 attenuates acute kidney injury in endotoxemic sheep. *Anesthesiology*, 114(5), 1130-1137.
- Finfer, S., Liu, B., Taylor, C., Bellomo, R., Billot, L., Cook, D., et al. (2010). Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care* 14(5), R185. Recuperado de: <http://ccforum.com/content/14/5/R185> doi:10.1186/cc9293
- Finfer, S. (2014). Clinical controversies in the management of critically ill patients with severe sepsis. *Virulence*, 5(1), 200-205. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916375> doi:10.4161/viru.25855.
- Fugate, J. E., Claassen, D. O., Cloft, H. J., Kallnes, D. F., Kozak, O. S., Rabinstein, A. A. (2010). Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clinic Proceedings*, 85, 427-432. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2861971/> doi:10.4065/mcp.2009.0590
- Fujii, H., Itoh, K., Pandian, R. P., Sakata, M., Kuppasamy, P., Hirata, H. (2007). Measuring brain tissue oxygenation under oxidative stress by ESR/MR dual imaging system. *Magn Reson Med Sci*, 6(2), 83-89. Recuperado de: [http://www.jstage.jst.go.jp/article/mrms/6/2/6\\_2\\_83/\\_article](http://www.jstage.jst.go.jp/article/mrms/6/2/6_2_83/_article) doi:10.2463/mrms.6.83
- Gaieski, D. F., Mikkelsen, M. E., Band, R., Pines, J., Massone, R., Furlan, F. F., et al. (2010). Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med*, 38(4), 1045-1053.
- García de Lorenzo y Mateos, A., Quintana Díaz, M. (2004). Aspectos hematológicos: inflamación y coagulación; trombosis y hemorragia; papel de las transfusiones y de la eritropoyetina. *REMI*, 4(12), c20. Recuperado de: <http://remi.uninet.edu/2004/12/REMIC20.htm>
- Garnacho Montero, J., Ortíz Leyba, C., Amaya Villar, R. (2004). Enfermedad neuromuscular en la sepsis. *Rev Elect Med Intensiva*, 4(12), C26. Recuperado de: <http://remi.uninet.edu/2004/12/REMIC26i.html>
- Gauer, R. L. (2013). Early recognition and management of sepsis in adults: the first six hours. *Am Fam Physician*, 88(1), 44-53.
- Gómez Duque, M., Enciso Olivera, C., Peña Torres, E., Segura Durán, O. D., Nieto Estrada, V. H. (2012). Estudio ECAIS: eventos cardiovasculares adversos inadvertidos en sepsis. *Med Intensiva*, 36(5), 343-350. Recuperado de: <http://www.medintensiva.org/es/estudio-ecais-eventos-cardiovasculares-adversos/articulo/S0210569111003159/> doi:10.1016/j.medin.2011.11.008
- González Castillo, J., Candel, F. J., Julián Jiménez, A. J. (2013). Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 31(3), 173-180.
- Grupo de Investigadores del Proyecto Disminución de la Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos (2013). Incidencia de infección relacionada con el cuidado sanitario en unidades de cuidados intensivos en Cuba. Año 2012. *Investig Medicoquir*, 5(2), 179-194. Recuperado de: <http://www.revciemeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/237/>
- Guntupalli, K., Dean, N., Morris, P. E., Bandi, V., Margolis, B., Rivers, E., et al. (2013). A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of talactoferrin in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*, 41(3), 706-716.

- Haase, N., Perner, A., Hennings, L. I., Siegemund, M., Lauridsen, B., Wetterslev, M., et al. (2013). Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*, 346, f839. Recuperado de: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f839?view=long&pmid=23418281> doi:10.1136/bmj.f839
- Hartog, C. S., Welte, T., Schlattmann, P., Reinhart, K. (2013). Fluid Replacement With Hydroxyethyl Starch in Critical Care—a Reassessment. *Dtsch Arztebl Int*, 110(26), 443-450. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3719450> doi:10.3238/arztebl.2013.0443.
- Huang, W. P., Huang, C., Wen, M. Y., Jiang, W. Q., Zeng, H. K. (2013). Procalcitonin change pattern in patients with septic shock and its relationship with prognosis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 25(8), 467-470.
- Huh, J. W., Choi, H. S., Lim, C. M., Koh, Y., Oh, Y. M., Shim, T. S., et al. (2011). Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: a pilot study comparing 3 days with 7 days. *Respirology*, 16(7), 1088-1095.
- Julián Jiménez, A. J., Candel González, F. J., González del Castillo, J. (2014). Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 32(3), 177-190.
- Khwannimit, B., Bhurayanontachai, R. (2009). The epidemiology of, and risk factors for mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *Epidemiol Infect*, 137, 1333-1341.
- Kim, Y. A., Ha, E. J., Jhang, W. K., Park, S. J. (2013). Early blood lactate area as a prognostic marker in pediatric septic shock. *Intensive Care Med*, 39(10), 1818-1823.
- Kumar, A. (2010). Early Antimicrobial Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock. *Curr Infect Dis Rep*, 12(5), 336-344.
- Kumar, A., Zarychanski, R., Light, B., Parrillo, J., Mak, D., Simon, D. (2010). Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med*, 38(9), 1773-1785.
- Langlois, P. L., de Oliveira Figliolino, L. F., Hardy, G., Manzanares, W. (2014). Farmaconutrición parenteral con selenio en la sepsis. *Med Intensiva*, 38(3), 173-180. Recuperado de: <http://www.medintensiva.org/farmaconutricion-parenteral-con-selenio-sepsis/articulo/S02105691130016> doi:10.1016/j.medintensiva.2013.07.007.
- Latour, J. (2013). Nuevas recomendaciones sobre la utilización de soluciones de albúmina humana en pacientes con sepsis grave y shock séptico. Una evaluación crítica de la literatura. *Med Intensiva*, 37(6), 409-415. Recuperado de: <http://www.medintensiva.org/es/nuevas-recomendaciones-sobre-utilizacion-soluciones/S0210569113000715> doi:10.1016/j.medintensiva.2013.03.007.
- León, C., Loza, A. (2014). Biomarcadores en la sepsis. ¿Simplificando lo complejo? *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 32(3), 137-139. Recuperado de: [http://www.elsevier.es/eop/S0213.005X\(14\)00014.7.pdf](http://www.elsevier.es/eop/S0213.005X(14)00014.7.pdf) doi:10.1016/j.eimc.2014.01.001
- Levy, M.M., Fink, M.P., Marshall, J.C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., et al. (2003). International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 31(4), 1250-1256. Doi: 10.1097/01.CMM.0000050454.01978.3B.
- Levy, M.M., Evans, L.E., Rhodes, A. (2018). The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med*, 46(6), 997-1000. Recuperado de: <http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/Surviving-Sepsis-Campaign-Hour-1-Bundle-2018.pdf>
- Li, S., Wan, X., Zhang, Y., Dai, X., Li, Q., Han, L., et al. (2014). A correlation of pulse pressure and prognosis of refractory septic shock patients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 53(2), 121-126.
- Lim, T. S., Kim, B. K., Lee, J. W., Lee, Y. K., Chang, S., Kim, S. U., et al. (2014). Use of the delta neutrophil index as a prognostic factor of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: implications of a simple and useful marker. *PLoS One*, 9(1), e86884.
- Linde-Zwirble, W. T., Angus, D. C. (2004). Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Crit Care*, 8(4), 222-226. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC522859> doi:10.1186/cc2917
- Loza Vázquez, A., León Gil, C., León Regidor, A. (2011). Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave en el paciente crítico. *Med Intensiva*, 35(4), 236-245. Recuperado de: <http://www.medintensiva.org/es/nuevas-alternativas-terapeuticas-sepsis-grave/articulo/S0210569111002257> doi:10.1016/j.medintensiva.2010.10.002.
- Maloney, P. J. (2013). Sepsis and septic shock. *Emerg Med Clin North Am*, 31(3), 583-600.
- Man, M., Close, S. L., Shaw, A. D., Bernanrd, G. R., Doublas, I. S., Kaner, R. J., et al. (2013). Beyond single-marker analyses: mining whole genome scans for insights into treatment responses in severe sepsis. *Pharmacogenomics J*, 13(3), 218-226.

- Manno, E., Navarra, M., Faccio, L., Motevallian, M., Bertolaccini, L., Mfochivè, A., et al. (2012). Deep impact of ultrasound in the intensive care unit: the "ICU-sound" protocol. *Anesthesiology*, 117(4), 801-809.
- Martin, G. S. (2012). Sepsis, severe sepsis, and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 10(6), 701-706. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488423/> doi:10.1586/ERI.12.50
- Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S., Moss, M. (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 348(16), 1546-1554. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa022139#t=article> doi:10.1056/NEJMoa022139
- Mayr, F. B., Yende, S., Linde-Zwirble, W. T., Peck-Palmer, O. M., Barnato, A. E., Weissfeld, L. A., et al. (2010). Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA*, 303(24), 2495-2503. Recuperado de: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=186129> doi:10.1001/jama.2010.851
- McIntyre, L. A., Fergusson, D. A., Cook, D. J., Rowe, B. H., Bagshaw, S. M., Easton, D., et al. (2012). Fluid Resuscitation with 5% albumin versus Normal Saline in Early Septic Shock: a pilot randomized, controlled trial. *J Crit Care*, 27(3), 317.
- Miguel Bayarri, V., Casanoves Laparra, E. B., Pallás Beneyto, L., Sancho Chinesta, S., Martín Osorio, L. F., Tormo Calandín, C., et al. (2012). Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleukina 6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. *Med Intensiva*, 36(8), 556-562. Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/medinte/v36n8/original4.pdf> doi:10.1016/j.medin.2012.01.014.
- Mutter, T. C., Ruth, C. A., Dart, A. B. (2013). Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*, 23(7), CD007594.
- Myburgh, J. A., Finfer, S., Bellomo, R., Billot, L., Cass, A., Gattas, D., et al. (2012). Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*, 367(15), 1901-1911. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1209759#t=article> doi:10.1056/NEJMoa1209759.
- Nadeau-Fredette, A. C., Bouchard, J. (2013). Fluid management and use of diuretics in acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*, 20(1), 45-55.
- Narmath, A., Peterson, A. J. (2011). Genetic polymorphisms in sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 23(1), 181-202.
- Navarrete, M. L., Cerdeño, M. C., Serra, M. C., Conejero, R. (2013). Síndrome de distrés mitocondrial y de la microcirculación en el paciente crítico. Implicaciones terapéuticas. *Med Intensiva*, 37(7), 476-484. Recuperado de: <http://www.medintensiva.org/sindrome-distress-mitocondrial-micromodulacon-el/articulo/S0210569113000478/> doi: 10.1016/j.medin.2013.03.001.
- NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer, S., Chittock, D. R., Su, S. Y., Blair, D., Foster, D., et al. (2009). Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 360(13), 1346-1349. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0810625#t=article> doi:10.1056/NEJMoa0810625.
- Ogura, H., Gando, S., Saitoh, D., Takeyama, N., Kushimoto, S., Fujishima, S., et al. (2014). Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: A prospective multicenter study. *J Infect Chemother*, 20(3), 157-162.
- Palencia Herrejón, E., Bueno García, B. (2013). Nuevas guías de práctica clínica de la "Campaña sobrevivir a la sepsis": lectura crítica. *Med Intensiva*, 37(9), 600-604. Recuperado de: <http://www.medintensiva.org/es/nuevas-guias-practica-clinica-campana/articulo/S0210569113001642> doi:10.1016/j.medin.07.008.
- Palencia Herrejón, E. (2005). Encefalopatía en la sepsis, delirio del enfermo crítico. *Rev Electron Med Intensiva*, 5(6), C27. Recuperado de: <http://remi.uninet.edu/2005/06/REMIC27.htm>
- Pannu, N., Klarenbach, S., Wiebe, N., Manns, B., Tonelli, M., Alberta Kidney Disease Network. (2008). Renal replacement therapy in patients with acute renal failure. *JAMA*, 299(7), 793-805. Recuperado de: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=181491> doi:10.1001/jama.299.7.793.
- Patel, G. P., Grahe, J. S., Sperry, M., Singla, S., Elpern, E., Lateef, O., et al. (2010). Efficacy and Safety of Dopamine Versus Norepinephrine in the Management of Septic Shock. *Shock*, 33(4), 375-380.
- Pea, F., Viale, P. (2009). Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock - does the dose matter? *Critical Care* 13(3), 214. Recuperado de: <http://ccforum.com/content/13/3/214> doi:10.1186/cc7774
- Peigne, V., Azoulay, E., Coquet, I., Mariotte, E., Darmon, M., Legendre, P., et al. (2013). The prognostic value of ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13)

- deficiency in septic shock patients involves interleukin-6 and is not dependent on disseminated intravascular coagulation. *Crit Care*, 17(6), R273. Recuperado de: <http://ccforum.com/content/17/6/R273> doi:10.1186/CC13115.
- Perel, P., Roberts, I., Ker, K. (2013). Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 28(2), CD000567. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000567.pub6/full> doi:10.1002/14651858.CD000567.pub6
- Permpikul, C., Sringam, P., Tongyoo, S. (2014). Therapeutic goal achievements during severe sepsis and septic shock resuscitation and their association with patients' outcomes. *J Med Assoc Thai*, 97(Suppl3), S176-S183.
- Phillips, D. P., Kaynar, A. M., Kellum, J. A., Gomez, H. (2013). Crystalloids vs colloids: KO at the twelfth round? *Crit Care*, 17(3), 319. Recuperado de: <http://ccforum.com/content/17/3/319> doi:10.1186/cc12708
- Pierrakos, C., Velissaris, D., Franch, i. F., Muzzi, L., Karanikolas, M., Scolletta, S. (2014). Levosimendan in Critical Illness: A Literature Review. *J Clin Med Res*, 6(2), 75-85. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC395527> doi:10.14740/jomcr1702w.
- Pontes-Arruda, A., Martins, L. F., de Lima, S. M., Isola, A. M., Toledo, D., Rezende, E., et al. (2011). Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid,  $\gamma$ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. *Crit Care*, 15(3), R144. Recuperado de: <http://ccforum.com/contents/15/3/R144> doi:10.1186/cc10267.
- Puskarich, M. A., Trzeciak, S., Shapiro, N. I., Arnold, R. C., Horton, J. M., Studnek, J. R., et al. (2011). Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med*, 39(9), 2066-2071. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3158284> doi:10.1097/CCM.0b013e31821e87ab
- Rabindranath, K. S., Adams, J., MacLeod, A. M., Muirhead, N. (2007). Intermitent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 18(3), CD003773.
- Rahman, M., Shad, F., Smith, M. C. (2012). Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 86(7), 631-639.
- Ranieri, V. M., Thompson, B. T., Barie, P. S., Dhainaut, J. F., Doubrglas, I. S., Finget, S., et al. (2012). Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N. Engl J Med*, 366(22), 2055-2064. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1202290#t=article> doi:10.1056/NEJMoa1202290
- Ranjit, S., Kisson, N. (2013). Bedside echocardiography is useful in assessing children with fluid and inotrope resistant septic shock. *Indian J Crit Care Med*, 17(4), 224-230. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3796901> doi:10.4103/0972.5229.118426
- Regueira, T., Andresen, M., Mercado, M., Downey, P. (2011). Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda durante la sepsis. *Med Intensiva*, 35(7), 424-432. Recuperado de: <http://www.medintensiva.org/es/fisiopatologia/insuficiencia-renal-aguda-durante/articulo/S021056911100088X> doi:10.1016/j.medint.2011.03.011
- Rizoli, S. B., Marshall, J. C. (2002). Saturday night fever: finding and controlling the source of sepsis in critical illness. *Lancet Infect Dis*, 2(3), 137-144.
- Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W., Levy, M.M., Antonelli, M., Ferrer, R, et al. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*, 45 (3), 486-552. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-017-4683-6>.
- Rosland, R. G., Hagen, M. U., Haase, N., Holst L.B., Plambeck, M., Madsen K.R., et al. (2014). Red blood cell transfusion in septic shock-clinical characteristics and outcome of unselected patients in a prospective, multicentre cohort. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 22, 14. Recuperado de: <http://www.sjtem.com/content/22/1/14> doi:10.1186/1757-7241-22-14.
- Russell, J. A. (2006). Management of Sepsis. *N Engl J Med*, 335(16), 1699-1713. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra043632> doi:10.1056/NEJMra043632
- Santos Pérez, L. A., Merlán Martínez, M. (2012). Predictores de mortalidad en la sepsis grave y el choque séptico. *Medicentro*, 16(1). Recuperado de: <http://medicentro.sld.cu/index.p?p/medicentro/article/viewFile/696/715>
- Scarpati, G., Piazza, O. (2013). Vasopressin vs Terlipressin in Treatment of Refractory Shock. *Transl Med Uni-Sa*, 5, 22-27. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3728816>
- Sharshar, T., Carlier, R., Bernard, F., Guidoux, C., Brouland, J. P., Nardi, O., et al. (2007). Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med*, 33(5), 798-806.
- Shime, N., Kosaka, T., Fujita, N. (2013). De-escalation of antimicrobial therapy for bacteraemia due to difficult-to-treat Gram-negative bacilli. *Infection*, 41(1), 203-210.

- Silva, B. N., Andriolo, R. B., Atallah, A. N., Salomão, R. (2013). De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*, 28(3), CD007934. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007934.pub3/full> doi:10.1002/14651858.CD007934.pub3.
- Slig, W., Milner, D. A., Sundar, S., Mphatswe, W., Majumdar, S. R. (2009). Efficacy of Corticosteroids for the Treatment of Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*, 49(1), 93-101. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0028840> doi:10.1086/599343.
- Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., et al. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315 (8), 801-810. Recuperado de: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>.
- Sugita, H., Kinoshita, Y., Baba, H. (2012). The duration of SIRS before organ failure is a significant prognostic factor of sepsis. *Int J Emerg Med*, 5(1), 44. Recuperado de: <http://www.intjem.com/content/5/1/44> doi:10.1086/1865.1380.5.44.
- The ARDS Definition Task Force, Ranieri, V. M., Ruberfeld, G. D., Thompson, B. T., Ferguson, N. D., Caldwell, E., et al. (2012). Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*, 306, 2526-2533.
- Trezzi, M., Torzillo, D., Ceriani, E., Costantino, G., Caruso, S., Damavandi, P.T., et al. (2013). Lung ultrasonography for the assessment of rapid extravascular water variation: Evidence from hemodialysis patients. *Intern Emerg Med*, 8, 409-415.
- Vasu, T. J., Cavallazzi, R., Hirani, A., Kaplan, G., Leiby, B., Marik, P. E. (2012). Norepinephrine or Dopamine for Septic Shock. Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *J Intensive Care Med*, 27(3), 172-178. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0047585> doi:10.1177/0885066610396312.
- Vincent, J. L., De Backer, D. (2013). Circulatory shock. *N Engl J Med*, 369(18), 1726-1734. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM1314999> doi:10.1056/NEJMc1314999
- Vincent, J. L., Sakr, Y., Sprung, C. L., Ranieri, V. M., Reinhart, K., Gerlach, H., et al. (2006). Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*, 34(2), 344-353.
- Vincent, J. L., Rello, J., Marshall, J., Silva, E., Anzueto, A., Martin, C. D., et al. (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 302(21), 2323-2329. Recuperado de: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=184963> doi:10.1001/jama.2009.1754
- Wang, H. E., Shapiro, N. I., Angus, D. C., Yealy, D. M. (2007). National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit Care Med*, 35(8), 1928-1936.
- Wang, T., Cui, Y. L., Chu, Z. X., Liu, J., Ban, Y., Li, T. S. (2013). Value of a model based on PIRO conception in predicting the prognosis in critical patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 25(12), 729-733.
- Wong, H. R., Lindsell, C. J., Pettilä, V., Meyer, N. J., Thair, S. A., Karlsson, S., et al. (2014). A multibiomarker-based outcome risk stratification model for adult septic shock. *Crit Care Med*, 42(4), 781-789.
- Yates, J. W., Das, S., Mainwaring, G., Kemp, J. (2012). Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of the anti-TNF- $\alpha$  polyclonal fragment antibody AZD9773 in patients with severe sepsis. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 39(6), 591-599.
- Zanotti Cavazzoni, S. L., Hollenberg, S. M. (2009). Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Crit Care*, 15(5), 392-397.
- Zhao, H. Y., Liu, F., Lu, J., Liu, D., An, Y. Z. (2011). The prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with severe sepsis and septic shock. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 23(8), 467-470.
- Zuo, W. Q., Zhang, Y. C., Gong, X. H., Zhang, Y. M. (2010). Effects of vasoactive intestinal peptide on Toll-like receptor (TLR) 2 mRNA and TLR4 mRNA expression on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in rat. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 48(1), 19-23.

## SHOCK SÉPTICO

Dr. C. Richard Phillip Dellinger

El *shock* se define como una insuficiencia del sistema cardiovascular con perfusión tisular ineficaz, lo cual lleva potencialmente a una disfunción celular y al fallo orgánico agudo. El *shock séptico* se define tradicionalmente como una hipotensión (presión arterial sistólica menor que 90 mmHg o presión arterial media menor que 65 mmHg) inducida por la sepsis que persiste a pesar de una resucitación adecuada con fluidos. Por definición esto identificaría a pacientes que requieran tratamiento con vasopresores después de una adecuada reanimación hídrica inicial. El *shock séptico* se acompaña casi siempre por alguna combinación que evidencia hipoperfusión tisular (acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental) o disfunción de órganos como insuficiencia renal aguda, fallo hepático, lesión pulmonar aguda o anomalías hematológicas.

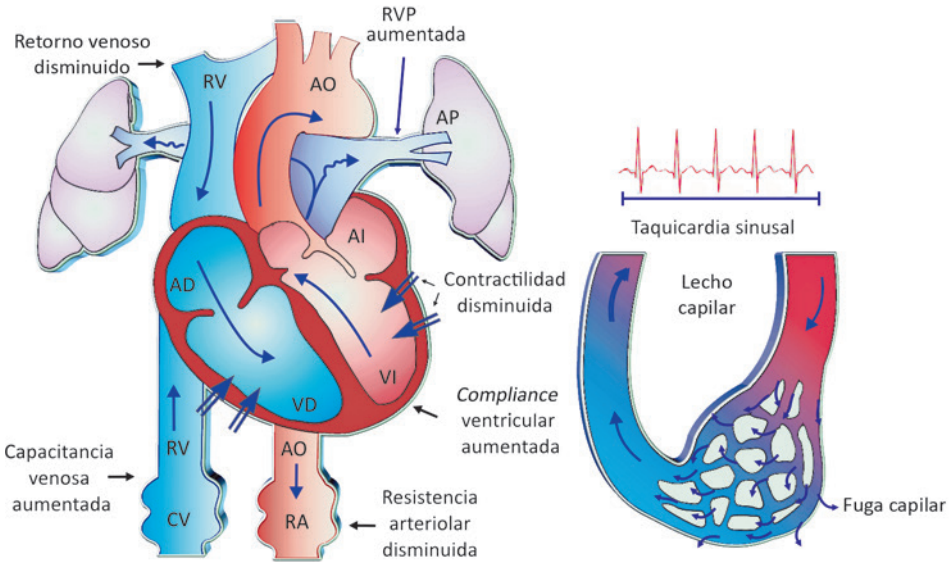
### Epidemiología

La disfunción aguda de órganos y sistemas inducida por una infección (sepsis severa) incluye a la hipotensión inducida por la sepsis y al *shock séptico*. Esta (disfunción de órganos inducida por la sepsis) puede existir en ausencia de hipotensión o *shock*. Se ha estimado que en los EE. UU. de América alrededor de 750 000 casos de sepsis grave ocurren anualmente. Aunque la mortalidad por *shock séptico* está disminuyendo en ese país, la incidencia de sepsis grave se está elevando debido a un incremento de la comorbilidad por enfermedades crónicas, más procedimientos agresivos y más cirugía, como también un incremento en el número de pacientes inmunocomprometidos. La sepsis severa es la principal causa de muerte entre pacientes ingresados en hospitales de EE.UU. Al riesgo de muerte se le adiciona una significativa morbilidad, que puede persistir durante años después de sobrevivir a una sepsis severa y al *shock séptico*; este último en pacientes con edades avanzadas se ha asociado a trastornos de la esfera cognoscitiva de larga evolución.

### Patogenia

El *shock séptico* se presenta cuando las bacterias u otros microorganismos infecciosos producen la propagación sistémica de toxinas, las cuales provocan una intensa respuesta proinflamatoria y procoagulante en el huésped infectado. Esta respuesta inflamatoria conduce a la activación de citoquinas tales como el factor de necrosis tumoral y la interleucina 1, los que a su vez indu-

cen la liberación de mediadores como el factor nuclear kappa-B o las proteínas del complejo de alta movilidad *Box-1* (*high mobility group Box 1, HMGB1*) que causan vasodilatación (arteriolar y venosa), fuga capilar y depresión de la contractilidad cardíaca. La figura 133.1 demuestra la gran cantidad de cambios que se producen en el *shock séptico* antes del tratamiento. La venodilatación aumenta la capacitancia venosa y cuando se combina con la fuga capilar, a menudo conduce a un importante déficit del volumen intravascular. Debido a los cambios que accionan la reducción de volumen intravascular en el *shock séptico*, en particular la fuga capilar, el balance hídrico es poco fiable para evaluar la adecuación de la reanimación con líquidos.



Legenda: CV: capacitancia venosa. RV: retorno venoso. AD: aurícula derecha. VD: ventrículo derecho. AO: aorta. RA: resistencia arteriolar. AI: aurícula izquierda. VI: ventrículo izquierdo. AP: arteria pulmonar. RVP: resistencia vascular pulmonar.

**Fig. 133.1.** Shock séptico, cambios fisiopatológicos antes de la resucitación con fluidos.

El *shock séptico* en la mayoría de los pacientes provoca una depresión de la fracción de eyección, tanto del ventrículo derecho como el izquierdo. Y aunque puede presentarse con depleción de volumen intravascular y bajo gasto cardíaco, una vez que se ha conseguido adecuada reanimación con líquidos, el perfil hemodinámico más típico para el *shock séptico*, a pesar de la disminución de la fracción de eyección, es un gasto cardíaco elevado con baja resistencia vascular sistémica. Por tanto, el *shock séptico* se clasifica como un *shock* distributivo en una manera similar que el *shock* adrenal, el *shock* anafiláctico o el *shock* medular.

El *shock séptico* se caracteriza tanto por una disfunción de la macrocirculación (disminución del flujo sanguíneo), como de la disfunción de la microcirculación. El fracaso de la microcirculación puede ser el evento patogénico clave que conduce a la disfunción multiorgánica aguda y la muerte. Los cambios histopatológicos incluyen oclusión de microvasos, *shunts* precapilares y disfunción de organelos citoplasmáticos. La disfunción severa del flujo a nivel de la microcirculación puede ocurrir y persistir, incluso, cuando se restablece un flujo macrocirculatorio adecuado. Los principales perfiles hemodinámicos en el *shock séptico* se muestran en la figura 133.2. La



disfunción mitocondrial que sucede en el estado de *shock* séptico agrava la disfunción de la microcirculación. Ambos hechos afectan la entrega de oxígeno a los tejidos y su utilización; el grado de contribución de cada uno de estos elementos es difícil de discernir. Cuando el flujo de la microcirculación se ha restablecido, pero los marcadores de hipoperfusión tisular persisten como vínculos de la insuficiencia bioenergética, el término de hipoxia citopática se emplea para describir esta condición.

La acidosis láctica (aumento por encima de los niveles normales de 2,0 a 2,2mmol/L) es un marcador de hipoxia tisular, los niveles mayores que 4 mmol/L se han utilizado con frecuencia para definir el punto de corte de una grave hipoperfusión tisular. La saturación de oxígeno venoso central (ScvO<sub>2</sub>) y la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO<sub>2</sub>) suelen estar disminuidas en el *shock* séptico, especialmente antes y durante la fase precoz de reanimación con líquidos. El aumento de la diferencia entre la PCO<sub>2</sub> arterial y la PCO<sub>2</sub> venosa (por elevación de la PCO<sub>2</sub> venosa) también se ha asociado con la gravedad de la hipoperfusión tisular. Esto se ha denominado CO<sub>2</sub> *gap* o brecha de CO<sub>2</sub>.



Tomado de: Trzeciak S, Parrillo JE: *Septic Shock*: in Society of Critical Care Medicine 8th Adult Critical Care Refresher Course. Chicago, Society of Critical Care Medicine, 2004.

**Fig. 133.2.** Componentes principales del perfil hemodinámico en el *shock* séptico.

## Manejo

A partir de 2004, la Campaña “Sobreviviendo a la Sepsis” (*Surviving Sepsis Campaign*) ha publicado guías internacionales sobre el manejo de la sepsis grave y el *shock* séptico. Estas fueron revisadas en el 2008 y en el 2013. Múltiples trabajos de alto nivel han sido publicados recientemente según las directrices del 2013. El conjunto de todos estos documentos permite la recopilación de evidencias para el asesoramiento a los médicos en el manejo de los principios y objetivos terapéuticos del *shock* séptico.

Los objetivos que se deben lograr en las primeras 3 h de la detección de la sepsis son:

- Medir el nivel de lactato en sangre.
- Obtener hemocultivos previos a la administración de antibióticos.
- Administrar el antibiótico de amplio espectro.
- Administrar cristaloides en dosis de 30 mL/kg para tratar la hipotensión arterial o si el lactato  $\geq 4$  mmol/L.

### Identificación precoz

La importancia de la identificación temprana del *shock* séptico es primordial, lo cual permite instaurar conductas terapéuticas importantes y que son sensibles al tiempo. Estas intervenciones precoces en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis son:

- Obtención de lactato en todos los pacientes con sepsis o sepsis grave e hipotensión.
- Asumir de manera empírica una hipotensión sin otra causa evidente como hipotensión inducida por la sepsis.

Además, existe un interés considerable sobre la detección de signos de alarma o alerta en la identificación de los pacientes con sepsis o nueva aparición de hipotensión, que podría ser atribuible a la sepsis, lo que lleva a un escrutinio cuidadoso de estos dos grupos de pacientes. La monitorización de la presión venosa central (PVC) fue originalmente un objetivo recomendado por las guías de la Campaña “Sobreviviendo a la Sepsis” en los enfermos con hipoperfusión tisular inducida, porque es ampliamente considerada como disponible y capaz de ser instituida en las primeras 6 h y estar apoyada en el “estudio Rivers”. El estudio publicado por Rivers sustentó la presión venosa central de 8 mmHg o más y la saturación de oxígeno venoso central mayor que el 70 % como objetivos para la reanimación del *shock* séptico.

La saturación venosa mixta de oxígeno normal o alta no es garantía de reanimación adecuada, ya que refleja la oxigenación global, y la hipoperfusión regional aún puede estar presente. No obstante, saturación venosa mixta de oxígeno baja debe ocasionar intervenciones agresivas para aumentar el suministro de oxígeno a los tejidos y reducir al mínimo la hipoperfusión tisular inducida por sepsis. Sin embargo, es recomendable que las instituciones que tengan la capacidad potencial de tecnologías más avanzadas, las lleven al lado del paciente durante las primeras 6 h críticas. Esto incluye medir o estimar el volumen sistólico y el efecto de elevación pasiva de las piernas o un bolo de fluidos sobre este valor, el ultrasonido de la vena cava inferior, la ecocardiografía y la variación de la presión sistólica de pulso en el paciente ventilado mecánicamente.

La reanimación debe dirigirse a lograr una diuresis de 0,5 mL/kg/h. Aunque la fórmula para la reanimación agresiva utilizada en el estudio de Rivers no es necesariamente la única o la fórmula eventual de reanimación agresiva óptima precoz, este estudio ha servido de modelo para destacar la importancia de la identificación temprana y la reanimación agresiva durante las primeras horas críticas de presentación de la hipoperfusión tisular inducida por sepsis.

El aclaramiento del lactato (*lactate clearance*) se ha propuesto como una alternativa a la saturación venosa mixta de oxígeno como indicador que se debe lograr en los pacientes con hipoperfusión inducida por sepsis. El aumento del aclaramiento de lactato en un estudio fue

reportado como equivalente a la saturación venosa mixta de oxígeno y en otro estudio la combinación del aclaramiento de lactato y SvO<sub>2</sub> demostró mejor resultado.

## Tratamiento con antibióticos y control del foco primario

Después de la identificación temprana del *shock* séptico, la rápida administración de antibióticos en forma empírica probablemente sea lo más importante en el manejo del *shock* séptico. La elección de una antibióticoterapia apropiada depende de la localización de la infección, los cultivos disponibles, el estado inmune del paciente y el patrón específico de sensibilidad a los antibióticos propio del hospital. Kumar y sus colegas demostraron, usando una extensa base de datos de un estudio retrospectivo multicéntrico, la importancia de una antibióticoterapia precoz en el *shock* séptico con un aumento gradual de la mortalidad por cada hora que transcurrió sin terapia antibiótica adecuada. Otros estudios también apoyan el impacto positivo de los antibióticos en el *shock* séptico.

Existen situaciones donde el tratamiento con antibióticos no puede detener, por sí solos, el desarrollo del *shock* séptico y por tanto producir un resultado satisfactorio, debido a que se necesita el control de la fuente primaria de la infección. Ejemplos de esta situación de *shock* séptico con:

- La colecistitis alitiásica.
- La colangiitis ascendente con obstrucción del conducto biliar común.
- La fascitis necrotizante.
- Un dispositivo o prótesis infectado.
- Un absceso intraabdominal.

En esas circunstancias, lo recomendado es una identificación precoz del foco infeccioso y su tratamiento definitivo en un período no mayor de 12 h.

## Soporte hemodinámico y optimización de la entrega de oxígeno

El enfoque inicial para el tratamiento de pacientes con sepsis grave requiere de una evaluación y apoyo según el ABC de la reanimación: la vía aérea, la respiración y la circulación. La optimización de la entrega de oxígeno requiere evaluar y optimizar los determinantes del contenido de oxígeno (p. ej., la hemoglobina, la saturación arterial de oxígeno) y del gasto cardiaco (ritmo cardiaco y el volumen sistólico). Se requiere una evaluación clínica exacta de los factores determinantes de volumen sistólico (precarga, contractilidad y poscarga). En presencia de hipoperfusión tisular persistente después de la reanimación inicial, la monitorización invasiva puede ser útil para realizar un seguimiento de la respuesta a la reanimación inicial con líquidos, agentes inotrópicos y aminas vasoactivas sobre las presiones de llenado, volúmenes y gasto cardiaco.

La intubación electiva y el soporte ventilatorio temprano debido a la presencia de distrés respiratorio puede facilitar el trabajo de la respiración y ayudar a mantener oxigenación adecuada a otros tejidos cuando la hipoperfusión tisular está presente. Una estrategia de ventilación protectora con bajas presiones “en meseta” (igual o inferior a 30 cmH<sub>2</sub>O) y volúmenes corrientes bajos (6 mL/kg de peso corporal ideal o menos) se recomienda para los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda inducido por sepsis. Los niveles elevados de PaCO<sub>2</sub> se pueden permitir durante la ventilación protectora (limitación de volumen corriente y de la presión “en meseta”), siempre y cuando el pH sea mayor o igual que 7,20. La excepción sería en pacientes con coexistencia de presión intracraneal elevada donde la hipercapnia debe ser evitada.

El soporte circulatorio consiste en la rápida evaluación del estado circulatorio y la corrección temprana de volumen intravascular, con reanimación agresiva y líquidos. Los cristaloides se reco-

miendan como el fluido inicial de elección en la resucitación de la sepsis grave y el *shock* séptico. No existen estudios aleatorizados que hayan demostrado que algún otro fluido haya tenido más éxito que los cristaloides, por lo cual su costo es considerablemente menor que los demás. Sigue existiendo el debate acerca del valor potencial de las soluciones cristaloides equilibradas (Ringer lactato y Ringer acetato) como el cristaloides de elección, ya que estas soluciones no están asociadas a la acidosis metabólica con anión gap normal, lo que puede estar vinculado a la lesión renal aguda. En el estudio SPLIT Trial, donde se comparó el uso de soluciones cristaloides equilibradas con solución salina al 0,9 %, no se demostró reducción en el riesgo de la insuficiencia renal aguda. Aunque aún no existen datos definitivos acerca de su eficacia y seguridad, el uso de las soluciones cristaloides equilibradas se ha incrementado.

El *hydroxyethyl starch* (HES) para la reposición de líquidos en la sepsis grave y el *shock* séptico se debe evitar. La literatura relacionada con la comparación del *hydroxyethyl starch* con cristaloides indica que no hay estudio que concluya un mejor resultado, y algunos de ellos reportan aumento de la necesidad de terapia de reemplazo renal, incluso, existe una publicación que demuestra aumento de la mortalidad; teniendo en cuenta que el *hydroxyethyl starch* es más caro y su seguridad es cuestionada, se prefieren los cristaloides.

En relación con la albúmina, existe un metaanálisis donde los datos acumulados sugieren su posible beneficio. La recomendación actual es agregar albúmina a los cristaloides en la reanimación con líquidos de la hipoperfusión tisular inducida por sepsis en el *shock* séptico, cuando los pacientes requieren cantidades sustanciales de cristaloides.

La presión arterial media (PAM) debe mantenerse a 65 mmHg y quizás algo mayor (75 mmHg) en pacientes con antecedentes de hipertensión o insuficiencia renal crónica. Un estudio inicial demostró que la perfusión tisular es similar con norepinefrina, cuando se alcanzan una presión arterial media de 65, 75, y 85 mmHg en pacientes con *shock* séptico. Gran conjunto de datos observacionales ha apoyado que la presión arterial media de 60 mmHg o mayor está altamente asociada con mejores resultados en el *shock* séptico. Un ensayo clínico realizado en pacientes con *shock* séptico comparó la presión arterial media de 80 a 85 mmHg con otra de 65 a 70 mmHg, utilizando norepinefrina como vasopresor, y no mostró diferencias en el resultado. Sin embargo, hubo arritmias más graves y complicaciones miocárdicas en el grupo de presión arterial media más alta.

Después de la reanimación adecuada con líquidos, la hipotensión persistente es causada por una combinación de disminución de la contractilidad y la vasodilatación arteriolar. La norepinefrina, por su efecto combinado como inotrópico/vasopresor, es el fármaco recomendado como primera línea para mantener la presión arterial media en 65 mmHg, es decir, que en relación con la elección del agente vasopresor, para mantener una presión arterial media adecuada en pacientes con *shock* séptico, la norepinefrina se considera como la primera elección. Un estudio que comparó la dopamina con la norepinefrina en el tratamiento del *shock* (abierto a todas las causas), aunque no mostró una significación estadística de mejores resultados con norepinefrina, sí demostró fuerte tendencia en ese sentido y más arritmias graves en el grupo de la dopamina. Esta tendencia estaba presente en todos los tipos de *shock*. Un metaanálisis realizado comparando la dopamina y la norepinefrina en el tratamiento del *shock* séptico demostró preferencia por la norepinefrina.

Cuando las dosis de norepinefrina (30-40  $\mu\text{g}/\text{min}$  o más) fallan en alcanzar la presión arterial media deseada, existen varias alternativas para el logro de la presión arterial media adecuada. Estas incluyen la adición de epinefrina o vasopresina en dosis bajas (0,01 a 0,03 U/min). La epinefrina puede combinarse con la norepinefrina o sola, en el caso de que exista buena respuesta a la epinefrina. La vasopresina en dosis bajas se utiliza como adición a la norepinefrina, bien para elevar la presión arterial media o para evitar el uso de altas dosis (“ahorrar”) de norepinefrina.

Un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y a doble ciega comparó el uso de norepinefrina más dobutamina con el uso de epinefrina sola en 330 pacientes con *shock* séptico. Los medicamentos se dosificaron para mantener la presión arterial media en 70 mmHg o superior. Las tasas de efectos adversos graves fueron similares en ambos grupos, y no hubo diferencias significativas en las tasas de mortalidad o en el tiempo en que se alcanzó la estabilidad hemodinámica en la duración del tratamiento con vasopresores, ni en la puntuación de la escala SOFA en el transcurso del tiempo. Con frecuencia los niveles séricos de vasopresina tienden a agotarse en los pacientes con *shock* séptico, pero no en los pacientes con *shock* cardiogénico o hipovolémico.

En el *shock* séptico después de un pico inicial, los niveles séricos de vasopresina se encuentran en niveles normales entre 24 y 48 h, a pesar de la presencia de hipotensión persistente. Esto se ha denominado déficit relativo de vasopresina. Pequeños estudios han demostrado beneficio hemodinámico potencial con el uso de dosis bajas de vasopresina en los casos de *shock* refractario, y que la vasopresina no solo aumenta la presión arterial media, también el gasto urinario. Recientemente, el estudio Vasopressin in Septic Shock Trial (VASST), ensayo aleatorio y controlado que comparó el uso de la norepinefrina sola con el uso de la norepinefrina más vasopresina (dosis de 0,03 U/min), no mostró ninguna diferencia en la reducción de la mortalidad en la población tratada. Las dosis de vasopresina superiores a 0,04 unidades/min, no se recomiendan porque su administración se ha asociado con vasoconstricción significativa a nivel de la circulación coronaria, esplácnica y de la piel.

La dopamina se debe considerar un vasopresor para situaciones específicas, que en general no debe ser utilizado como agente de primera línea para el tratamiento del *shock* séptico. Su uso puede ser considerado en pacientes con *shock* séptico y bradicardia absoluta o relativa. El uso de dosis bajas (2 µg/kg/min) de dopamina como estrategia para proteger la función renal no está indicado, lo que pudiera aumentar el gasto urinario, pero no mejora la perfusión renal y no disminuye la necesidad de hemodiálisis.

La fenilefrina es un vasopresor puro y debe evitarse en pacientes con *shock* séptico, pero puede ser considerada en situaciones muy particulares como:

- Arritmias graves por norepinefrina (poco probable que se asocie con taquicardias o arritmias).
- Gasto cardíaco elevado con presión arterial media adecuada difícil de obtener (la vasodilatación severa es el mecanismo que lleva a la hipotensión).
- Terapia de rescate cuando otros agentes han fallado (*salvage therapy*).

Dos ensayos clínicos recientes de elevado perfil, cuyo objetivo es la resucitación precoz del *shock* séptico, probablemente han confundido a muchos médicos. Los dos estudios fueron el ProCESS Trial publicado en el *New England Journal of Medicine* y el ARISE *Clinical Trial*, también publicado en la misma revista.

El ProCESS Trial comparó tres protocolos:

- El Early Goal Directed Therapy (Rivers).
- Un protocolo diseñado por ProCESS basado en atención sin catéter venoso central (CVC)
- Tratamiento habitual.

El ARISE Trial compara dos enfoques, uno el Early Goal Directed Therapy y el tratamiento habitual. De manera sorprendente en ambos ensayos no hubo diferencias entre los distintos enfoques. Aunque pudiera existir una tendencia inicial, de considerar el tratamiento de inicio no protocolizado igualmente eficaz a la atención protocolizada, la opinión de este autor es que hacerlo sería un gran error. Habría que observar a los pacientes de estos ensayos y el momento en que fueron incluidos, así como su tratamiento precoz.

El hecho de que la tasa de mortalidad fue del rango del 18 % en ambos ensayos, y en los cinco grupos de tratamiento, es realmente notable, y casi con seguridad se explica por la mediana del tiempo de aleatorización que fue de 3,2 h después de la presentación en el servicio de urgencias en el ProCESS Trial y de 2,8 h en el ARISE Trial. Además, existen datos adicionales que justifican aún más esos resultados, y es que cuando se identificaron los pacientes para la aleatorización, ya se les habían administrado más de 2 L de líquidos a los incluidos en el ProCESS Trial y más de 2,5 L a los del ARISE Trial. En el ProCESS Trial el 75 % de los pacientes recibieron antibióticos antes de la aleatorización, y el tiempo de administración de antibióticos después de la llegada al departamento de emergencia en el estudio ARISE fue menos de 70 min.

La valoración de este autor acerca de los ensayos clínicos es que la “atención habitual” no era de ninguna manera habitual, y la rapidez con la que se identificaron estos pacientes, el tratamiento agresivo con líquidos administrados al inicio acompañado por la rápida administración de antibióticos, son objetivos que solo se puede lograr mediante un tratamiento protocolizado en la gran mayoría de los hospitales.

La importancia de una evaluación precoz adecuada del estado del volumen intravascular es grande. La manera en que se juzga la capacidad de respuesta a la administración de fluidos, el perfil hemodinámico y el estado de la perfusión en la cabecera del paciente no es fácil. El uso correcto de las herramientas disponibles y su interpretación es clave. La utilidad de la monitorización de las presiones de llenado está limitada en presencia de *compliance* ventricular reducida previamente en pacientes con ventilación mecánica, o con aumento de la presión intraabdominal. No obstante, estas medidas pueden ser útiles en la reanimación de los pacientes con *shock* séptico, ya que casi siempre están disponibles y por lo general apuntan a una reanimación con líquidos más agresiva, sobre todo para los médicos que tienen menos experiencia en el manejo de este tipo de pacientes.

En los pacientes con presión intratorácica e intrabdominal normales y *compliance* ventricular izquierda normal (espesor de la pared y resistencia diastólica normales), la presión venosa central de 8 a 12 mmHg se recomienda cuando se utiliza el monitoreo de la presión venosa central. Pueden ser necesarias presiones de llenado más altas cuando el ventrículo izquierdo no es “complaciente” o el paciente es ventilado de forma mecánica. Las tendencias en los valores de la presión de llenado probablemente sean más importantes que sus valores absolutos; se debe recordar que la vigilancia de la respuesta del paciente (aumentos en la presión arterial, disminución de la frecuencia cardíaca o mejoras en la perfusión tisular) es crucial para optimizar el uso de la monitorización hemodinámica al lado del enfermo.

A pesar de la falta de ensayos aleatorios que demuestren el beneficio del catéter en la arteria pulmonar (CAP) en el *shock* séptico, el seguimiento con PAC permite que las mediciones de las presiones intracardiacas, determinación del gasto cardíaco con termodilución y la medición de la saturación venosa mixta de oxígeno, ofrezcan una evaluación más objetiva del perfil hemodinámico y los cambios en la hemodinamia del paciente como respuesta a las intervenciones terapéuticas. Una vez planteado lo anterior, el uso del catéter en la arteria pulmonar para el *shock* séptico ha declinado de forma significativa. La monitorización continua de volumen sistólico también es posible con el análisis del contorno de la onda de pulso, teniendo como referencia un valor de gasto cardíaco obtenido mediante termodilución en el mismo paciente, o mediante litiodilución transpulmonar. En pacientes con ventilación mecánica, el uso de Doppler esofágico permite el seguimiento de los efectos de las medidas de reanimación sobre el gasto cardíaco.

## Vasopresores vs. fluidos: reanimación y de-resucitación

Aún no se sabe cuál es el equilibrio adecuado entre vasopresores y la reanimación con líquidos en un paciente con *shock* séptico. Cuando se minimizan los vasopresores y se optimiza la

terapia, con fluidos para alcanzar la presión arterial media adecuada, puede provocar un mayor flujo de sangre a los tejidos; mientras que, si se reduce al mínimo la terapia con fluidos y se optimizan los vasopresores, para mantener la presión arterial media apropiada, puede producir menos reanimación inicial con fluidos para intentar alcanzar el objetivo de la perfusión. La ventaja de la primera condición sería un beneficio de flujo; y la ventaja de la última, sería menos líquido en el tercer espacio para tratar después de una reanimación con éxito. Sobre la base de los ensayos ARISE y ProCESS Trial, el autor de este capítulo se inclina hacia la reanimación precoz y agresiva con líquidos, así como la consideración de acelerar la pérdida de líquido en el tercer espacio mediante una diuresis gentil después de la estabilización hemodinámica, siempre y cuando se mantengan normales los índices de perfusión tisular y la creatinina continúe disminuyendo, o no se eleve (la llamada *de-resuscitation*).

## Resumen

Se ha hecho un amplio recorrido desde los lineamientos iniciales de la *Surviving Sepsis Campaign* en el 2004 y muchas de esas recomendaciones relativas a la reanimación óptima del shock séptico siguen vigentes, mientras que otro número significativo de ellas ha cambiado. La identificación temprana, la antibioticoterapia precoz y la reanimación precoz con líquidos siguen siendo fundamentales y sin cambios desde 2004. Early Goal Directed Therap (estudio Rivers), aunque no perjudicial, parece ser equivalente a los métodos alternativos de administración precoz de líquidos que no requieren la inserción del catéter venoso central. El futuro de la reanimación requerirá investigación adicional en cuanto a la capacidad de las intervenciones, tales como el ultrasonido de la vena cava inferior o la monitorización de los cambios en el flujo durante la terapia con fluidos u otras intervenciones, con el propósito de producir mejores resultados que la identificación temprana, la antibioticoterapia precoz y la reanimación agresiva con líquidos\*.

## Bibliografía

- Angus, D. C., *et al.* (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care of Medicine Care*, 29: 1303-1310.
- Anname, D., Siami, S. and Jaber, S. (2013). Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 310: 1809-17. Recuperado de: <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1752245>
- Anname, D., *et al.* (2007). CATS Study Group. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*, 370(9588): 676–684.
- ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. (2014). Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *New England Journal Medicine*, 371: 1496-506. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1404380>
- Asfar, P., *et al.* (2014). High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *New England Journal Medicine*, 370(17): 1583-93. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1312173#t=article>
- Barea-Mendoza, J.A., Antequera, A.M., Plana, M.N., *et al.* (2016). Buffered Solutions Versus Isotonic Saline for Resuscitation in Nonsurgical Critically Ill: Protocol for Cochrane Review. *Anesth Analg*, 123:1522-4.

---

\* N del A: Agradecimiento: Algunos de los conceptos contenidos en este manuscrito, principalmente el acápite “Soporte hemodinámico y optimización de la entrega de oxígeno” fueron tomados de Sepsis in: Surgical Intensive Care Medicine, en proceso de impresión.

- Bellomo, R., Chapman, M., Finfer, S., Hickling, K. and Myburgh, JI. (2000). Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Lancet*, 356: 2139-2143.
- Chalupka, A. N. and Talmorn, D. (2012). The economics of sepsis. *Critical Care Clinics*, 28: 57-76.
- Court, O., Kumar, A., Parrillo, J. E. and Kumar, A. (2002). Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Critical Care*, 6: 500-8. Recuperado de: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc1822>
- De Backer, D., et al. (2010). Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *New England Journal Medicine*, 362: 779-789. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0907118#t=article>
- De Backer, D., Aldecoa, C., Njimi, H. and Vincent, J. L. (2011). Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis\*. *Critical Care Medicine*, 40: 725-730. Recuperado de: [http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/43452984/Dopamine\\_versus\\_norepinephrine\\_in\\_the\\_tr20160307-16847-1dw0awx.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1498503130&Signature=js2%2FcdUcpt0VUWVEqjbyMeyCgxE%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DDopamine\\_versus\\_norepinephrine\\_in\\_the\\_tr.pdf](http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/43452984/Dopamine_versus_norepinephrine_in_the_tr20160307-16847-1dw0awx.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1498503130&Signature=js2%2FcdUcpt0VUWVEqjbyMeyCgxE%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DDopamine_versus_norepinephrine_in_the_tr.pdf)
- Delaney, A. P., Dan, A., McCaffrey, J. and Finfer, S. (2011). The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and metaanalysis. *Critical Care Medicine*, 39: 386-391. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Anthony\\_Delaney/publication/49768340\\_The\\_role\\_of\\_albumin\\_as\\_a\\_resuscitation\\_fluid\\_for\\_patients\\_with\\_sepsis\\_A\\_systematic\\_review\\_and\\_meta-analysis/links/0fcfd51268f150c292000000/The-role-of-albumin-as-a-resuscitation-fluid-for-patients-with-sepsis-A-systematic-review-and-meta-analysis.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Anthony_Delaney/publication/49768340_The_role_of_albumin_as_a_resuscitation_fluid_for_patients_with_sepsis_A_systematic_review_and_meta-analysis/links/0fcfd51268f150c292000000/The-role-of-albumin-as-a-resuscitation-fluid-for-patients-with-sepsis-A-systematic-review-and-meta-analysis.pdf)
- Dellinger, R. P., et al. (2004). Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*, 32: 858-73. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-004-2210-z>
- (2008). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical Care Medicine*, 36: 296-327. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-007-0934-2>
- (2013). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Medicine*, 41: 580-637. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/S00134-012-2769-8>
- Dünser, M. W., et al. (2003). Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation*, 107: 2313-2319. Recuperado de: <http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/107/18/2313.full.pdf?download=true>
- (2003). Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Critical Care Medicine*, 31: 1394-1398. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Hans\\_Knotzer/publication/10738224\\_Ischemic\\_skin\\_lesions\\_as\\_a\\_complication\\_of\\_continuous\\_vasopressin\\_infusion\\_in\\_catecholamine-resistant\\_vasodilatory\\_shock\\_Incidence\\_and\\_risk\\_factors/links/02e7e52b28a443e236000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Hans_Knotzer/publication/10738224_Ischemic_skin_lesions_as_a_complication_of_continuous_vasopressin_infusion_in_catecholamine-resistant_vasodilatory_shock_Incidence_and_risk_factors/links/02e7e52b28a443e236000000.pdf)
- Ferrer, R., et al. (2009). Edusepsis Study Group: Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180: 861-866. Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200812-1912OC>
- Guidet, B., et al. (2012). Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6 % hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9 % NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Critical Care*, 16: R94. Recuperado de: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/11358>
- Holmes, C. L., Walley, K. R., Chittock, D. R., Lehman, T. and Russell, J. A. (2001). The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Medicine*, 27: 1416-1421. Recuperado de: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F001340101014.pdf>
- Jansen, T. C., et al. (2010). Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182: 752-761. Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200912-1918OC>
- Jones, A. E., et al. (2010). Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 303: 739-746. Recuperado de: <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/185405>



- Kumar, A., et al. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*, 34: 1589–1596. Recuperado de: <http://www.ccmpitt.com/ebm/sepsis/Kumar%20A,%20et%20al.%20%20Duration%20of%20hypotension%20before%20initiation%20o.pdf>
- Landry, D.W. and Oliver, J. A. (2001). The pathogenesis of vasodilatory shock. *The New England Journal of Medicine*, 345: 588-595. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra002709>
- Landry, D. W., et al. (1997). Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*, 95: 1122–1125. Recuperado de: <http://circ.ahajournals.org/content/95/5/1122>
- Lauzier, F., Levy, B., Lamarre, P. and Lesur, O. (2006). Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Medicine*, 32: 1782–1789. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-006-0378-0>
- LeDoux, D., Astiz, M. E., Carpati, C. M. and Rackow, E. C. (2000). Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Critical Care Medicine*, 28: 2729-2732. Recuperado de: [http://www.cmua.nl/Cmua/ICU\\_files/MAP65%20bij%20sepsis%20CCM2000.pdf](http://www.cmua.nl/Cmua/ICU_files/MAP65%20bij%20sepsis%20CCM2000.pdf)
- Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S. and Moss, M. (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England Journal of Medicine*, 348: 1546-54. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa022139>
- Marx, G., et al. (2004). Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *European Journal of Anaesthesiology*, 21(2): 132–138. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2004/02000/Assessing\\_fluid\\_responsiveness\\_by\\_stroke\\_volume.9.aspx](http://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2004/02000/Assessing_fluid_responsiveness_by_stroke_volume.9.aspx)
- Morrell, M., Fraser, V. J. and Kollef, M.H. (2005). Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49: 3640–3645. Recuperado de: <http://aac.asm.org/content/49/9/3640.full.pdf+html>
- Myburgh, J. A., et al. (2012). Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *The New England Journal of Medicine*, 367: 1901-1911. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1209759#t=article>
- Patel, B. M., Chittock, D. R., Russell, J. A. and Walley, K. R. (2002). Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology*, 96: 576-582. Recuperado de: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1944063>
- Perner, A., et al. (2012). Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *The New England Journal of Medicine*, 367: 124–134. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1204242#t=article>
- Pittman, J., Bar-Yosef, S., SumPing, J., Sherwood, M. and Mark, J. (2005). Continuous cardiac output monitoring with pulse contour analysis: a comparison with lithium indicator dilution cardiac output measurement. *Critical Care Medicine*, 33(9): 2015-2021. Recuperado de: <http://bibliomed.bib.uniud.it/uten-ti/3166/lidco.pdf>
- The ProCESS Investigators. (2014). A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *The New England Journal of Medicine*, 370(18): 1683-93. Recupertado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1401602>
- Reinhart, K., Daniels, R. and Machado, F. R. (2013). The burden of sepsis-a call to action in support of World Sepsis Day 2013. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 25(1): 3-5. Recuperado de: [http://www.scielo.br/pdf/rbti/v25n1/en\\_02.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbti/v25n1/en_02.pdf)
- Reuter, D. A., et al. (2003). Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Critical Care Medicine*, 31(5): 1399–1404. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Peter\\_Lamm/publication/10738225\\_Usefulness\\_of\\_left\\_ventricular\\_stroke\\_volume\\_variation\\_to\\_assess\\_fluid\\_responsiveness\\_in\\_patients\\_with\\_reduced\\_cardiac\\_function/links/0912f512d3aedb5886000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Peter_Lamm/publication/10738225_Usefulness_of_left_ventricular_stroke_volume_variation_to_assess_fluid_responsiveness_in_patients_with_reduced_cardiac_function/links/0912f512d3aedb5886000000.pdf)
- Russell, J. (2007). Hemodynamic support of sepsis: vasopressin versus norepinephrine for septic shock. Program and abstracts of the Society of Critical Care Medicine 36th Critical Care Congress. Orlando, FL: February, 17-21.
- Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W., Levy, M.M., et al. (2017). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*, 45(3):486-552.

- Sharshar, T., et al. (2003). Circulating vasopressin levels in septic shock. *Critical Care Medicine*, 31: 1752-1758.
- Smorenberg, A., Ince, C. and Groeneveld, A. J. (2013). Dose and type of crystalloid fluid therapy in adult hospitalized patients. *Perioperative Medicine*, 2:17. Recuperado de: <https://perioperativemedicinejournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/2047-0525-2-17?site=perioperativemedicinejournal.biomedcentral.com>
- Vallée, F., et al. (2005). Stroke output variations calculated by esophageal Doppler is a reliable predictor of fluid response. *Intensive Care Medicine*, 31(10): 1388-1393. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-005-2768-0>
- Varpula, M., Tallgren, M., Saukkonen, K., Voipio-Pulkki, L. M. and Pettilä, V. (2005). Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Medicine*, 31: 1066-1071. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-005-2688-z>
- Young, P., Bailey, M., Beasley, R., et al. (2015). Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 314(16):1701-10.
- Yunos, N. M., et al. (2012). Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 308: 1566-72. Recuperado de: <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1383234>



## DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE

*Dr. Pedro Ramón Nieto Prendes*

Las guerras del pasado siglo marcaron hitos en la historia de la Medicina, la elevada mortalidad como complicación del choque y el traumatismo, suscitó la búsqueda de soluciones urgentes, permitiendo el nacimiento y desarrollo de diversos procedimientos terapéuticos. Esto confirma la sentencia de Renan, quien dijera:

*“los golpes de la adversidad son amargos, pero nunca estériles”.*

La insuficiencia funcional de órganos y sistemas específicos se reconoció como una complicación devastadora en la evolución de los heridos de guerra. Antes de la Primera Guerra Mundial se identificó la insuficiencia cardiovascular, secundaria a la hipovolemia; en la Guerra de Corea, la insuficiencia renal, y en la de Vietnam, la insuficiencia pulmonar. Tales realidades favorecieron el surgimiento de la reanimación con líquidos y reposición de sangre, como solución ante el número de víctimas con *shock* hipovolémico. En la Guerra de Corea, la resucitación inicial en los hospitales del frente alcanzó niveles óptimos y la insuficiencia renal aguda se comenzó a tratar de manera efectiva con técnicas dialíticas. Sin embargo, el tratamiento agresivo del estado de *shock* dio lugar en la Guerra de Vietnam a la aparición de una nueva entidad en los sobrevivientes al estadio inicial, el síndrome de dificultad respiratorio del adulto, que más tarde revolucionó la ventilación mecánica.

En 1973, Nicolás Tilney describió por primera vez un síndrome clínico caracterizado por el fallo progresivo y secuencial de múltiples órganos, que sucedía durante el periodo posoperatorio de pacientes con reparación de aneurismas de la aorta abdominal; la secuencia se originaba casi siempre con fallo circulatorio seguido precozmente de fallo ventilatorio y más tarde fallo hepático, gastrointestinal y metabólico. Dos años más tarde, Arthur Baue, al analizar autopsias de pacientes sometidos a periodos de reanimación prolongada en la unidad de cuidados intensivos, estableció la existencia de elementos anatomopatológicos comunes en aquellos que cursaron con fallo de múltiples órganos. Destacando que dichas alteraciones se encontraban relacionadas unas con otras, pero su mecanismo era en ese entonces desconocido.

En los años 80 del siglo pasado se estudió más, Eisseman y colaboradores determinaron el término de insuficiencia múltiple de órganos, se profundiza en su fisiopatología y su diagnóstico relacionado con los enfermos en estado crítico. En 1985, Goris estableció la existencia de cuadros de fallo multiorgánico en enfermos cuya patología inicial era tanto de origen infeccioso (sepsis intraabdominal) como no infeccioso (politraumatizados). La similitud en la incidencia, gravedad y secuencia de aparición del fallo en ambos grupos, a pesar de la diferencia en la presencia de infección asociada, hace concluir que la infección no es una condición indispensable para el desarrollo del evento, y planteó además que existía una activación masiva de mediadores de la inflamación como consecuencia del daño tisular. Un año más tarde el mismo autor fue capaz de inducir cuadros de fallo multiorgánico mediante la inyección de zymosan (sustancia química que activa el sistema de complemento y la cascada inflamatoria) por vía intraperitoneal en animales de experimentación y sin infección.

## Definición y clasificación

El síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO) es un deterioro secuencial progresivo de funciones que suceden en diversos sistemas orgánicos interdependientes. Casi siempre comienza con insuficiencia pulmonar seguido por disfunción del sistema nervioso central, hígado, intestino, riñones y otros órganos que no necesariamente están implicados en la enfermedad primaria, ni aparecen en un orden predeterminado; se caracteriza por un proceso agudo con disfunción de órganos y sistemas alejados del sitio de la afección de origen, apareciendo las disfunciones de forma secuencial, y a veces de forma simultánea, con posibilidades de recuperación del órgano o sistema afectado.

### Disfunciones orgánicas

No existen criterios uniformes para definir las disfunciones o insuficiencia de un órgano determinado; la mayoría de los autores utiliza su propia terminología, lo que añade confusión a un campo ya complejo, a continuación, se exponen algunos criterios. Se tiene en cuenta que el paciente debe presentar las alteraciones orgánicas durante un periodo de 24 h, y que estas no deben depender de una afección crónica previa (véase tabla 134.1).

**Tabla 134.1.** Definiciones de disfunción e insuficiencia de órganos

Sistema	Disfunción	Insuficiencia
Cardiovascular	TAM < 70 mmHg	TAM < 50 mmHg Necesidad de inotrópicos FC < 50 > 120/min Arritmias severas Infarto, lesión o isquemia miocárdica con menos de 24 h de evolución
Respiratorio	FR 28/min Relación PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> entre 200-300 mmHg DA-aO <sub>2</sub> > 250 mmHg Necesidad de ventilación mecánica	FR < 5 > 40/min Relación PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200 mmHg DA-aO <sub>2</sub> > 350 mmHg Necesidad de FiO <sub>2</sub> > 0,40 mmHg Necesidad de PEEP > 10 mmHg PaCO <sub>2</sub> > 50 mmHg
Renal	Creatinina sérica > 2 mg/% (176 mmol/L)	Diuresis < 480 mL/24 h o < 20 mL/h Nitrógeno urinario sanguíneo (BUN) > 100 mg/% Creatinina sérica > 3,5 mg/% Necesidad de diálisis
Hematológico	Recuento total de linfocitos menor que 2 000/mm <sup>3</sup> Plaquetas < 80 000/mm <sup>3</sup>	Leucocitos < 3 000/mm <sup>3</sup> o > 30 000/mm <sup>3</sup> Plaquetas > 50 000/mm <sup>3</sup> con sangrado Tiempo de protrombina y parcial de tromboplastina aumentados en más del 25 %
Hepático	Bilirrubina > 3 mg/% (34 mmol/L) Transaminasas y LDH elevadas menos de dos veces el valor normal Tiempo de protrombina más de 4 s sobre el control Hipoalbuminemia menor que 30 g/L	Fibrinógeno < 150 mg/% Bilirrubina > 6 mg/% Transaminasas y LDH elevadas más de dos veces del valor normal Tiempo de protrombina más de 1,5 veces el control Hipoalbuminemia < 25 g/%

**Tabla 134.1.** Continuación.

Sistema	Disfunción	Insuficiencia
Gastrointestinal	Íleo médico con más de 48 h y quirúrgico >96 h Intolerancia a la alimentación enteral y mala absorción	Hemorragia digestiva por erosión de la mucosa o úlcera de estrés Colecistitis alitiásica Pancreatitis aguda
Sistema nervioso central	Glasgow 8-12	Glasgow menor que 8 en ausencia de sedación en las últimas 48 h
Metabólico nutricional	pH entre 7,30-7,24 con PaCO <sub>2</sub> de 40 mmHg Sodio entre 130-125 o entre 150-160 mEq/L Potasio entre 2,5-3 o de 5,6 a 6 mEq/L Glicemia: 250 mg/%	pH: 7,24 con PaCO <sub>2</sub> de 40 mmHg Sodio sérico <120 o >160 mEq/L Potasio sérico <2,5 o >6 mEq/L Glicemia <40 o >500 mg/% Aumento de las necesidades de insulina Hipoproteinemia <60 g/L e Hipoalbuminemia <25 g/L

Leyenda: DA-aO<sub>2</sub>: diferencia alveolo-arterial de oxígeno. TAM: tensión arterial media. FC: frecuencia cardiaca. FR: frecuencia respiratoria. PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación entre la presión parcial de O<sub>2</sub> en sangre y la fracción de oxígeno del aire inspirado. PEEP: presión positiva al final de la espiración. PaO<sub>2</sub>: presión parcial arterial de oxígeno.

Como ya se expresó, los criterios de disfunción difieren entre los diversos autores, a continuación se exponen otros criterios propuestos por Knaus (Véase tabla 134.2).

En 1995 John Marshall, con su índice de disfunción orgánica (Véase tabla 134.3) revolucionó los criterios acerca del tema, al considerar mediante un mecanismo de puntuación la magnitud de la disfunción en cada uno de los sistemas orgánicos analizados, otorgándoles un valor entre 0 y 4 según la magnitud de la disfunción. Este sistema de puntuación se correlaciona estrechamente con la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos, tanto cuando se utilizaban valores en el momento de la admisión (en las primeras 24 h) como cuando se aplicaban durante la estadía.

**Tabla 134.2.** Diferentes tipos de disfunción de órganos

Sistema orgánico	Disfunción
Respiratorio	Requiere ventilación mecánica por más de dos días, SDRA progresivo que requiere PEEP: 10 o FiO <sub>2</sub> : 50 %
Renal	<500 mL/día o creatinina >265 mmol/L Necesidad de procedimiento dialítico
Hepático	Bilirrubina >31 mmol/L Transaminasas superiores al doble del valor normal Íctero franco
Cardiovascular	Disminución de la fracción de eyección, aumento de la permeabilidad capilar, respuesta hipodinámica a pesar de soporte ionotrópico
Gastrointestinal	Intolerancia a la alimentación oral por más de 5 días, úlcera de estrés que requiere transfusión o colecistitis aguda alitiásica
Hematológico	Tiempo de protrombina o PPT >25 %, plaquetas <80 000, CID
Neurológico	Glasgow de 6 o menos en ausencia de sedación

Leyenda: SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo. PEEP: presión positiva al final de la espiración. PPT: tiempo parcial de protrombina. CID: coagulación intravascular diseminada.

**Tabla 134.3.** Índice de disfunción orgánica múltiple según John Marshall

Sistema orgánico	0	1	2	3	4
Relación PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>300	226-300	155-225		
Creatinina sérica (μmol/L)	<100	101-200	201-350	351-500	>500
Bilirrubina sérica (mmol/L)	<20	21-60	61-120	121-240	>240
Presión según FC	<10	10,1-15	15,1-20	21-30	>30
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	>120	81-120	51-80	21-50	<20
Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	7-9	<8

Leyenda: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación entre la presión parcial de O<sub>2</sub> en sangre y la fracción de oxígeno del aire inspirado. FC: frecuencia cardiaca.

La presión en la aurícula derecha y la presión venosa central son similares, o sea, para calcular la presión ajustada a la frecuencia cardiaca se utiliza uno de los parámetros, la presión venosa central o la presión en aurícula derecha:

$$\text{La presión ajustada a la frecuencia cardiaca} = \frac{\text{FC} \times \text{PVC}}{\text{PAM}}$$

donde:

FC: frecuencia cardiaca.

PVC: presión venosa central.

PAM: presión arterial media

Por su parte, Murray publica una relación de disfunciones orgánicas más sencilla de acuerdo con determinaciones en los diferentes órganos y sistemas:

- Neurológico:
  - Glasgow menor que 6 en ausencia de sedación.
- Cardiovascular:
  - Frecuencia cardiaca menor que 54 latidos/min.
  - Presión arterial media menor que 49 mmHg.
  - Presión arterial sistólica menor que 60 mmHg.
  - Taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ambas.
- pH sérico menor que 7,24 con PaCO<sub>2</sub> menor que 49 mmHg.
- Respiratorio:
  - PaCO<sub>2</sub> mayor que 50 mmHg de manera aguda.
  - D(A-a)O<sub>2</sub> mayor que 350 mmHg.
  - Dependencia de ventilación mecánica al segundo día.
- Hepático:
  - Íctero: bilirrubina mayor que 6 mg/%.
  - Coagulopatía con tiempo de protrombina de 4 s por encima del control en ausencia de anticoagulación.
- Renal:
  - Diuresis menor que 480 mL/día o menos de 20 mL/h.
  - BUN mayor que 100 mg/%.
  - Creatinina sérica mayor que 3,5 mg/%.

- Hematológico:
  - Leucocitos menor que 1000 células/mm<sup>3</sup>.
  - Plaquetas menor que 20 000 mm<sup>3</sup>.
  - Hematócrito (20 %).

## Factores de riesgo

Son factores subyacentes que pueden contribuir a la aparición de alteraciones en el proceso de respuesta ante las agresiones, e incluyen:

- Reanimación retrasada o inadecuada.
- Foco infeccioso o inflamatorio persistente.
- Presencia de hematomas o sangrados.
- Edad de 65 años o más.
- Disfunción orgánica múltiple-enfermedad renal con uremia:
  - Enfermedad respiratoria crónica.
  - Insuficiencia cardiaca congestiva.
  - Enfermedad hepática.
- Deficiencias inmunitarias-diabetes:
  - Alcoholismo.
  - Malnutrición.
  - Cáncer.
  - Tratamiento esteroideo o citostático.
  - Sida.

## Etiología

Es difícil encontrar un elemento único causal simple para el síndrome de disfunción múltiple de órganos, en la mayoría de los pacientes existen varias causas sinérgicas que se potencian, entre ellas:

- Traumatismos.
- Posoperatorio.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Infecciones graves.
- Pancreatitis aguda.
- Quemados con necesidad de ventilación mecánica prolongada.
- Hemorragia gastrointestinal.
- Disección, ruptura o reparación de aneurisma aórtico.
- Perforación intestinal.
- Enfermedad inflamatoria del intestino.
- Nutrición parenteral prolongada.
- Cirugía valvular cardiaca.
- Transfusiones masivas.
- Coagulación intravascular diseminada.

De forma general el síndrome de disfunción múltiple de órganos es más común en personas con sepsis que en pacientes con otro tipo de enfermedades críticas (75 vs. 43 %).

## Respuesta fisiológica y metabólica

En el síndrome de disfunción múltiple de órganos al inicio ocurre un aumento en el consumo y la demanda de oxígeno, que debe ser cubierto mediante un incremento en su aporte, o se producirá una condición isquémica con metabolismo anaerobio. Se presenta un aumento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco con reducción de la resistencia vascular sistémica causada por los mediadores del huésped y un exceso de la producción de lactato.

Durante el síndrome de disfunción múltiple de órganos suceden cambios en el metabolismo de los carbohidratos, se reduce la utilización de glucosa como fuente de energía (expresada por un cociente respiratorio de 0,80 a 0,85), asociados a una disminución de la actividad de la piruvato deshidrogenasa, lo que aumenta la cantidad de piruvato disponible para la conversión en alanina o lactato, que son los sustratos fundamentales en la formación de glucosa a través de la gluconeogénesis (ciclo de Cori), además, llegan al hígado grandes cargas de aminoácidos que serán utilizadas en la gluconeogénesis, el resultado final es la aparición de hiperglucemia relativamente insensible a la insulina exógena.

El metabolismo proteico también sufre alteraciones; los aminoácidos pasan a ser una fuente importante de energía y se derivan del músculo esquelético y el tejido conectivo, lo que provoca pérdida de la masa muscular (autocanibalismo).

Los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) son los que se oxidan preferentemente a nivel periférico, estos cambios provocan significativo incremento en el metabolismo proteico, que disminuye poco con el aporte de aminoácidos exógenos. El objetivo del catabolismo de los aminoácidos es aumentar la disponibilidad de aminoácidos gluconeogénicos, especialmente alanina, glicina y cistina, además, se liberan grandes cantidades de glutamina que proporcionan sustrato para la producción renal de amonio, con excreción de ácido metabólico y para ser utilizado como fuente energética por la mucosa intestinal y en las síntesis de las purinas y pirimidinas. Como evento final, el catabolismo de los aminoácidos causa un aumento de la producción de urea.

Al mismo tiempo, existe un incremento de la síntesis hepática de proteínas de fase aguda, que aumenta con la administración exógena de proteínas; desafortunadamente cuando progresa la disfunción de órganos, la síntesis hepática disminuye.

El metabolismo lipídico se afecta con el descenso de los cuerpos cetónicos en sangre, al inicio se estimula la lipólisis, disminuye la lipogénesis e incrementa la oxidación de triglicéridos de cadena larga y media, en la medida que el cuadro progresa aumenta la lipogénesis hepática con incremento en la liberación de lipoproteínas de muy baja densidad.

## Patogenia

La patogenia del síndrome de disfunción múltiple de órganos es compleja, multifactorial y poco comprendida.

Diversas agresiones infecciosas o no infecciosas pueden precipitar una reacción inflamatoria generalizada con liberación de mediadores, que ocasiona disfunción orgánica múltiple simultánea o secuencial. Se han descrito tres modelos o patrones diferentes en la aparición del síndrome de disfunción múltiple de órganos:

- Modelo de un golpe: cuando ocurre una lesión tisular masiva con *shock* que causa una reacción inflamatoria generalizada e intensa, la cual evoluciona de manera precoz a la disfunción orgánica.
- Modelo de dos golpes: cuando suceden lesiones secuenciales en las que un paciente con lesión de menos gravedad y respuesta moderada, sufre una segunda agresión inflamatoria



-con frecuencia séptica- que amplifica la primera y precipita la disfunción orgánica un poco más tarde.

- Modelo del golpe sostenido: describe una agresión continuada como sucede en la neumonía asociada a la ventilación, la cual causa la agresión inicial y a su vez mantiene la disfunción.

## Principales mediadores en la génesis del síndrome de disfunción múltiple de órganos

- Interleucinas.
- Derivados del ácido araquidónico: leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos.
- Hormonas de respuestas al estrés: catecolaminas, esteroides, insulina, tiroxina, hormona del crecimiento y glucagón.
- Histamina, endorfinas y serotonina.
- Factor depresor del miocardio.
- Serotonina.
- Radicales superóxidos.
- Enzimas lisosomales.
- Fibronectina.
- Factor de necrosis tumoral.
- Factores de la coagulación.
- Factor de crecimiento de los macrófagos.
- Factores activadores de las plaquetas.
- Moléculas de adhesión celular: ICAM, ELAM.
- Neuropeptidos: polipéptido vasoactivo intestinal y neuropeptido Y.

## Mecanismos de disfunción orgánica

### Lesión por isquemia/reperfusión

Durante la agresión, la sepsis y la respuesta inflamatoria se producen alteraciones de la microcirculación como causa de una obstrucción microvascular difusa por agregados plaquetarios y de leucocitos, así como detritus celulares, alteraciones de la microcirculación periférica, liberación de mediadores vasoconstrictores (TXa<sub>2</sub>, endotelinas), inhibición de los mediadores vasodilatadores y aumento de la permeabilidad; esto provoca disminución del aporte de oxígeno relacionado con las necesidades de las células y los tejidos, con las subsecuentes alteraciones en el metabolismo energético celular. El metabolismo oxidativo depende del transporte continuo de cantidades adecuadas de oxígeno por el torrente sanguíneo, normalmente el transporte de O<sub>2</sub> (DO<sub>2</sub>) a los tejidos excede a las necesidades; la captación tisular de oxígeno está determinada por las demandas metabólicas, por lo que un descenso moderado en su transporte se compensa por un aumento de la extracción de O<sub>2</sub> (EO<sub>2</sub>) y un reclutamiento de capilares que no se encontraba funcionando.

La respuesta a la agresión provoca un estado hipercatabólico con aumento de las demandas tisulares de oxígeno, y para compensarla aumenta su extracción; una vez agotados los mecanismos compensadores el consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>), desciende en forma proporcionada; si en estas circunstancias el transporte de O<sub>2</sub> no aumenta para cubrir las demandas, ocurre un cambio del metabolismo aerobio al anaerobio con producción de acidosis láctica, que si se prolonga, conduce a la disfunción orgánica.

Estas alteraciones pueden suceder aun en situaciones de gasto cardiaco y transporte de oxígeno con valores normales, y son debidas a la existencia de mala distribución de la perfusión a nivel de la microcirculación, donde existen zonas hipoperfundidas, en las que se origina daño tisular. Estas alteraciones, además, provocan un desacoplamiento de la fosforilacion oxidativa mitocondrial que afecta la producción de enlaces de alta energia (trifosfato de adenosina), lo que contribuye a incrementar la lesión orgánica.

Durante la reperfusión, la acción de la xantina oxidasa sobre el oxígeno forma radicales libres de  $O_2$  ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^-$ ) que actúan sobre la membrana celular y producen peroxidación lipídica con producción de sustancias que lesionan las células endoteliales.

## Liberación de mediadores de respuesta inflamatoria

La lesión, la inflamación y la disfunción orgánica dependen de mediadores que se producen después de una agresión, muchas de estas sustancias tienen un carácter protector que intentan controlar las lesiones, pero cuando se liberan cantidades excesivas, lesionan las células y los tejidos, entre estos se encuentran:

*Endotoxinas.* En la actualidad se conoce bien que las infecciones severas pueden conducir al desarrollo del síndrome, pero no todos los pacientes que lo desarrollan presentan infección; en los pacientes con sepsis grave las endotoxinas bacterianas son las que provocan el síndrome; las endotoxinas son lipopolisacáridos (LPS), complejos que forman parte de la pared celular de las bacterias gramnegativas, capaces de provocar fiebre, aumento de la permeabilidad vascular en el capilar, aumento del gasto cardiaco, disminución de la resistencia vascular sistémica, activación del complemento, quimiotaxia y activación de los leucocitos, activación de los macrófagos y del factor XII de la coagulación.

*Activación del sistema de complemento.* Durante la agresión se activa la cascada de complemento por la vía alternativa, mientras que las endotoxinas lo hacen por la vía clásica y alternativa, la activación de complemento da origen a las anafilotoxinas (C3a y C5A) que provocan contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular, estimulan la liberación de metabolitos del ácido araquidónico, histamina de los mastocitos y además, producen marginación y agregación de los polimorfonucleares; el C5a es capaz también de inducir la liberación del factor de agregación plaquetaria (FAP), que junto con el C5b y algunas citoquinas (interleucina-1, factor de necrosis tumoral) y leucotrienos producen potente quimioatracción de los neutrófilos y promueven su adhesión a las células endoteliales donde se agregan y activan.

*Producción y liberación de citoquinas.* Las citoquinas (CTK) son moléculas proteicas producidas por células inmunes activadas (macrófagos, neutrófilos, células endoteliales, etc.), que se unen a receptores de las células diana e inducen en ellas modificaciones de la respuesta metabólicas e inmunes. Las principales citoquinas implicadas en el síndrome de disfunción múltiple de órganos son:

- Interleucina-1 y el factor de necrosis tumoral: proteínas liberadas por los macrófagos, linfocitos y células endoteliales que tienen un amplio espectro de actividad biológica, que incluyen estímulo hipotalámico para la producción de fiebre, aumento de las síntesis hepáticas de proteínas de fase aguda, estimulan la adhesión de las células endoteliales y favorecen la adhesión y activación de los polimorfonucleares, además, aumentan la actividad procoagulante de las células endoteliales y la proteólisis del músculo esquelético.
- Interleucina-8: factor quimiotáctico de los macrófagos, son potentes quimioatrayentes para los granulocitos y los monocitos, y una vez localizados en el área lesionada, son una nueva fuente de citoquinas y elementos quimiotáctico.
- Interleucina-1 e interleucina-6: actúan sobre el eje hipotalámico-hipofisario incrementando la secreción de ACTH y cortisol.

*Metabolitos de la fosfolipasa A2.* Comprende el factor de agregación plaquetaria y los derivados del ácido araquidónico:

- El factor de agregación plaquetaria es un fosfolípido segregado por los macrófagos, neutrófilos, basófilos, células endoteliales y plaquetas. Se forma por acción de la fosfolipasa A2 sobre las membranas celulares como respuesta a estímulos inmunológicos e hipóxico, produciendo aumento de la permeabilidad vascular con salida de líquido de la circulación (síndrome de fuga capilar), activación y agregación de polimorfonucleares y plaquetas, causa lesión endotelial y estimula la liberación de leucotrienos, factor de necrosis tumoral y tromboxano A2.
- Derivados del ácido araquidónico (eicosanoides): Abarcan las prostaglandinas (PG), los tromboxanos (Tx) y los leucotrienos (LT) que resultan de la oxidación del ácido araquidónico. Poseen dos vías metabólicas que dependen de las enzimas ciclooxigenasa (COX) y la lipooxigenasa (LOX), las cuales se activan mediante mediadores proinflamatorios como la interleucina-1 y factor de necrosis tumoral. Por la vía de la enzima ciclooxigenasa, el ácido araquidónico es oxidado a endoperóxido (prostaglandina G<sub>2</sub> que es precursor de la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), de las prostaglandinas (PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>) y del tromboxano A2 (TxA2); las células endoteliales forman preferentemente PGI<sub>2</sub>, mientras que las plaquetas forman tromboxano A2. La lipooxigenasa produce derivados no cíclicos como los leucotrienos.

Las prostaglandinas de la serie E (PGE1, PGE2) son liberadas por los macrófagos activados, tienen efectos antiinflamatorios provocando vasodilatación e inhibición de la función de los neutrófilos y las células T, y controlan la liberación de la IL-1 por los macrófagos.

En cambio, la prostaciclina tiene efecto antiagregante plaquetario y vasodilatador, además de inhibir la producción de interleucina 2 por las células T auxiliares. El tromboxano A2 segregado por las plaquetas y las células endoteliales origina una vasoconstricción importante que afecta la microcirculación y la agregación plaquetaria. En tanto, los leucotrienos de la serie b (LTB4) son potentes quimiotácticos para los leucocitos, los polimorfonucleares con la consiguiente liberación de enzimas lisosomales y radicales libres de oxígeno, y la secreción de interferón gamma. Otros leucotrienos causan broncoconstricción, vasoconstricción y aumentan la permeabilidad vascular.

*Radicales tóxicos de oxígeno.* Son productos secundarios de la oxidación biológica del O<sub>2</sub>. La enzima NADPH oxidasa, contenida en la membrana plasmática del polimorfonuclear, el metabolismo de eicosanoides por las enzimas peroxidasa y endoperoxidasas, y las vías metabólicas de las xantinas oxidas (en situaciones de isquemia/reperfusión) participan en la síntesis de metabolitos tóxicos de oxígeno, como el anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y radicales hidroxilo (OH<sup>-</sup>) que tienen propiedades oxidantes y un alto poder destructivo.

*Proteasas leucocitarias.* Los polimorfonucleares contienen más de 20 enzimas de las cuales la elastasa (ELA), la colagenasa (COL) y la gelatinasa (GEL) parecen ser mediadores importantes de la lesión endotelial. En los tejidos existen antiproteasas que se unen a estas enzimas y las inactivan, entre ella se encuentra la alfa 1-globulina antitripsina.

*Óxido nítrico.* Es un derivado de la L-arginina que se sintetiza por la acción de la enzima sintetasa del óxido nítrico que se encuentra en las células de Kupffer, las células endoteliales, plaquetas, macrófagos de donde difunde al intersticio y al torrente sanguíneo donde es oxidado por los eritrocitos para formar nitritos y nitratos. El óxido nítrico tiene acción vasodilatadora y contribuye a las alteraciones de la microcirculación, e inhibidora de la actividad plaquetaria, así como disminución de la contractibilidad miocárdica; puede reaccionar con los radicales libres de O<sub>2</sub> para formar radicales tóxicos de peroxinitrato que daña parénquimas orgánicos.

*Activación del sistema de contacto.* El sistema de contacto está formado por el factor XII, la precalicreína, el cininógeno de elevado peso molecular y el factor IX; el factor XII se activa

directamente por las endotoxinas bacterianas y las proteasas, o indirectamente por la lesión del endotelio vascular que expone los componentes subendoteliales (colágena); el factor XIIa cliva al factor IX y causa la activación de la vía intrínseca de la coagulación, así como genera calicreína a partir de la precalicreína que activa el sistema fibrinolítico, convirtiendo el plasminógeno en plasmina la cual estimula la quimiotaxis y la activación de los neutrófilos con liberación de sus mediadores, además, transforma el quininógeno de elevado peso molecular en bradicinina (vasodilatador potente) y aumenta la permeabilidad vascular.

*Activación de la coagulación/fibrinólisis.* Durante la agresión se produce activación del sistema de la coagulación por las dos vías (intrínseca y extrínseca) con formación de trombina. Esta enzima estimula las células endoteliales y, con ello, las moléculas de adhesión (selectinas) que clivan al fibrinógeno para formar monómeros de fibrina que provocan daño en la microcirculación al depositarse en esta, además, se activa la fibrinólisis para originar los productos de degradación de la fibrina, principalmente el fragmento 3, que aumenta la permeabilidad vascular al potenciar la actividad de otros mediadores.

Asimismo, se ha precisado la presencia de micropartículas procedentes de las células de estrés con actividad procoagulante y con capacidad de originar lesión endotelial, esas micropartículas se han utilizado como predictores de la coagulación intravascular diseminada y por lo tanto, como marcadores tempranos del síndrome de disfunción multiorgánica. La micropartícula derivada del endotelio CD105 es un relevante marcador del *shock séptico* como inductor de coagulación intravascular diseminada, y puede ser usado para evaluar tempranamente el daño vascular.

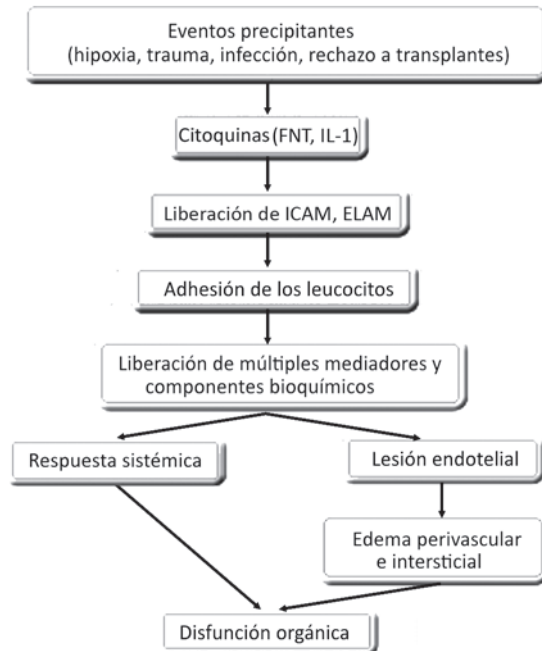
*Otros mediadores.* En este grupo se encuentran la histamina, la serotonina (aumentan la permeabilidad vascular) y los neurotransmisores opiodes, los cuales tienen acción vasodilatadora.

## Activación de sistemas celulares inmunes

Como se ha visto, en la agresión se estimulan grupos celulares (polimorfonucleares, monocitos/macrófagos, células endoteliales) que una vez activados liberan nuevos mediadores y amplifican la respuesta inflamatoria, la activación de los polimorfonucleares en el área de inflamación libera mediadores y facilita su agregación; se forman agregados de estos que son atrapados en la microcirculación donde liberan proteasas y radicales tóxicos (Véase fig. 134.1).

Los componentes del sistema monocito/macrófagos, ya sean circulantes o fijos en diferentes órganos, se activan de forma no específica debido a la respuesta inflamatoria provocada por las agresiones, como son las endotoxinas, los mediadores quimiotáctico, las opsoninas y la agregación plaquetaria; estos como respuesta, liberan citoquinas, derivados del ácido araquidónico, sustancias quimiotácticas, proteasas, activador del plasminógeno, etc., que contribuyen a la lesión orgánica en sitios distantes a la lesión o proceso inicial.

Las células endoteliales son metabólicamente activas y participan en la regulación del flujo sanguíneo, la coagulación y la inflamación. En el endotelio las citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa, IL-1B, IL-6 e IL-8) inducen la expresión de moléculas de adhesión (integrinas, selectinas y de receptores de superficie ELAM-1, ICAM-1) que favorecen la adherencia de los polimorfonucleares y los monocitos al endotelio, y su posterior migración a los tejidos. Estas células endoteliales dañadas liberan a su vez otras sustancias como metabolitos del ácido araquidónico, óxido nítrico y endotelina-1, además, estas células pierden sus propiedades anticoagulantes y producen una sustancia similar a la tromboplastina hística que alteran la microcirculación tisular provocando o agravando el daño a las células.



**Fig. 134.1.** Activación de sistemas celulares inmunitarios

En general la disfunción de la microcirculación es un elemento en el desarrollo del síndrome de disfunción multiorgánica, los mecanismos de la respuesta todavía no están suficientemente esclarecidos, y cada vez aparecen nuevos mediadores, p. ej., la adhesión de los glóbulos rojos al endotelio vascular, que puede iniciar la oclusión intravascular, se ha determinado que está inducida por la expresión del CD 36 en unión con VCAM-1.

## Hipótesis del intestino

El intestino se considera como el motor impulsor del síndrome de disfunción multiorgánica, presenta elevadas concentraciones de bacterias y endotoxinas que no deben pasar al interior del organismo, además, contiene nutrientes que deben ser absorbidos y penetrar en la circulación. Para controlar esta situación existe una barrera fisiológica intestinal en la que participan la microflora normal del tubo digestivo, los factores mecánicos, el tejido linfóide asociado al intestino (GALT, siglas en inglés) y el eje hepatointestinal.

Los gérmenes anaerobios son más numerosos que las bacterias entéricas gramnegativas, y ocupan el espacio más cercano a las células del epitelio intestinal, limitando así el sobrecrecimiento bacteriano y la adherencia de patógenos potenciales al epitelio. Existen, además, factores mecánicos como la capa de mucosa intestinal compuesta por mucina que es secretada por las células caliciformes y es rica en IgA proveniente de las células plasmáticas submucosas que favorece la unión y crecimiento de los anaerobios; la peristalsis es también un mecanismo defensivo, ya que el íleo aumenta la estasis con aumento de probabilidad de penetración de bacterias patógenas a la capa mucosa y su adherencia a las células epiteliales subyacentes. Cuando fallan algunos de estos mecanismos defensivos en determinadas circunstancias, ocurre lo que se conoce

como translocación bacteriana. Por ejemplo, el uso de antibióticos de amplio espectro (alteran la flora intestinal normal), la reducción de la acidez gástrica (antiácidos o bloqueadores H2), el íleo paralítico, la hipoalbuminemia y el síndrome de fuga capilar favorecen el sobrecrecimiento bacteriano. Asimismo, situaciones que conducen a la hipoxia de la mucosa intestinal (p. ej., *shock*, drogas vasoactivas) lesionan la barrera que constituye esta mucosa, lo que aumenta la permeabilidad y promueve la translocación de bacterias y endotoxinas. También los tejidos linfoides asociados al intestino se activan debido a la hipoxia de la pared intestinal, liberando mediadores.

La acción de estos mediadores de la respuesta inflamatoria unido a la perfusión esplácnica alterada originan áreas de necrosis de la mucosa superficial, en forma de parches o difusas a nivel de intestino delgado o grueso y vesícula biliar. La reperfusión que sigue a la isquemia esplácnica conduce a la producción de radicales superóxido por la enzima xantina oxidasa, que daña la mucosa intestinal directamente o por peroxidación lipídica. La ausencia de alimentación enteral o la nutrición parenteral prolongada puede provocar atrofia de la mucosa gastrointestinal con disminución de la masa de las vellosidades y de la superficie de absorción.

En resumen, todas las circunstancias que alteran la barrera intestinal conducen a la translocación de bacterias, endotoxinas o ambas del intestino al torrente sanguíneo, lo que provoca la liberación de mediadores sistémicos y activación de células inflamatorias que contribuyen al desarrollo de la inflamación sistémica y disfunción orgánica.

Por todo lo antes expuesto, se puede definir que la actual comprensión de la fisiopatología del síndrome de disfunción multiorgánica implica una intrincada interrelación entre múltiples poblaciones de células, sistemas hormonales, metabolitos y respuestas neuronales junto con alteraciones en la entrega y utilización de oxígeno y modificaciones en fenotipos celulares. Entre los diversos mecanismos propuestos para el desarrollo del síndrome de disfunción multiorgánica se destacan:

- Hipoxia tisular.
- Inducción de la apoptosis celular.
- Translocación bacteriana.
- Irregulación del sistema inmune.
- Disfunción mitocondrial.

Es muy probable que el síndrome de disfunción multiorgánica resulte de una combinación de todos estos mecanismos, aunque actualmente se resalta más la importancia de la irregularidad del sistema inmune (desbalance entre los mecanismos pro- y antiinflamatorios, donde la respuesta compensadora antiinflamatoria es exagerada o fuera de tiempo, devenida dañina, llevando al organismo a un estado de “inmunoparálisis”, que lo hace vulnerable a la infección u otras futuras agresiones) y la subsecuente disfunción mitocondrial (capítulo 135).

## Prevención

El síndrome de disfunción multiorgánica no tiene un tratamiento específico, por lo que la prevención tiene gran importancia; la inflamación persistente, el *shock* y la infección son los factores de riesgo más comunes, ya que los esfuerzos terapéuticos iniciales deben dirigirse a su tratamiento temprano o su prevención. Entre las medidas que se deben tomar se encuentran:

- Reanimación cardiovascular rápida para disminuir la profundidad y duración del *shock*.
- Manejo pulmonar agresivo y precoz para mejorar la capacidad residual funcional y las anomalías de ventilación/perfusión.
- Modular la respuesta inflamatoria para prevenir el daño a órganos distantes:

- Operación definitiva e inmediata para reparar todas las lesiones (reoperación, si fuera necesario).
  - Desbridamiento de tejido necrótico.
  - Fijación precoz de fracturas.
  - Apoyo nutricional.
- Diagnóstico temprano y tratamiento de las complicaciones infecciosas.

## Tratamiento

### Medidas para optimizar el transporte de oxígeno

Los principales determinantes de la oxigenación tisular son el flujo de sangre regional, la concentración de la hemoglobina y su saturación, sobre estos se debe actuar para mejorar el transporte de oxígeno:

- Asegurar adecuado intercambio gaseoso para mantener la saturación de la hemoglobina, se debe tratar de mantener la  $\text{PaO}_2$  por encima de 60 mmHg y la saturación de la hemoglobina en el 90 % o más, aportando mayor concentración de oxígeno en el aire inspirado, utilizando ventilación mecánica si es necesario y manipulando la vía aérea. El empleo de la presión positiva al final de la espiración es útil, aunque se debe evitar la presión excesiva en la vía aérea por riesgo añadido de barotrauma, la inhalación de óxido nítrico, la ventilación prona y la variación de la relación inspiración-espiración, así como las maniobras de reclutamiento alveolar se han señalado por algunos autores como beneficiosa y pueden mejorar la oxigenación en estos pacientes.
- Resucitación de la microcirculación: la restauración de volumen intravascular para optimizar la precarga y lograr completa resucitación a nivel microvascular. Se recomienda administrar líquidos hasta restaurar los compartimientos intravascular e intersticial, lo cual es difícil de definir en los pacientes en estado crítico, pues los índices clínicos para evaluar lo adecuado de la resucitación como la presión arterial, el pulso, la temperatura de la piel, el gasto urinario, el estado mental y el índice cardiaco no indican que el aporte de oxígeno se corresponda con las demandas, estas pueden ser muy elevadas. Se pueden utilizar coloides, cristaloides o ambos, las transfusiones de glóbulos están indicadas para mantener el hematócrito alrededor del 30 % y la hemoglobina en 100 g/L, esto puede permitir la reducción de la concentración inspiratoria de oxígeno y mejorar el transporte.
- Agentes inotrópicos después que la reanimación de la microcirculación con líquidos se ha completado, se puede aumentar el transporte de oxígeno a órganos claves (cerebro, corazón) con el uso cuidadoso de vasoconstrictores, aunque esto pueda empeorar la isquemia intestinal debido a la desviación de flujo del lecho esplácnico. Se recomienda aumentar el transporte de oxígeno y el consumo de oxígeno a valores supranormales para asegurar la adecuada oxigenación a todos los órganos y suplir las altas demandas de los tejidos, especialmente cuando existen alteraciones de la extracción de oxígeno venoso, lo que se hace necesario cuando se detectan signos de hipoperfusión tisular como:
  - La perfusión cutánea, el gasto urinario, el estado mental, la presión venosa central, la presión capilar pulmonar y el gasto cardiaco resultan insuficientes en muchas ocasiones y no permiten la adecuada evaluación de la perfusión tisular, indica el grado de perfusión tisular, pero, su interpretación es compleja ya que refleja no solo la producción, también la eliminación del lactato que puede estar prolongada en la insuficiencia hepática; además, está descrito que la sepsis altera el metabolismo del piruvato, lo que aumenta los niveles de lactato en ausencia de hipoxia tisular, por lo que su monitoriza-

ción seriada es más útil para evaluar la efectividad de la terapéutica y la resolución de la hipoxia tisular.

- La tonometría gástrica permite la medición del pH intramucoso gástrico (pHi) que ofrece información sobre el grado de isquemia o perfusión intestinal, si está persistentemente bajo es signo de mal pronóstico, pues indica que no se ha restablecido el flujo de la microcirculación de manera adecuada.
- El nivel de lactato en sangre (valor normal 0,3-0,8 mmol/L) indica el grado de perfusión tisular, pero su interpretación es compleja, refleja no solo la producción, también su eliminación que puede estar prolongada en algunas situaciones como la insuficiencia hepática. Además, la sepsis altera el metabolismo del piruvato, lo que incrementa el nivel de lactato en ausencia de hipoxia celular.
- Otras formas de medición son la monitorización de la diferencia entre el  $\text{CO}_2$  intramucoso gástrico ( $\text{PCO}_{2i}$ ) y el  $\text{CO}_2$  total final que equivale a la  $\text{PaCO}_2$ , lo que se conoce como *gap* o brecha de  $\text{PCO}_2$ . Se ha recomendado además para mejorar la microcirculación, el uso de trifosfato de adenosina con cloruro de magnesio ( $\text{ATP-MgCl}_2$ ), pero como induce vasodilatación requiere una reposición de volumen adecuada; algunos autores han recomendado el uso de pentoxifilina y agentes vasodilatadores como la nitroglicerina y el nitroprusiato de sodio.

## Apoyo nutricional

En el síndrome de disfunción multiorgánica el hipermetabolismo puede ser particularmente intenso, se desarrolla malnutrición importante a los pocos días de instaurado el síndrome (auto-canibalismo). El apoyo nutricional permite aportar una cantidad de calorías acordes con las necesidades, suministrar proteínas para intentar frenar la proteólisis y la nutrición debe establecerse lo más temprano posible después de la estabilización inicial (24-48 h). Algunas consideraciones especiales en estos pacientes son las siguientes:

- De 1,5 a 2 g/kg/día de proteínas, con una relación de 100 calorías no proteicas por gramo de nitrógeno el rango puede ser entre 80 y 120.
- Debe evitarse el exceso de carbohidratos porque favorece la lipogénesis hepática y la producción de  $\text{CO}_2$ .
- El uso de aminoácidos de cadena ramificada (AACR) provoca mayor retención de nitrógeno con menor ureogénesis, y aumentan la síntesis de proteínas antiinflamatorias de fase aguda.
- La nutrición enteral continua temprana mantiene la integridad de la mucosa gastrointestinal, protege la flora intestinal del paciente, reduce la colestasis y disminuye el riesgo de colecistitis acalculosa.

## Medidas para evitar la traslocación bacteriana

*Medidas intraluminales.* Actúan a nivel de la luz intestinal:

- Utilización de la nutrición enteral.
- Uso de fibra dietética para mejorar el peristaltismo.

*Descontaminación selectiva.* Se utilizan combinaciones de antibióticos no absorbibles (tobramicina, polimixina, anfotericín B) por vía enteral para disminuir el crecimiento de las bacterias entéricas gramnegativas y su migración. Con su uso se ha demostrado la reducción de las infecciones nosocomiales, pero no se ha obtenido resultado en la reducción de la mortalidad.

*Neutralización intraluminal de endotoxinas.* Con sustancias como la lactulosa, lactoferrina y los ácidos biliares.



## Medidas que contribuyen a la conservación de la pared intestinal

- Resucitación adecuada para mejorar la reperfusión esplácnica y reducir la posibilidad de daño de la mucosa gastrointestinal.
- Mejorar la integridad de la pared gastrointestinal para lo que se ha utilizado con resultados variables; la nutrición enteral, el factor de crecimiento epidérmico y el factor beta-2 de transformación del crecimiento tienen actividad de citoquina antiinflamatoria y efectos tróficos en la mucosa intestinal.

## Medidas de apoyo dirigidas a la disfunción de órganos específicos

*Apoyo cardiocirculatorio.* El gasto cardiaco aumentado o normal en el síndrome de disfunción multiorgánica no significa que la función cardiaca sea adecuada para satisfacer las demandas y asegurar el transporte de oxígeno necesario para el metabolismo de los tejidos, se debe mantener un gasto cardiaco óptimo por medio de un incremento de la precarga y (volumen), administración de agentes inotrópicos y la reducción de la poscarga cuando sea necesario.

*Apoyo respiratorio.* Mantener adecuada oxigenación después de la reanimación inicial con  $\text{FiO}_2$  del 0,5 % o menos, para no inducir toxicidad por oxígeno. Se puede utilizar varias modalidades de ventilación mecánica tratando siempre de mejorar la oxigenación con la menor  $\text{FiO}_2$  posible y la menor presión pico en las vías aéreas; el uso de la presión positiva al final de la espiración previene las atelectasias y mejora el desbalance ventilación/perfusión. Otras medidas como la inhalación de surfactante o de óxido nítrico, la oxigenación extracorpórea, el uso de antioxidantes como la N-acetilcisteína han mostrado resultados variables en las series revisadas.

*Apoyo de la función renal.* La relación entre el flujo de la función renal y el fracaso renal agudo es directa; para evitar la insuficiencia renal es necesario mantener un flujo sanguíneo renal adecuado, con el aporte de volumen y utilización de inotrópicos; además, se debe evitar la exposición a agente nefrotóxicos y medios de contrastes radiológicos; no es aconsejable el uso rutinario de diuréticos, aunque algunos autores recomiendan el uso racional de furosemida cuando la presión capilar pulmonar es de 15 a 18 mmHg, para convertir la insuficiencia renal oligúrica en no oligúrica. Cuando la insuficiencia renal está establecida, se recomienda el uso de medios depuradores, y se prefieren los continuos, tienen menos efectos adversos que la diálisis intermitente en pacientes con hemodinamia inestables.

*Apoyo de la función gastrointestinal.* Después ocurrido el fracaso de la barrera gastrointestinal, no existen agentes terapéuticos capaces de restaurarla, por lo que el tratamiento debe estar dirigido a la prevención o limitación de la disfunción orgánica:

- Estabilización hemodinámica rápida para asegurar el riesgo sanguíneo y optimizar el transporte de oxígeno al intestino.
- El uso de antiácidos y bloqueadores  $\text{H}_2$  en la profilaxis de sangrado digestivo alto por erosión de la mucosa o úlceras de estrés, favorece el sobrecrecimiento bacteriano y aumentan el riesgo de infección pulmonar. El sucralfato previene el sangrado digestivo sin alterar la barrera gástrica ácida del tracto gastrointestinal superior. La mejor profilaxis es la alimentación enteral precoz.
- Descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal.
- Se han utilizado los factores de crecimiento y los agentes antioxidantes.

*Apoyo de la función hepática.* Una vez aparecida la disfunción hepática no existen medidas dirigidas a su restauración, la elevación persistente de la bilirrubina es signo de mal pronóstico; se deben descartar por medios ultrasonográficos las alteraciones hepatobiliares potencialmente corregibles.

*Apoyo hematológico.* Mantener las cifras de plaquetas por encima de  $50000/\text{mm}^3$ , y se debe transfundir si existe sangrado, aportar plasma fresco congelado para proporcionar factores de la coagulación.

*Apoyo metabólico.* La corrección de la acidosis metabólica y las alteraciones electrolíticas son el pilar básico para el apoyo metabólico, se deben corregir las alteraciones de la glucemia y la hipoalbuminemia.

*Estrategias antimediadores.* Son medidas encaminadas a interrumpir las cascadas de mediadores, en el futuro pueden jugar un papel determinante en el control del síndrome, pero en la actualidad no se ha alcanzado el resultado esperado, ya que en la respuesta al síndrome se liberan abundantes mediadores, muchos de los cuales tienen acciones superpuestas, por lo que la acción sobre uno o varios de ellos no es capaz de frenar sus respuesta y acción.

## Terapéuticas contra endotoxinas

- Anticuerpos policlonales humanos contra lípido A.
- Anticuerpos monoclonales antiendotoxinas.
- Anticuerpo monoclonal antilípido A (IgM murino).
- Anticuerpo monoclonal antiendotoxina (IgM humano).
- Sitios sintéticos de unión de las proteínas que transportan lipopolisacáridos (LBP).
- Bloqueo del receptor o de la unión de los lipopolisacáridos al receptor.
- Proteínas que neutralizan los lipopolisacáridos.
- Análogos del lípido A.
- Endotoxinas aciladas.
- Sustancias que neutralizan las endotoxinas.

## Bloqueo y eliminación de citoquinas

- Bloqueo del factor de necrosis tumoral:
  - Anticuerpos antifactor de necrosis tumoral.
  - Receptores solubles de factor de necrosis tumoral.
- Bloqueo de interleucina-1 e interleucina-6:
  - Antagonista del receptor de interleucina-1.
  - Receptores solubles de interleucina-1.
  - Anticuerpos contra receptores de interleucina-1.
  - Inhibición de la enzima convertidora de interleucina-1.
  - Receptores solubles de interleucina-6.

## Medidas para bloquear otros mediadores

Aquí en este grupo se encuentran antagonistas de los leucotrienos y del factor de agregación plaquetaria, bloque de la sintetasa del óxido nítrico, anticuerpos monoclonales que bloquean la actividad del factor XII, agentes antioxidantes (N-acetilcisteína, vitamina C, desferoxamina, superóxido dismutasa, catalasa, glutatión, vitamina E betacaroteno, derivados de la xantinas, 21 aminoesteroides.

También se ha postulado el uso de los inhibidores del complemento son: inhibidor del activador del plasminógeno, el de la alfa-1 proteasa, inhibidor de la elastasa de los neutrófilos y los antagonistas de la bradicinina.

## Otras medidas terapéuticas

Se han utilizado con relativa eficacia las citoquinas antiinflamatorias como la IL-10, IL-13 e IL-14, el factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF) y el interferón gamma, así como

los inmunomoduladores como el glucagón, el muramil dipéptido, los sueros inmunitarios, los antiinflamatorios no esteroideos y la remoción extracorpórea de mediadores.

## Tratamiento futuro

Muchas de estas medidas terapéuticas tienen un claro y prometedor futuro en el control y manejo del síndrome, entre las cuales se destacan las que usan componentes que bloquean la liberación de estos mediadores y las que previenen la unión de estos con los receptores. Se ha demostrado que la administración de anticuerpos contra las endotoxinas y contra el factor de necrosis tumoral previene el desarrollo del síndrome de disfunción multiorgánica en pacientes con sepsis.

En la actualidad otra vía de tratamiento promisorio y bajo investigación comprende los aspectos de la nutrición y la inmunomodulación de la respuesta, como el uso de múltiples compuestos bioquímicos que incluyen el ácido omega 3, la arginina y, por último, el empleo de anticuerpos contra las moléculas de adhesividad celular (ICAM y ELAM).

## Pronóstico

La mortalidad del síndrome de disfunción multiorgánica está muy relacionada con el número de órganos disfuncionantes. Por ejemplo, los enfermos con más de cuatro órganos disfuncionantes tienen cuatro veces más probabilidades de fallecer que aquellos que tienen una disfunción.

La comorbilidad también influye en el pronóstico del síndrome de disfunción multiorgánica. La coexistencia de enfermedades como enfermedad renal crónica, diabetes mellitus y cáncer incrementa la letalidad por este síndrome.

La letalidad por fallo multiorgánico en 343 casos con sepsis meningocócica fue del 76 %, mientras en aquellos que no lo presentaron fue del 2,6 %. En los pacientes mayores de 60 años con síndrome de disfunción multiorgánica, la mortalidad fue del 90 % (Domínguez Perera, 2003). Dependiendo de su causa, número de órganos disfuncionantes y comorbilidad, la mortalidad puede oscilar entre el 21-76 %.

## Consideraciones finales

El síndrome de disfunción multiorgánica constituye uno de los mayores desafíos que puede enfrentar el intensivista, necesita de la interacción de un grupo multidisciplinario y de la utilización de gran cantidad de recursos; su patogenia sigue siendo compleja, multifactorial y poco comprendida, la sepsis es su principal causa y se asocia a elevada mortalidad.

## Bibliografía

- Balk, R. A. (2000). Pathogenesis and management of multiple organ failure in severe sepsis and septic shock. *Critical Care Clinics*, 16(2): 337-352. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Robert\\_Balk/publication/12548672\\_Pathogenesis\\_and\\_management\\_of\\_multiple\\_organ\\_dysfunction\\_or\\_failure\\_in\\_severe\\_sepsis\\_and\\_septic\\_shock/links/00b4951f2cce69ed4f000000/Pathogenesis-and-management-of-multiple-organ-dysfunction-or-failure-in-severe-sepsis-and-septic-shock.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Robert_Balk/publication/12548672_Pathogenesis_and_management_of_multiple_organ_dysfunction_or_failure_in_severe_sepsis_and_septic_shock/links/00b4951f2cce69ed4f000000/Pathogenesis-and-management-of-multiple-organ-dysfunction-or-failure-in-severe-sepsis-and-septic-shock.pdf)
- Barzilay, E., Kessler, D. and Berlot, G. (1989). Use of extarcorporeal support techniques as additional treatment for sepsis-induced multiple organ failure patient. *Critical Care Medicine*, 17: 634-37.
- Baue, A. E. (1991). Nutrición y metabolismo en septicemia y en insuficiencia de múltiples órganos. *Clinicas Quirúrgicas de Norteamérica*, 2: 237-254.

- (1997). Multiple Organ Dysfunction Syndrome and Sitemic Inflammatory Response Síndrome. *Archives of Surgery*, 132: 703-707.
- Baue, A. E., Durham, R. M. and Mazuski, J. E. (1996). Clinical trials of new and novel therapeutic agents. *World Journal of Surgery*, 20(4): 493-498. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8662141>
- Beal, A. L. and Cerra, F. B. (1994). Multiple organ failure syndrome in the 1990s: systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 271(3): 226-233.
- Benns, M., Carr, B., Kallan, M. J. and Sims, O. A. (2013). Benchmarking the incidence of organ failure after injury at trauma centers and nontrauma centers in the United States. *The journal of trauma and acute care surgery*, 75(3): 426. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4111085/>
- Bequer, E. (2009). *Síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO)*. En: Caballero López, A. *Terapia Intensiva*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Recuperado de: [http://www.bvs.sld.cu/libros\\_texto/terapia\\_intensiva04/cap109.pdf](http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/terapia_intensiva04/cap109.pdf)
- Bone, R., et al. (1992). American college of chest physicians. Society of Critical care medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine*, 20: 864-74.
- Correa, H. (1999). *Sepsis, disfunción orgánica múltiple y shock: aspectos clínicos*. En: Castro, J. and Hernández, G. *Sepsis y falla multiorgánica*. 2da ed. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo, pp. 47-60.
- Deitch, E. A., Condon, M., Feketeova, E. and Machiedo, G. W. (2014). Trauma–hemorrhagic shock induces a CD36-dependent RBC endothelial-adhesive phenotype. *Critical Care Medicine*, 42(3): 200-10.
- Delabranche, X., et al. (2013). Microparticle are new biomarkers of septic shock-induced disseminated intravascular coagulopathy. *Intensive Care Medicine*, 39(10): 1695-703. Recuperado de: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00134-013-2993-x.pdf>
- Domínguez Perera, M.A. (2003). *Rev Med Int Med*, 3 (2).
- Frohlich, M. and Lefering, R. (2014). Epidemiology and risk factors of multiple–organ failure after multiple trauma a analysis of 31 154 patients from the trauma register DGU. *Journal Trauma Care Surgical*, 76(4): 921-7. Recuperado de: <http://blog.utp.edu.co/cirurgia/files/2014/03/8.-DOM-Y-TRAUMA.pdf>
- Garrison, R. N., Spain, D. A., Wilson, M. A., Keelen, P. A. and Harris, P. D. (1988). Microvascular changes explain the “two –hit” theory of multiple organ failure. *Annals of Surgery*, 227: 851-860. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1191390/pdf/ann surg00016-0085.pdf>
- Gomersall, C. D., et al. (2000). Resuscitation of critically ill patients based on the result of gastric tonometry; a prospective study, randomized, controlled trial. *Critical Care Medicine*, 28: 607-614. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10752802>
- Hernández, G. (1999). *Sepsis y falla multiorgánica*. 2da ed. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo.
- Iraola, M. D., Nieto, P. R., Álvarez, F. C., Pons, F. and Cruz, H. (2003). Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; morbilidad y mortalidad en pacientes quirúrgicos ingresados en la unidad de cuidados intensivos. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias*, 2(2): 35-43. Recuperado de: [http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol2\\_2\\_03/mie07104.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol2_2_03/mie07104.htm)
- Misas, M., et al. (2003). Índice de disfunción orgánica múltiple en pacientes quirúrgicos ingresados en la unidad de cuidados intensivos. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias*, 2(4): 35-43. Recuperado de: [http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol2\\_4\\_03/mie07403.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol2_4_03/mie07403.pdf)
- Olivera, D., Iraola, M. D., Nieto, P. R. and Águila, O. (2000). Factores pronósticos para la mortalidad en la peritonitis. *Rev Portuguesa de Cuidados intensivos*, 9: 217-220. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Marcos\\_Iraola2/publication/281559867\\_Factores\\_pronosticos\\_para\\_la\\_mortalidad\\_en\\_la\\_peritonitis/links/55ee279008ae0af8ee19f16e.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Marcos_Iraola2/publication/281559867_Factores_pronosticos_para_la_mortalidad_en_la_peritonitis/links/55ee279008ae0af8ee19f16e.pdf)
- Rohde, J. M., et al. (2013). The epidemiology of acute organ dysfunction from severe sepsis outside of the intensive care unit. *Journal of Hospital Medicine*, 8(5): 243-7. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jhm.2012/full>
- Yoshio, H., et al. (1997). Systemic inflammatory response Syndrome and organ dysfunction, following gastrointestinal surgery. *Critical Care Medicine*, 25: 1994-2000.

## SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y MICROVASCULAR

*Dr. Jorge Enrique Díaz Mayo†*

La hipoperfusión tisular es un hallazgo común en el paciente en estado crítico con sepsis grave, trauma severo, estados de *shock* o de isquemia-reperusión aun en presencia de gasto cardiaco normal o aumentado, y está íntimamente relacionada con la disfunción de múltiples órganos, que es atribuible a la hipoxia celular como consecuencia del deterioro de la función pulmonar o la hemodinamia o ambas. También puede obedecer a trastornos de la distribución del flujo sanguíneo por alteraciones graves en la microcirculación, con efecto de *shunt* y a la pérdida en la deformabilidad eritrocitaria que no explican en conjunto su patogénesis.

Es característica en estos pacientes una respuesta sistémica iniciada con la detección de los patrones moleculares asociados a los patógenos en los procesos infecciosos, y de los patrones moleculares asociados al daño tisular en el caso de la inflamación estéril, por parte de los receptores de reconocimiento de patrones de varias líneas celulares que participan de la inmunidad innata inespecífica como monocitos, macrófago, neutrófilos, linfocitos y células dendríticas que liberan citoquinas inflamatorias, quimiocinas proteasas, radicales libres de oxígeno y óxido nítrico. De manera simultánea o secuencial son activados sistemas humorales como la coagulación-fibrinólisis, el complemento hemolítico y cininas-callicreínas. Sucede también el aumento de la síntesis de las hormonas de estrés que imponen un estado metabólico caracterizado por la proteólisis, lipólisis y la gluconeogénesis, la activación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, los sistemas simpático adrenérgico y renina angiotensina aldosterona que aumentan la frecuencia cardiaca, el volumen sistólico, el gasto cardiaco, la volemia, las resistencias vasculares con redistribución del flujo sanguíneo a los órganos vitales originalmente como respuesta protectora, que al perpetuarse y amplificarse constituye un estado hiperinflamatorio, hipermetabólico y de activación inmunoendocrina, de estrés oxidativo, bloqueo de la respiración mitocondrial y la fosforilación oxidativa.

El organismo dispone de otros mecanismos para compensar la agresión, como el aumento en la extracción de oxígeno, la desviación de la curva de disociación de la oxihemoglobina a la derecha, la liberación del factor inducible por la hipoxia que activa los genes de la eritropoyetina, el factor de crecimiento derivado del endotelio, de factores angiogénicos y de la piruvatodeshidrogenasa tipo 1 que estimula el cambio del metabolismo oxidativo a uno glucolítico para mantener las funciones celulares básicas y la integridad celular.

Si el paciente sobrevive, puede entrar en una fase de inmunoparálisis debido al aumento de citoquinas antiinflamatorias y al descenso de hormonas contrarreguladoras, si persiste o se agrava la lesión antes de producirse el colapso energético, se activará un estado adaptativo funcional transitorio y reversible en que es restringida la utilización de aquellos procesos bio-

lógicos esenciales para la supervivencia, como el mantenimiento del potencial de membrana, limitando o suspendiendo las funciones dependientes de energía de órganos no inmediatamente vitales con preservación de la integridad celular en favor de una recuperación ulterior, una especie de hibernación celular refleja una adaptación más que una lesión estructural. Si el proceso que afecta es controlado, vendría la fase de resolución y de biogénesis mitocondrial, de lo contrario ocurriría el colapso celular con la muerte por apoptosis o necrosis.

Todas las células requieren oxígeno para el metabolismo aerobio y mantener la función celular normal. La mayor parte de oxígeno consumido por la célula lo emplea la mitocondria en la generación durante la fosforilación oxidativa. La presión de oxígeno celular necesaria para que se pueda realizar normalmente este proceso es solo de 1 a 3 mmHg.

El transporte de oxígeno desde la atmósfera hacia las células de los órganos sigue una ruta física relativamente simple que involucra la convección, la difusión y la combinación química con la hemoglobina (Hb). El oxígeno ingresa al organismo a través de la membrana alveolo-capilar durante la fase inspiratoria de la ventilación, y se transporta hacia los tejidos mediante un mecanismo convectivo, que utiliza al corazón como bomba o motor, y a la hemoglobina como vehículo. Al llegar a los tejidos distales, el oxígeno es liberado de la hemoglobina debido al efecto Bohr y difunde desde un sitio de mayor presión a otro de menor, o sea, del espacio intravascular al extravascular; más tarde ingresa a la célula y finalmente a la mitocondria. Es dependiente del gasto cardiaco y el contenido arterial de oxígeno que en condiciones normales será de 900 a 1100 mL/min y si se expresa con relación a la superficie corporal de 530 a 600 mL/min/m<sup>2</sup>.

La extracción constante de oxígeno permite a los tejidos sintetizar por medios aerobios una cantidad suficiente de enlaces fosfato de alta energía, para conservar la homeostasia celular. En condiciones normales se extrae del 25 al 30 % del oxígeno que se corresponde con un consumo entre 200 y 250 mL/min o de 120 a 150 mL/min/m<sup>2</sup>. Si el transporte disminuye, las células empiezan a extraer un porcentaje más elevado de oxígeno de la sangre circulante, aumentando la diferencia arteriovenosa de oxígeno y disminuyendo la saturación venosa mezclada con oxígeno. Si el problema persiste sin corrección, la diferencia entre la entrega y la demanda de oxígeno seguirá ampliándose, con lo que se producirá una deuda de oxígeno en un punto crítico, cuando el transporte es inferior a 500 mL/min, 9 mL/kg o 333 mL/min/m<sup>2</sup>.

Por último, si se mantiene la hipoxia celular, provocará el agotamiento de las posibilidades de producción de por la mitocondria y la conversión del metabolismo en anaerobio a nivel del citoplasma (glucólisis), fenómeno conocido como *efecto Pasteur*, pero con una eficiencia energética varias veces menor, lo que puede comprometer el funcionamiento, la integridad y la vitalidad celular, situaciones observadas cuando a la hipoperfusión y trastornos de la microcirculación se añaden de forma simultánea o sucesiva un aumento en el metabolismo oxidativo mitocondrial, la anaerobiosis, el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y el uso del oxígeno en reacciones extramitocondriales.

Otros fenómenos presentes en el paciente en estado crítico sobre todo en el séptico es la inflamación sistémica descontrolada, que puede provocar por varios mecanismos alteraciones en la función mitocondrial y afectar también la producción de contribuir al establecimiento del síndrome de disfunción multiorgánica, que contrasta con la escasa cuantía de necrosis y apoptosis en los órganos sólidos y su rápida capacidad de recuperación funcional, si es controlado el proceso infeccioso.

## Estructura y función mitocondrial

Las mitocondrias son estructuras dinámicas en constante movimiento de fusión y división, que presentan una estructura con dos compartimentos bien definidos:

- Matriz: donde se localizan varias copias del genoma circular mitocondrial, los ribosomas y numerosos complejos enzimáticos necesarios tanto para las funciones energéticas como para la expresión y la replicación de genes.
- El espacio intermembranal, donde se localizan las enzimas que median el tránsito de sustancias entre la matriz mitocondrial y el citosol, delimitados por dos membranas denominadas interna y externa.

La membrana interna es permeable al oxígeno y al agua, especialmente es impermeable a iones, gracias a su elevado contenido en fosfolípido cardiolipina y el 80 % de proteína, una característica esencial que le permite soportar un gradiente electroquímico necesario para el desempeño de la función energética; morfológicamente presenta unas invaginaciones denominadas crestas con abundantes complejos enzimáticos del ciclo de Krebs y la beta oxidación de ácidos grasos menos la succinatodeshidrogenasa, que está unida a la membrana en el complejo II de la cadena respiratoria, componentes de la cadena transportadora de electrones, lasintasa, y metabolitos, como el traslocador de nucleótidos y proteínas que regulan el paso de adenina.

La membrana externa, con características morfológicas y funcionales muy diferentes carece de crestas mitocondriales, que en condiciones fisiológicas es permeable al paso de iones y de metabolitos con un contenido del 50 % de proteínas, con pesos moleculares inferiores a 6000 Da y la presencia de la proteína porina, también conocida como canal aniónico dependiente de voltaje.

Como promedio existen unas 2000 mitocondrias por célula, pero las que desarrollan trabajos intensos tienen mayor número. En algunos procesos como la sepsis grave se ha demostrado disminución de su cantidad en el espacio citoplasmático y alteraciones significativas en su ultraestructura.

Este importante organelo provee la energía necesaria para casi todos los procesos celulares, mediante la fosforilación oxidativa que finalmente permiten llevar a cabo funciones tales como la contracción muscular, mantener los gradientes iónicos para poder garantizar la acumulación y la secreción de hormonas y neurotransmisores, participa en el mecanismo de la muerte celular por apoptosis, interviene en la homeostasis del calcio y se relaciona con la producción de radicales libres.

El proceso para la formación de enlaces de alta energía comienza cuando la glucosa obtenida de los carbohidratos del alimento es convertida, por la ruta glucolítica en el citoplasma celular, a piruvato que es reducido a ácido láctico o convertido en dióxido de carbono, y un grupo acetil que se combina con la coenzima A para formar acetil-CoA, la cual entra al ciclo del ácido tricarbóxico o de Krebs mitocondrial. La entrada del piruvato depende del complejo enzimático de la piruvato deshidrogenasa (PDH) que se regula, en parte, por la interconversión entre una forma activa (no fosforilada) y otra inactiva (fosforilada), que es catalizada por la piruvato deshidrogenasa cinasa (PDK) y la piruvato deshidrogenasa fosfatasa (PDP), que responden a diferentes señales metabólicas.

La piruvato deshidrogenasa cinasa se activa por nicotinamida adenina dinucleótido reducida (NADH) y acetil-CoA, y se inhibe por piruvato, coenzima A y nicotinamín adenín dinucleótido (NAD), mientras que la piruvato deshidrogenasa fosfatasa se activa por  $\text{Ca}^{++}$  y se inhibe por NADH. El piruvato, el sustrato de la enzima piruvato deshidrogenasa, es un potente inhibidor de la proteína quinasa y, por tanto, en presencia de grandes cantidades de piruvato se inhibirá, y el complejo piruvato deshidrogenasa será activo; pero su inactivación provocará la acumulación del exceso de piruvato que conducirá a la producción de lactato y a la acidosis láctica, en este caso sin hipoperfusión.

El resultado de la entrada de piruvato al ciclo del ácido tricarbóxico será la formación de algunos moles de trifosfato de adenosina, transaminasa glutámico pirúvica,  $\text{CO}_2$  y la generación fundamentalmente de los dadores de electrones o agentes reductores nicotinamida adenina dinucleótido reducida y flavín adenín dinucleótido ( $\text{FADH}_2$ ). Estos agentes entrarán en la cadena

transportadora de electrones, la cual está embebida en la membrana interna mitocondrial, y consiste en una serie de cinco complejos enzimáticos, designados I, II, III, IV y V.

Los electrones donados por nicotinamida adenina dinucleótido reducida y flavín adenín dinucleótido reducido, que también pueden provenir de la glucólisis, fluyen a través de los complejos con reacciones de redox creando una fuerza protón-motriz, hasta un aceptor final como el oxígeno en el citocromo oxidasa, capaz de fosforilar la adenosina difosfato por lasintetasa a trifosfato de adenosina, proceso en que se consume el 95 % del oxígeno del organismo.

En detalles, este proceso se desarrolla cuando los agentes reductores donan sus electrones a los complejos proteicos localizados en la membrana interna mitocondrial, comenzando por los complejos I (NADH: CoQ-oxidorreductasa) y II que así reducidos donan, a su vez, electrones a una proteína (ubiquinona, Q) que se reduce a ubiquinol (QH<sub>2</sub>) y media el paso de electrones hacia el complejo III, cuyos principales componentes son proteínas heme conocidas como citocromos b y c1, y una proteína conocida como *rieske iron sulfur protein*. El complejo III entrega los electrones al citocromo c, que se une débilmente a la cara externa de la membrana interna mitocondrial, que a su vez entrega los electrones al complejo IV (citocromo c oxidasa [COX]). Este complejo está formado por proteínas heme conocidas como citocromos a y a3 y por proteínas que requieren cobre, y participan en el proceso de oxidoreducción (Cu<sup>+</sup>-Cu<sup>2+</sup>).

Finalmente, los electrones pasan del complejo IV al aceptor final, oxígeno molecular, para formar agua. Los complejos I, III y IV utilizan la energía libre que deja el paso de los electrones para translocar protones desde la matriz mitocondrial al espacio intermembrana. Es fundamental que la membrana interna mitocondrial se encuentre intacta para que el regreso de protones a la matriz ocurra solo a través del complejo V osintasa, que aprovecha este gradiente para acoplarlo con la síntesis de adenosina difosfato de adenosina (ADP) y fosforo inorgánico.

Estos procesos de oxidorreducción de la cadena respiratoria y fosforilación de difosfato de adenosina constituyen la fosforilación oxidativa, que junto con el ciclo de Krebs son dos procesos metabólicos que funcionan armónicamente coordinados, con todos los nutrientes necesarios para la producción de sus enzimas y cofactores, para que puedan ser activados.

El funcionamiento mitocondrial y en especial la fosforilación oxidativa son regulados por diversos mecanismos. La disponibilidad de sustratos, difosfato de adenosina y componentes específicos de cada supercomplejo son fundamentales. Además, la regulación alostérica, la fosforilación reversible de la proteína cinasa A que modula la producción de trifosfato de adenosina, así como la generación de ROS y las modificaciones postraslacionales constituyen vital importancia. Proteínas citoplasmáticas como la P66SHC (*Src Homology 2 domain containing transforming protein*) señalizan y traslocan la mitocondria para la producción de ROS con la participación de proteincinasa C y prolylisomerasa 1. El óxido nítrico y los ROS provocan daño oxidativo del ADN mitocondrial, pero favorecen la activación de promotores nucleares que incrementan la síntesis de nuevos organelos, por lo cual estimulan la biogénesis en dependencia de sus cantidades.

La amplia y extensa comunicación entre la mitocondria y el núcleo es fundamental para asegurar la respuesta adecuada ante el estrés celular, así como la correcta codificación de los genes para la síntesis de proteínas y la biogénesis. Participan en este mecanismo el factor de transcripción mitocondrial, los factores respiratorios nucleares y el peroxisome proliferator-activated receptor-coactivador-1a (PGC-1a). Otro mecanismo de activación de la biogénesis mitocondrial se produce al depletarse por la vía proteincinasa activadora de monofosfato de adenosina. También los lipopolisacáridos, al inducir daño oxidativo celular, estimulan la biogénesis mitocondrial y con ello mayor producción de radicales libres de oxígeno.



La recuperación de la biogénesis mitocondrial, que restaura el metabolismo oxidativo, ha sido objetivo del tratamiento del paciente con sepsis grave o *shock* séptico, pero recientes reportes señalan que puede afectar la supervivencia en las fases iniciales del síndrome de disfunción mitocondrial y microvascular.

Las mitocondrias dañadas con hinchazón mitocondrial irreversible debido a la apertura de los poros de permeabilidad transicional, dependientes de calcio por acción de los radicales libres de oxígeno (RLO), son removidas por células mediante la autofagia, respuesta adaptativa de conservación, vía de reciclaje de organelos y proteínas innecesarias, redundantes e ineficientes. Las mitocondrias lesionadas son secuestradas en vesícula de doble membrana, transportadas a lisosomas, con la formación de autofagosomas, degradadas y subsecuentemente recicladas.

## Definición del síndrome de disfunción mitocondrial y de la microcirculación

Es una entidad que se caracteriza por presentar hipoxia citopática o citotóxica que no se corrige con la optimización de variables de la macrocirculación, y que se asocia a un defecto para la utilización del oxígeno y a una incapacidad para la producción de energía en la mitocondria. Se concatenan la mala distribución del flujo sanguíneo y el defecto intrínseco para la utilización del oxígeno de forma escalonada, simultánea o amplificada, que se desarrolla durante la evolución del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, fundamentalmente en la sepsis grave y en el *shock* séptico y conduce a la disfunción múltiple de órganos.

## Trastornos del metabolismo energético celular

Con el paciente en estado crítico y que fundamentalmente padece síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis grave o *shock* séptico se describen graves trastornos a nivel celular del metabolismo energético, como el bloqueo o daño de las distintas reacciones intracelulares relacionadas con la producción energética, denominadas por muchos autores hipoxia citopática y por otros, disfunción mitocondrial. Aquí se incluyen la disminución en la liberación de piruvato dentro del ciclo del ácido tricarbóxico (ATC), la inhibición de enzimas claves que están involucradas en el ciclo del ácido tricarbóxico o en la CTE y la activación de la enzima poli-ADP-ribosa polimerasa-1, así como el factor inducible por la hipoxia 1 alfa, además de las alteraciones en la morfología y contenido celular mitocondrial.

### Disminución en la liberación de piruvato dentro del ciclo del ácido tricarbóxico

En la sepsis grave existe un incremento en la actividad de enzimas piruvato deshidrogenasa cinasas, las que inhiben la función de piruvato deshidrogenasa probablemente mediado por señales desde la membrana por parte de citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ] e interleucina-6 [IL-6]) y disminuyen los sustratos disponibles para la fosforilación oxidativa (FO). El bloqueo de la piruvato deshidrogenasa trae como consecuencia la acumulación de piruvato y su metabolización por rutas metabólicas alternativas; entre estas destaca la conversión del piruvato en lactato por acción de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH). La acumulación de lactato por este mecanismo es independiente de la presencia de hipoxia o isquemia tisular.

## Inhibición de enzimas claves implicadas en el ciclo del ácido tricarboxílico o en la cadena transportadora de electrones

El factor de necrosis tumoral alfa intensifica la síntesis y la liberación de radicales libres de oxígeno en la mitocondria, e inhibe la fosforilación oxidativa a nivel de la citocromo C oxidasa. La inhibición del consumo de oxígeno mitocondrial, mediada por el óxido nítrico, es resultado de la competición de estos dos gases por el mismo sitio de enlace en el complejo enzimático, y por la inhibición que puede ser reversible de la citocromo oxidasa. Las mitocondrias constituyen un blanco intracelular para la acción del óxido nítrico por la fácil difusión de este a través de las biomembranas, puede alcanzar las mitocondrias difundiéndose de fuentes extramitocondriales de la misma célula o desde células adyacentes y actuar de forma autocrina o paracrina, e interactuar con los componentes mitocondriales.

Niveles fisiológicos de óxido nítrico (10-100 nM) pueden provocar completa inhibición de la respiración mitocondrial en concentraciones normales de oxígeno tisular. Una de las causas de este fenómeno es la interacción del óxido nítrico con la citocromo oxidasa, reduciendo los componentes de la cadena de transporte de electrones. A su vez, el óxido nítrico inhibe los complejos I y II. En el caso del complejo I, el óxido nítrico por sí mismo es capaz de inhibir este complejo en la mitocondria aislada. La inhibición mediada por el óxido nítrico requiere la formación transitoria de nitrosotioles y peroxinitritos, que pueden nitrar u oxidar grupos tioles del complejo I. En el caso del complejo II, el óxido nítrico puede unirse en los *clústers* hierro-sulfuros, pero solo son observados efectos significativos ante grandes concentraciones de óxido nítrico. A su vez el óxido nítrico puede reaccionar con el ubiquinol para generar NO-, radical ubisemiquinona que puede bloquear de manera reversible el complejo IV.

En la sepsis grave y tras la isquemia-reperusión, por la activación de varias líneas celulares, se libera el óxido nítrico sintasa inducible que genera mayor cantidad de óxido nítrico y radicales libres de oxígeno, los cuales sumados a la pequeña producción de superóxido y óxido nítrico producido por los complejos mitocondriales, crean las condiciones para que reaccionen rápidamente y formar peroxinitrito, potente agente oxidante y nitrosante, altamente reactivo, capaz de dañar membranas lipídicas (lipoperoxidación), producir mutación del ADN y desnaturar proteínas, afectar la respiración celular al inhibir la función de la aconitasa del ciclo de Krebs, que convierte el citrato en isocitrato, reaccionar con la mayoría de los componentes de la cadena mitocondrial de electrones, incluyendo los complejos I y III, y favorecer la activación de la vía de las caspasas induciendo apoptosis.

## Activación de la poli (ADP-ribosa) polimerasa-1

La poli (ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) es una enzima nuclear que participa en variedad de funciones celulares, como la reparación y replicación del ADN nuclear y en la muerte celular. Se activa principalmente como respuesta a daños en el ADN generados por radicales libres, agentes ionizantes, así como por estímulos de infección y estrés, catalizando la transferencia de ADP-ribosa procedentes del sustrato NAD<sup>+</sup> sobre los residuos carboxílicos de glutámico y aspártico de una serie de proteínas nucleares. De manera simultánea, la poli-ADP ribosa es degradada por varias enzimas nucleares, especialmente la poli (ADP-ribosa) glucohidrolasa.

Las especies reactivas incluyendo el peroxinitrito, pueden inducir el rompimiento de las cadenas de nucleótidos en el ADN y activar la PARP-1 de forma secundaria, produciendo una merma de la nicotinamida dinucleótido (NAD), cofactor esencial para la glucólisis, el ciclo de Krebs y la cadena transportadora de electrones, con la interrupción de la obtención de energía a estos niveles. Además, aumenta la permeabilidad de los poros de la membrana interna de la mitocondria, con disipación del potencial transmembrana, cese de la transferencia de electrones

y de la producción de trifosfato de adenosina. Otro efecto de PARP-1 es estimular la expresión de mediadores inflamatorios por vía del factor de transcripción nuclear K-B.

## Factor inducible por la hipoxia 1 alfa

El factor inducible por la hipoxia 1 alfa (FIH-1 alfa) es un factor de transcripción que actúa como un regulador clave en la homeostasis del oxígeno celular. Su inducción en condiciones de hipoxia se asocia a la expresión de cientos de genes que coordinan la optimización de la entrega de oxígeno celular y el metabolismo energético celular.

Es un heterodímero compuesto constitucionalmente por dos subunidades alfa y beta con degradación constante de la alfa en presencia de oxígeno. En situaciones de hipoxia se acumula al no degradarse, y se trasloca dentro del núcleo donde se une a elementos de respuesta a la hipoxia de genes, que participan en la homeostasis del oxígeno estimulando los que están relacionados con la entrega de oxígeno a los tejidos y a la protección ante su grave deprivación.

También participa en la regulación del metabolismo energético a través de la activación de factores de transcripción de genes que codifican para los transportadores de membrana y de enzimas de la vía glucolítica de oxidación de la glucosa. El aumento del factor inducible por la hipoxia, condicionado por la propia hipoxia o por la sepsis, en este caso mediante la estimulación de los productos microbianos sobre los receptores de activación celular TLR (*toll like receptor*)-2,3,4, determina la disminución de la deshidrogenasa de piruvato y con ello, la entrada del piruvato al ciclo de Krebs y la producción de enzimas que participan en la cadena respiratoria, como proceso adaptativo, sobre todo a nivel del complejo IV para reducir la formación de radicales libres de oxígeno, pero con el inconveniente de afectar la producción de factor de necrosis tumoral- alfa, IL-1, IL-6 e IL-12 y disminuir de la actividad linfocitaria.

## Disfunción mitocondrial

Se origina debido al déficit de sustratos, el bloqueo o inhibición enzimática por productos microbianos, citoquinas, óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, así como por el daño de las membranas.

Se caracteriza por la disminución o bloqueo de la cadena respiratoria, disminución de la producción de trifosfato de adenosina, aumentos en la producción de radicales libres y óxido nítrico, descensos de antioxidantes intracelulares, y el comienzo de procesos de activación de vías conducentes a la apoptosis celular (vía intrínseca), con liberación de factores proapoptóticos como el citocromo C en el espacio intermembrana. En este proceso están involucrados los poros de transmisión de permeabilidad mitocondrial y la peroxidación lipídica inducida por los radicales libres de oxígeno, que oxidan la cardiolipina y permiten la alta movilidad del citocromo C y su liberación de la mitocondria por vía de la disregulación de la proteína proapoptótica Bax, que activa el complejo enzimático de las caspasas.

Otra proteína que induce la apoptosis es el factor inductor de apoptosis, que incrementa el  $Ca^{2+}$  intracelular que dispara la despolarización de la membrana mitocondrial con pérdida de su potencial, con mayor generación de radicales libres de oxígeno, alteraciones de la homeostasis del calcio, e hinchamiento irreversible por la apertura de poros que están localizados en la membrana interna; una condición referida como permeabilidad transitoria mitocondrial que causa la disminución del gradiente mitocondrial electroquímico con la consecuente bajada en los niveles de trifosfato de adenosina, inhibición de la bomba sodio/potasio y entrada de sodio y agua a la célula que favorece el hinchamiento. A continuación, se producirá la pérdida de la matriz mitocondrial y la desintegración, expansión y formación de vesículas en el retículo endoplasmático con ruptura lisosomal y liberación de enzimas lisosomales.

Cuando queda establecida la disfunción mitocondrial, también se liberan proteínas y ADN mitocondrial que son considerados patrones moleculares asociadas al daño tisular, que activan al sistema inmune innato y forman parte de los mecanismos patológicos de la sepsis.

Mediante espectroscopia resonancia paramagnética electrónica, al analizar biopsias de músculo, se evidencia el decrecimiento de la actividad del complejo mitocondrial I y su relación con el incremento en los niveles de lactato y peor evolución clínica.

## Microcirculación

La microcirculación se compromete en el paciente con sepsis grave y *shock* séptico durante el *shock* hipovolémico y el cardiogénico. Los objetivos de la reanimación hemodinámica van dirigidos a la restauración de variables macrocirculatorias de presión y flujo con significativo carácter global, aunque pueden persistir alteraciones de la perfusión tanto a nivel regional como microcirculatorio, las que se han correlacionado de forma independiente con el desarrollo del síndrome de disfunción multiorgánica y el pronóstico desfavorable del paciente.

La unidad microcirculatoria básica está compuesta por vasos de diámetro inferior a 100  $\mu\text{m}$ : la arteriola, los capilares y la vénula poscapilar, en tercer lugar. Las arteriolas son responsables de mantener el tono vascular, respondiendo a estímulos extrínsecos e intrínsecos que le permiten modular el tono arteriolar local para ajustar el flujo microvascular a las demandas metabólicas locales del tejido. Los capilares, a través de su extenso endotelio, ejercen un papel básicamente intercambiador, aportando oxígeno y recogiendo productos de desecho del metabolismo celular. Estos capilares acaban convergiendo en las vénulas, donde se producen los fenómenos de interacción leucocitaria, así como los cambios de permeabilidad vascular. Es donde se produce la interacción entre los componentes de la sangre y el endotelio, y el intercambio entre la sangre y los tejidos.

La microcirculación está regulada por un complejo entramado de sistemas endocrinos, paracrin y mecánicos, que adaptan el aporte de oxígeno a las necesidades metabólicas de cada región.

En los pacientes que desarrollan sepsis grave y *shock* séptico se pierde el tono vascular, aumenta la permeabilidad microvascular y la formación de edema, que aumenta la distancia de difusión del oxígeno debido a la degradación enzimática del glicocálix, que representa la interfase tejido-sangre derivado del endotelio, constituida por proteoglicanos, glucosaminoglicanos e hialuronan que forman una capa en combinación con proteínas plasmáticas.

Se produce la adherencia, rodamiento, activación y posterior transmigración leucocitaria a través del endotelio, se establece un estado procoagulante con aumento de la adherencia y agregación plaquetaria, depósitos de fibrina, formación de microtrombos y desarrollo de coagulación intravascular diseminada y lesiones de la membrana eritrocitaria que conducen a la pérdida de la capacidad de deformación de los hematíes. Se añaden la derivación anormal del flujo sanguíneo y la apertura de *shunts* patológicos en el lecho capilar.

Estos fenómenos son de naturaleza significativamente heterogénea, por lo que coexisten áreas de tejido expuestas a la isquemia, e incluso, paro circulatorio con otras áreas circundantes que mantienen óptima oxigenación. Por el contrario, en estados de bajo flujo sanguíneo como en el *shock* cardiogénico o hemorrágico, también se observa pérdida de densidad de capilares perfundidos, pero con carácter más homogéneo. Estos eventos, si son mantenidos, conducen al estancamiento, fenómeno de no reflujo y finalmente a la parálisis vasomotora de la microcirculación, en particular evidentes a nivel hepático, diafragmático, del músculo esquelético, de las *villis* intestinales y en el área sublingual, situación en que los mecanismos de autorregulación son superados o afectados.

La perfusión tisular puede evaluarse mediante varios signos clínicos sencillos de obtener, objetivos y no invasivos en órganos no vitales que son los primeros en comprometerse y los

últimos en recuperarse como el relleno capilar, el moteado equimótico de la piel, la sudación pegajosa y el gradiente térmico entre las partes distales del cuerpo (dedos, pabellón auricular, nariz) y la temperatura central. La sustancial prolongación del tiempo de relleno capilar permite sospechar la hipoperfusión y su mantenimiento después de estabilizados los parámetros macrohemodinámicos, y discriminar los pacientes con riesgo para desarrollar disfunción multiorgánica severa. Si es mayor que 5 s, se convierte en un predictor de mortalidad. También el mayor moteado de la piel, resultado de la vasoconstricción heterogénea de los pequeños vasos a las 6 h de iniciada la reanimación del *shock*, se asocia a mayor mortalidad a los 14 días y menor ( $\text{StO}_2$ ) según estudios realizados por Ait-Oufella *et al.*

La evaluación del estado de la conciencia y el ritmo de diuresis horario son aspectos que permiten identificar el estado de la perfusión tisular en el contexto del paciente en estado crítico. Otros métodos indirectos son parámetros macrohemodinámicos y metabólicos como la presión arterial media, el gasto cardiaco, transporte, consumo y extracción de oxígeno, variaciones de la presión del pulso, saturación venosa mixta de oxígeno y determinación de lactato, aclaramiento de lactato a las 6 h de iniciada la reanimación, relación índice cardiaco/extracción de oxígeno, la tonometría intragástrica y la capnografía sublingual. Los gradientes  $\text{pCO}_2$  sublingual- $\text{paCO}_2$  arterial o arterial y venoso de  $\text{CO}_2$  han probado ser mejor índice pronóstico y mejor guía para el tratamiento que los valores del ácido láctico y la saturación venosa de oxígeno.

Diversas técnicas de imagen permiten evaluar a pie de cama, de una manera directa y poco invasiva, la anatomía funcional de las redes de la microcirculación y el papel del entramado vascular en la patogenia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; con ellas, se puede valorar la densidad vascular, la proporción de capilares perfundidos, no perfundidos o intermitentemente perfundidos, los paros del flujo sanguíneo, la reducción de la velocidad del flujo de los hematíes, la heterogeneidad de la distribución de la microcirculación y el grado en que todas estas alteraciones revierten con determinadas actuaciones terapéuticas.

Se dispone de múltiples tecnologías para la evaluación de la microcirculación, que se pueden clasificar en dos grandes grupos:

- Los métodos directos, que permiten visualizar el árbol microvascular del tejido estudiado. De estas tecnologías cabe destacar la videomicroscopia, en cualquiera de sus diferentes modalidades y/o evoluciones (la microscopia intravital [IVM]), el láser Doppler, *scanning* láser Doppler, *orthogonal polarization spectral* y *sidestream dark field*.
- Los métodos indirectos, basados en medidas de oxigenación tisular, que informan del balance local entre transporte y consumo de oxígeno como medida indirecta del flujo microcirculatorio. En este último grupo se encuentran los electrodos de  $\text{PO}_2$  y la espectroscopia de luz cercana al infrarrojo (NIRS, siglas en inglés). *Orthogonal polarization spectral* analiza las capas más profundas y el flujo de los hematíes en los microvasos e igual que *sidestream dark-field* (SDF) permiten una visualización directa de las alteraciones del flujo y un análisis semicuantitativo de la heterogeneidad de perfusión, y la espectroscopia de luz cercana al infrarrojo mide la saturación de la hemoglobina en la microcirculación.

El principio biofísico de la tecnología espectroscopia de luz cercana al infrarrojo se basa en medir la atenuación de la luz en el espectro cercano al infrarrojo (longitud de onda de 680 a 800 nm) para determinar los cromóforos, principalmente la hemoglobina, presentes en una muestra de tejido contenida dentro de los vasos con un diámetro menor que 1 mm (arteriolas, capilares y vénulas) y aunque otros cromóforos presentes en el tejido (bilirrubina, melanina, mioglobina y citocromo aa3) pueden influir en la señal; las longitudes de onda escogidas permiten minimizar el impacto de dicha influencia, y la señal obtenida proviene fundamentalmente de oxihemoglobina y desoxihemoglobina. Se obtiene así de forma no invasiva y continua la satura-

ción tisular de oxígeno ( $StO_2$ ) y la estimación del contenido absoluto de hemoglobina en el tejido “sensado”, derivando parámetros como la hemoglobina tisular total o el índice de hemoglobina tisular absoluto (THI), que reflejan el volumen sanguíneo de la región microcirculatoria estudiada y un potencial detector precoz de estados de hipoperfusión en el paciente en estado crítico.

La tecnología de espectroscopia de luz cercana al infrarrojo consiste en un sensor emisor que proyecta el haz de luz al tejido, un sensor receptor que recoge la luz que retorna del tejido, y un procesador que deriva los parámetros de oxigenación y contenido de hemoglobina del área “sensada” de diversas localizaciones musculares. Es tomado con preferencia la eminencia tenar poco influenciada por el edema y grosor del tejido adiposo con valores normales a ese nivel de  $87 \text{ mmHg} \pm 6 \%$ , reflejando su alteración en los cambios en el flujo microcirculatorio local o cambios en el consumo de oxígeno. Valores inferiores al  $75 \%$  en el caso de la saturación tisular de oxígeno tenar predicen de forma altamente específica la disminución del transporte de oxígeno o la saturación venosa central de oxígeno, por tanto, se ha propuesto el valor absoluto de saturación tisular de oxígeno como un parámetro inicial rápido y no invasivo para la detección de hipoperfusión global únicamente, mientras no se dispone de otras variables más sensibles.

De gran interés ha sido la aplicación del test de oclusión vascular transitoria mediante tiempos fijos de isquemia o niveles determinados de isquemia, que permite generar parámetros dinámicos: la pendiente inicial de desaturación de oxígeno (denominada  $DeO_2$  y expresada en % tiempo), en la fase de isquemia propuesto como marcador del consumo local, seguida de la pendiente de resaturación de oxígeno (denominada  $ReO_2$  y expresada también en % tiempo) después de la liberación de la oclusión vascular, hasta su estabilización posterior y recuperación de los niveles de saturación tisular de oxígeno basal previos al test, indicador de función endotelial local o reserva microcirculatoria del tejido “sensado” que refleja el reclutamiento capilar secundario a la vasodilatación local provocada por el estímulo hipóxico y la intersección entre la macrohemodinámica (presión de perfusión) y la microcirculación (función endotelial).

Si la pendiente de resaturación de oxígeno se eleva transitoriamente por encima de los valores basales, indica vasodilatación posisquémica y reclutamiento capilar, fenómeno denominado hiperemia reactiva, y que se cuantifica mediante el cálculo del área bajo la curva de saturación tisular de oxígeno al final de la  $ReO_2$ .

Estudios realizados para comparar algoritmos de reanimación en el *shock* basados en las mediciones del gasto cardiaco y la saturación tisular de oxígeno observaron que el grupo guiado por la saturación tisular de oxígeno recibía menor cantidad de líquidos, sin embargo, mantenía mejor oxigenación cerebral, mayor hematócrito, y recuperaba mayores niveles de exceso de bases, mostraba mayor poder de discriminación de los supervivientes a la hemorragia que el lactato arterial y el déficit de bases, así como presentaba mayor supervivencia frente a la guiada por presión arterial media (PAM). También se ha demostrado que la saturación tisular de oxígeno medida en el antebrazo detectaba disminuciones en la volemia equivalentes a 400-500 mL, incluso, antes de la aparición de taquicardia y/o hipotensión y que niveles bajos de saturación tisular de oxígeno en el politraumatizado se han asociado a mayores requerimientos transfusionales, riesgo de infección, desarrollo de fracaso multiorgánico e incluso mayor mortalidad.

En la sepsis, diversos trabajos han reportado disminución en la pendiente de desaturación de oxígeno como respuesta al TOV, y su magnitud se ha correlacionado directamente con la gravedad del episodio, con el desarrollo de fallos orgánicos más severos. El descenso rápido en la pendiente de desaturación de oxígeno se ha asociado a mayor capacidad de extracción de oxígeno y, en cambio, la limitación de la extracción de oxígeno se representa como mayor lentitud en el descenso de la pendiente de desaturación de oxígeno, y se asocia a mayor desarrollo de fracasos orgánicos.

Entre los parámetros derivados de los estudios antes mencionados se encuentran la densidad total de vasos, la proporción de vasos perfundidos, la densidad de vasos perfundidos, el índice de flujo microcirculatorio, el índice de heterogeneidad del flujo.

A partir de la señal de la oximetría de pulso es derivado por pletismografía fotoeléctrica el índice de perfusión periférica. Sus cambios muestran correlación con la perfusión periférica en el paciente en estado crítico. Valores inferiores a 1,4 indican pobre perfusión.

Los valores de la tensión transcutánea de oxígeno y dióxido de carbono, el índice de presión transcutánea de oxígeno, la relación entre el componente pulsátil y no pulsátil de la oximetría de pulso por pletismografía y la variación de la presión transcutánea de oxígeno o la presión intramuscular de oxígeno como respuesta al test de estimulación de oxígeno, son otros métodos empleados para reflejar el déficit celular de oxigenación y perfusión tisular.

Determinar la tensión tisular de oxígeno permite acercarse a su presión intersticial, que representa la relación entre el aporte local y su consumo en el proceso de fosforilación oxidativa. Su valor normal oscila entre 1,7 y 4,4 KPa obtenido por polarografía, fosforescencia/luminiscencia o resonancia paramagnética electrónica.

Un test dinámico para estudiar el flujo hepatoesplácnico global es el aclaramiento del verde de indocianina, al inyectarse 0,25 mg/kg de colorante por catéter venoso central. El rango considerado normal es entre el 20 y el 30 % de aclaramiento.

## Tratamiento del síndrome de disfunción mitocondrial y de la microcirculación

El tratamiento de la disfunción mitocondrial estará encaminado a recuperar la función de la mitocondria para que sea capaz de cumplir su principal función, la de producir trifosfato de adenosina. Fundamental sería prevenir que se produzca, y comenzar su manejo lo más precoz posible; aunque toda vez establecida, evitar que se desarrolle el colapso energético celular y la muerte por apoptosis o necrosis. Si aún es posible la resolución, tratar de estimular energicamente la biogénesis mitocondrial y la reparación o eliminación de los organelos dañados.

En estudios de experimentación realizados en animales, cuando estos objetivos son alcanzados se ha logrado la recuperación de las funciones orgánicas y ha disminuido la mortalidad.

Una prioridad del tratamiento será resolver los eventos que dieron lugar a la hiperrespuesta inflamatoria, logrando que se detenga la cascada de mediadores, el estrés oxidativo y nitrosativo, así como el daño endotelial que afecta la microcirculación; en este punto aún está por definir el posible papel de la proteína C activada recombinante con atractivas propiedades antiinflamatorias, antiapoptóticas, anticoagulantes y profibrinolíticas que sigue mostrando en diferentes estudios que incrementa la proporción de capilares perfundidos, resolución más rápida de la hiperlactacidemia y aumentos de la saturación tisular de oxígeno; a pesar de haberse descartado por no demostrar reducir la mortalidad y por el aumento de sangrados atribuidos a ella en la sepsis.

Es requisito fundamental estabilizar los parámetros macrohemodinámicos que permitan optimizar el transporte de oxígeno, y que garantice un consumo adecuado de este, tomando en consideración que sobrecargas de volumen pueden resultar innecesarias y hasta perjudiciales debido a la mayor incidencia de edema pulmonar, de la pared cardiaca e intestinal y a la mayor distancia para la difusión de los gases a nivel intersticial.

Las aminas vasopresoras serán indicadas cuando, con la reposición de volumen, no se alcanzan los objetivos terapéuticos o las resistencias vasculares periféricas estén disminuidas. Trabajos recientes apoyan el uso de la terlipresina, un análogo de la vasopresina relativamente selectivo de los receptores V1, en bolo o infusión continua, consiguiendo mejorar la microcirculación en

pacientes que no respondían a las catecolaminas habituales y del levosimendan en vez de dobutamina como agente inotrópico.

Las transfusiones de concentrados de eritrocitos para mejorar el transporte de oxígeno se indicarán teniendo en cuenta las particularidades clínicas de cada paciente. Está demostrado que cifras de hemoglobina entre 7 y 8 g son seguras en el paciente en estado crítico, con las excepciones del paciente con hemorragia aguda exanguinante y quizás los pacientes coronarios y cerebrovasculares, y que las transfusiones de hemoderivados pueden provocar numerosas complicaciones, entre ellas el aumento de la viscosidad de la sangre con repercusión en la microcirculación ya afectada, profundizar la inmunosupresión y provocar el síndrome de distrés respiratorio relacionado con la transfusión de hemoderivados (TRALI).

Con respecto a recuperar la vitalidad mitocondrial, es necesario garantizar los substratos, cofactores, así como transportadores de electrones de la cadena respiratoria. En animales de experimentación se han probado con éxito el succinato, la L-carnitina, el ácido alfa lipoico, el trifosfato de adenosina, cloruro de magnesio y la cafeína, y estabilizadores de membrana como la ciclosporina.

Bloquear o inhibir los radicales de oxígeno liberados en exceso mediante distintos tipos de agentes antioxidantes exógenos, o estimular la síntesis de los antioxidantes endógenos es uno de los objetivos del manejo de estos casos. La N-acetilcisteína, la glutamina y la melatonina favorecen la síntesis de glutatión; la manganosodismutasa de superóxido se comporta como *scavenger* del anión superóxido, y las vitaminas A, alfa tocoferol y el ácido ascórbico también exhiben propiedades antioxidantes.

Recientemente se han ensayado antioxidantes exógenos que actúan de forma selectiva a nivel mitocondrial, como los cationes lipofílicos (mito Q y mito vit E) acoplados a ubiquinona y vit C, respectivamente, los péptidos SS y el compuesto TEMPOL en conjugación con el antibiótico gramicidina.

La hiperglucemia acompañante en la evolución del paciente en estado crítico, y del séptico en particular, producida por el aumento de las hormonas de estrés y la resistencia a la insulina, debe ser controlada enérgicamente, pero evitando que ocurra hipoglucemia. Se ha comprobado que las cifras elevadas de glucemia estimulan la producción de radicales libres de oxígeno y afectan la estructura y función mitocondrial. En cuanto a la alimentación del paciente en disfunción mitocondrial, debe indicarse restricción calórica y fundamentalmente de las grasas, porque aumentan la producción de ROS.

Al mismo tiempo que las medidas antes mencionadas, se establece la estrategia de controlar el gasto energético celular, producir un apagón metabólico temporal y un estado de hibernación terapéutica aprovechando la capacidad de la mayoría de las células de realizar modificaciones en su metabolismo, con el propósito de compensar la deficiencia energética provocada por la disfunción mitocondrial y disminuir aquellas vías metabólicas que consumen energía como las biosintéticas.

Algunas sustancias como el monóxido de carbono, el sulfuro de hidrógeno y el propio óxido nítrico en pequeñas cantidades son capaces de disminuir la tasa metabólica con posibilidades de recuperación posterior. La hipotermia es otra opción que se debe introducir en pacientes con fallo energético prolongado.

Un complemento a las medidas anteriores es evitar aumentos en el consumo de oxígeno por dolor, fiebre, ansiedad, movilizaciones no imprescindibles, hiperalimentación parenteral, agentes inotropos en altas dosis y hormonas anabólicas.

De lograrse la supervivencia y la estabilidad mínima del paciente, se estimulará la biogénesis mitocondrial con la reparación y eliminación de las mitocondrias dañadas. Con este objetivo, pequeñas cantidades de óxido nítrico o de donadores del mismo como los nitritos, interrumpen la expresión de factores transcripcionales que regulan la proliferación mitocondrial y significati-



vamente incrementan la masa mitocondrial, hecho observado en diferentes cultivos celulares. También el monóxido de carbono, las hormonas tiroideas, estrógenos y andrógenos han sido ensayados. Un producto obtenido de sobrenadantes de cultivos de *Mycobacterium tuberculosis* ha demostrado capacidad para estimular el crecimiento celular y pudiera tener aplicación terapéutica en esta fase.

También se ha publicado que la metformina es un activador de la enzima proteincinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK), que funciona como un sensor energético y ajustaría el ahorro de energía a nivel celular.

Otras opciones que se estudian en animales son el piruvato, la coenzima Q10, el citocromo C, el preconditionamiento con adaptación en bajas dosis de daños como la isquemia-reperusión, pequeñas dosis de endotoxinas, agonistas de los receptores de adenosina 1 y agonistas delta opioides, así como la terapia con láser de bajo nivel.

## Bibliografía

- Abraham, E., Singer, M. (2007). Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Critical Care Medicine*, 35(10): 2408-16. DOI: 10.1097/01.CCM.0000282072.56245.91
- Ait Oufella, H., et al. (2014). Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Medicine*, 40: 958-64. DOI 10.1007/s00134-014-3326-4.
- Archer, S. L. (2013). Mitochondrial dynamics-mitochondrial fission and fusion in human diseases. *The New England Journal of Medicine*, 369(23): 2236-51. Recuperado de: [http://deptmed.queensu.ca/assets/Announcement\\_Images/NEJM\\_Mitochondrial\\_Dynamics.pdf](http://deptmed.queensu.ca/assets/Announcement_Images/NEJM_Mitochondrial_Dynamics.pdf)
- Baigorri González, F. y Balanza, J. L. (2005). Oxigenación tisular y sepsis. *Medicina Intensiva*, 29(3): 178-84. Recuperado de: <http://appsww.elsevier.es/publicaciones/item/pdf?>
- Bakker, J., Nijsten, M. W. and Jansen, T. C. (2013). Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Annals of Intensive Care*, 3(1): 12. Recuperado de: [https://worldnewsmd.com/Documents/news/specialists/2015-8-16\\_3377.pdf](https://worldnewsmd.com/Documents/news/specialists/2015-8-16_3377.pdf)
- Bhatti, J.S., et al. (2017). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders. A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta* 18(63):1066-77. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.010>
- Boyd, J. H., Forbes, J., Nakada, T. A., Walley, K. R. and Russell, J. A. (2011). Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Critical Care Medicine*, 39(2): 259-65. Recuperado de: <http://www.intensivo.sochipe.cl/subidos/catalogo3/balance%20hidrico%20y%20shock%20septico%20%20CCM%202011.pdf>
- De Backer, D., et al. (2013). Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Critical Care Medicine*, 41(3): 791-9. Recuperado de: <http://intensivo.sochipe.cl/subidos/catalogo3/microcirculacion%20en%20sepsis%20Crit%20Care%20Med%202013.pdf>
- Donati, A., et al. (2013). From macrohemodynamic to the microcirculation. *Critical Care Research and Practice*, 2013. Recuperado de <https://pdfs.semanticscholar.org/2ad6/db6d9d71be366e2d5fc013a6526fb1fce269.pdf>
- Dueñas Castell, C., Mendoza Franco, R., Álvarez Gaviria, M. and Ortiz Ruiz, G. (2012). Perfusión tisular en el paciente crítico. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, 12: 111-27.
- Edul, V. S. K., et al. (2012). Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Critical Care Medicine*, 40(5): 1443-8. Recuperado de: [http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2012/05000/Quantitative\\_assessment\\_of\\_the\\_microcirculation\\_in.7.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2012/05000/Quantitative_assessment_of_the_microcirculation_in.7.aspx)
- Elbers, P. W. and Ince, C. (2006). Bench-to-bedside review: Mechanisms of critical illness—classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Critical care*, 10(4): 221. Recuperado de <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc4969>
- Fink, M. P. (2002). Bench-to-bedside review: cytopathic hypoxia. *Critical Care*, 6(6): 491. Recuperado de <https://core.ac.uk/download/pdf/3243414.pdf>

- Futier, E., et al. (2011). Use of near-infrared spectroscopy during a vascular occlusion test to assess the microcirculatory response during fluid challenge. *Critical Care*, 15(5): R214. Recuperado de <http://download.springer.com/static/pdf/376/art%253A10.1186%252Fcc10449.pdf>
- Galley, H. F. (2010). Bench-to-bedside review: targeting antioxidants to mitochondria in sepsis. *Critical Care*, 14(4): 230. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Helen\\_Galley/publication/46094593\\_Bench-to-beds.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Helen_Galley/publication/46094593_Bench-to-beds.pdf)
- García Figueroa, A., et al. (2013). Evaluación de la perfusión tisular periférica mediante láser Doppler en niños en estado crítico. *Anales de Pediatría*, 78(6): 361-6. Recuperado de: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90202374&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revisita=37&ty=45&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=37v78n06a-90202374pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90202374&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revisita=37&ty=45&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=37v78n06a-90202374pdf001.pdf)
- Garrabou, G., et al. (2011). The effects of sepsis on mitochondria. *Journal of Infectious Diseases*, 205(3): 392-400. Recuperado de: <https://academic.oup.com/jid/article/205/3/392/851226/The-Effects-of-Sepsis-on-Mitochondria>
- Gruartmoner, G., Mesquida, J. y Baigorri, F. (2014). Saturación tisular de oxígeno en el paciente crítico. *Medicina Intensiva*, 38(4), 240-248. Recuperado de <http://apps.wl.elsevier.es/publicaciones/item/pdf?idApp=WMI&pii=S0210569113001599&origen=medintensiva&web=medintensiva&urlApp=http://www.medintensiva.org&estadoitem=S300&idiomaltem=es>
- He, H. W., Liu, D. W., Long, Y. and Wang, X. T. (2013). The peripheral perfusion index and transcutaneous oxygen challenge test are predictive of mortality in septic patients after resuscitation. *Critical Care*, 17(3): R116. Recuperado de [https://www.researchgate.net/profile/Huai\\_Wu\\_He/publication/240308619\\_The\\_peripheral\\_perfusion\\_index\\_and\\_transcutaneous\\_oxygen\\_challenge\\_test\\_are\\_predictive\\_of\\_mortality\\_in\\_septic\\_patients\\_after\\_resuscitation/links/5605ebca08aeb5718ff25465.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Huai_Wu_He/publication/240308619_The_peripheral_perfusion_index_and_transcutaneous_oxygen_challenge_test_are_predictive_of_mortality_in_septic_patients_after_resuscitation/links/5605ebca08aeb5718ff25465.pdf)
- Hernandez, G., et al. (2012). Relationship of systemic, hepatosplanchnic, and microcirculatory perfusion parameters with 6-hour lactate clearance in hyperdynamic septic shock patients: an acute, clinical-physiological, pilot study. *Annals of Intensive Care*, 2(1): 44. Recuperado de <https://pdfs.semanticscholar.org/1e57/4d5222893034b42dd5dc76a1f8e44a6bf840.pdf>
- Issa, K., et al. (2013). Compared effects of inhibition and exogenous administration of hydrogen sulphide in ischaemia-reperfusion injury. *Critical Care*, 17(4): R129. Recuperado de: <https://hal.inria.fr/file/index/docid/852236/filename/cc12808.pdf>
- Kozlov, A. V., et al. (2011). Mitochondrial dysfunction and biogenesis: do ICU patients die from mitochondrial failure? *Annals of Intensive Care*, 1(1): 41. Recuperado de: <http://www.medicinabiomolecular.com.br/biblioteca/pdfs/Doencas/do-1402.pdf>
- Lima, A. and Bakker, J. (2005). Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Medicine*, 31(10): 1316-26. Recuperado de: <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/521/131-141.pdf>
- Lima, A. and Takala, J. (2014). Clinical significance of monitoring perfusion in non-vital organs. *Intensive Care Medicine*, 40(7): 1052-4. Recuperado de: <http://s3.amazonaws.com/academia.edu/documents/46783880/s00134-014-334.pdf>
- Lima, A., Jansen, T. C., Van Bommel, J., Ince, C. and Bakker, J. (2009). The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 37(3): 934-938. Recuperado de: <http://s3.amazonaws.com/academia.edu/documents.pdf>
- Lipcsey, M., Woinarski, N. C. and Bellomo, R. (2012). Near infrared spectroscopy (NIRS) of the thenar eminence in anesthesia and intensive care. *Annals of Intensive Care*, 2(1), 11. Recuperado de [https://www.researchgate.net/profile/Miklos\\_Lipcsey/publication/224925131.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Miklos_Lipcsey/publication/224925131.pdf)
- Marty, P., et al. (2013). Lactate clearance for death prediction in severe sepsis or septic shock patients during the first 24 hours in Intensive Care Unit: an observational study. *Annals of Intensive Care*, 3(1), 3. Recuperado de [https://www.researchgate.net/profile/Antoine\\_Roquilly/publication/2355.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Antoine_Roquilly/publication/2355.pdf)
- Masip, J., et al. (2013). Near-infrared spectroscopy StO<sub>2</sub> monitoring to assess the therapeutic effect of dro-trecogin alfa (activated) on microcirculation in patients with severe sepsis or septic shock. *Annals of Intensive Care*, 3(1): 30. Recuperado de: [http://s3.amazonaws.com/academia.edu/documents/44330279/Near-infrared\\_spectroscopy\\_StO2\\_monitori20160402-21169-wdhax.pdf](http://s3.amazonaws.com/academia.edu/documents/44330279/Near-infrared_spectroscopy_StO2_monitori20160402-21169-wdhax.pdf)
- Mayeur, C., Campard, S., Richard, C. and Teboul, J. L. (2011). Comparison of four different vascular occlusion tests for assessing reactive hyperemia using near-infrared spectroscopy. *Critical Care Medicine*, 39: 695-701.
- Morelli, A., Donati, A., Ertmer, C., Rehberg, S., Orecchioni, A., et al. (2011). Short-term effects of terlipressin bolus infusion on sublingual microcirculatory blood flow during septic shock. *Intensive Care Medicine*, 37(6): 963-969. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-011-2148-x>

- Nava Reyes, H., Zamudio Cortés, P., Quiroz Cabaña, Y. y Martínez Ramírez, I. (2009). La disfunción mitocondrial como posible causa de la falla orgánica múltiple asociada a la sepsis severa. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 22(1), 37-47. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2009/in091g.pdf>
- Navarrete, M., Cerdeño, M., Serra, M. y Conejero, R. (2013). Síndrome de distrés mitocondrial y de la microcirculación en el paciente crítico. Implicaciones terapéuticas. *Medicina Intensiva*, 37: 476-84.
- Piagnerelli, M., Ince, C. and Dubin, A. (2012). Microcirculation. *Critical Care Research and Practice*, 1-3. Recuperado de: <https://repub.eur.nl/pub/38851/1264.pdf>
- Piel, D. A., et al. (2007). Mitochondrial resuscitation with exogenous cytochrome c in the septic heart. *Critical Care Medicine*, 35(9): 2120-2127. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Richard\\_Levy4/pub.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Richard_Levy4/pub.pdf)
- Piel, D. A., et al. (2007). Mitochondrial resuscitation with exogenous cytochrome c in the septic heart. *Critical Care Medicine*, 35(9), 2120-7. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Richard\\_Levy4/publication/5984.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Richard_Levy4/publication/5984.pdf)
- Pranskunas, A., et al. (2013). Microcirculatory blood flow as a tool to select ICU patients eligible for fluid therapy. *Intensive Care Medicine*, 39: 612-619. DOI: 10.1007/s00134-012-2793-8
- Ranieri, V. M., et al. (2012). Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *The New England Journal of Medicine*, 366(22): 2055-64. Recuperado de: <http://www.intensivo.sochipe.cl/subidos/catalogo3/drotrecogin%20alfa%20y%20adultos%20con%20SS%20NEJM%202012.pdf>
- Regueira, T., Andresen, M. y Djafarzadeh, S. (2009). Disfunción mitocondrial en sepsis, impacto y posible papel regulador del factor inducible por hipoxia (HIF-1alfa). *Medicina Intensiva*, 33(8): 385-92. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Max\\_Andresen/publication/38088947-1a.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Max_Andresen/publication/38088947-1a.pdf)
- Rimmer, E., et al. (2012). Activated protein C and septic shock: a propensity-matched cohort study. *Critical Care Medicine*, 40(11): 2974-2981. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/David\\_Gurka/publication/230762354\\_Activated\\_protein\\_C\\_and\\_septic\\_shock/links/5745ced508aea45ee8560d95.pdf](https://www.researchgate.net/profile/David_Gurka/publication/230762354_Activated_protein_C_and_septic_shock/links/5745ced508aea45ee8560d95.pdf)
- Sakr, Y., Dubois, M. J., De Backer, D., Creteur, J. and Vincent, J.L. (2004). Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Critical Care Medicine*, 32(9): 1825-1831. Recuperado de: [http://www2.tulane.edu/som/departments/medicine/pulmdis/upload/Persistent\\_microcirculatory\\_alterations\\_are-21.pdf](http://www2.tulane.edu/som/departments/medicine/pulmdis/upload/Persistent_microcirculatory_alterations_are-21.pdf)
- Semenza, G. L. (2011). Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *The New England Journal of Medicine*, 365(6): 537-547. Recuperado de: <http://faculty.sites.uci.edu/razorenova-lab/files/2013/04/Oxygen-sensing-Semenza.pdf>
- Teodoro, J.S., Nunes, S. et al. (2019). Therapeutic Options Targeting Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction and Inflammation to Hinder the Progression of Vascular Complications of Diabetes. *Front Physiol*, 9:1857. Recuperado de: <http://doi:10.3389/fphys.2018.01857>
- Van Beest, P. A., et al. (2013). Cumulative lactate and hospital mortality in ICU patients. *Annals of Intensive Care*, 3(1): 6. Recuperado de: [http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/40583724/Cumulative\\_lactate\\_and\\_hospital\\_mortality20151202-17500-19djlbv.pdf?](http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/40583724/Cumulative_lactate_and_hospital_mortality20151202-17500-19djlbv.pdf?)
- Vázquez, A. L., Gil, C. L. y Regidor, A. L. (2011). Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave en el paciente crítico. Revisión. *Medicina Intensiva*, 35(4): 236-45. Recuperado de: <http://apps.wl.elsevier.es/publicaciones/item/pdf?>
- Walley, K. R. (2011). Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 184(5): 514-20. Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201010-1584CI>

## ESTRATEGIA ANTIMICROBIANA EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DE UN HOSPITAL CLINICOQUIRÚRGICO COMPLEJO\*

*Dr. René Zamora Marín, Dra. Berta Alejandrina González Muñoz  
y Dr. Hilev Larrondo Muguercia*

La utilización de antibióticos en cuidados intensivos plantea problemas debido a la dificultad de elegir el antibiótico adecuado entre un gran número de ellos. La proliferación enorme de antibióticos con la consiguiente incapacidad de conocer las características de cada uno, incluso para médicos dedicados especialmente a ese campo de la terapéutica, y la sensación real, pero equivocada de la seguridad que crea prescribir aquellos que tienen un amplio espectro de acción, conduce en muchas ocasiones, a una utilización masiva e indiscriminada de antibióticos y, lo que es peor, al abandono en la búsqueda de microorganismos que causan las infecciones en estos pacientes.

Los agentes antimicrobianos constituyen uno de los grupos de fármacos más prescritos en la práctica médica moderna. La contribución de estos medicamentos a la terapéutica antiinfecciosa continúa siendo vital. Utilizados de forma correcta, los antimicrobianos permiten prevenir y curar la mayoría de las infecciones bacterianas con un significativo impacto sanitario, social y económico. En las unidades de cuidados intensivos lo referido adquiere una significación más acuciante.

De acuerdo con las directrices elaboradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el control de la resistencia microbiana, el uso racional de antibióticos que permite disminuir en el hospital el riesgo de transmisión de resistencia cruzada, debe basarse en las premisas siguientes:

- Utilizar siempre un antibiótico para el que haya sido comprobada la sensibilidad del germen causante de la infección a tratar, si no es posible, al que menos cabe esperar razonablemente que así sea.
- Utilizar siempre, dentro de lo posible, aquel antibiótico que presente un espectro antimicrobiano más estrecho.
- Administrar el fármaco elegido en la dosis y por la vía adecuada para alcanzar el efecto terapéutico deseado.
- Administrar el antibiótico durante el tiempo más corto posible.

Con la experiencia de las unidades de terapia intensiva del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras (HHA) desde hace más de 30 años se tienen en cuenta, además de lo referido,

---

\* Se hace referencia al Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

las consideraciones realizadas por Joseph Solomkin y Harold Neu (1930-1993), dos clásicos indiscutibles en la materia, estas son:

- Administrar los antibióticos siempre por la vía parenteral, dentro de las posibilidades.
- No utilizar dos antimicrobianos de una misma familia.
- Prescribir un bactericida junto con un bacteriostático.
- Beneficiarse del sinergismo de las drogas empleadas.
- Tener en cuenta el *bending* de proteínas plasmáticas que requiere el antibiótico indicado.
- Aprovechar en la estrategia global el efecto posantibiótico del medicamento.

Este hospital (HHA) constituye una pequeña comunidad que también puede calificarse como un ecosistema, donde las decisiones terapéuticas son tomadas en muchas ocasiones después del intercambio de pareceres entre especialistas de distintas áreas de la medicina. En el pasado, la selección de antimicrobianos era una responsabilidad individual; hoy día debe ser el resultado de una decisión colegiada e interdisciplinaria, ya que de lo contrario, acarrea consecuencias negativas para el conjunto de la colectividad. Por tanto, se impone la selección de criterios de consenso basados en la experiencia de equipos especializados que, sin lesionar la libertad individual de cada facultativo para prescribir un determinado antibiótico a un paciente, haga posible el empleo satisfactorio de estos fármacos.

Las unidades de cuidados intensivos poseen un papel de suma importancia en el buen desenvolvimiento de la política antimicrobiana en los hospitales modernos, debido a que sus indicadores de resistencia son frecuentemente uno de los primeros en alertar la situación nosocomial institucional y, en segundo lugar, porque la mala o indiscriminada utilización de los antimicrobianos que allí se podrían utilizar, inciden negativa y directamente en la institución en un periodo relativamente corto.

## Breve recuento adecuado a la realidad del Comité Antibiótico

Desde mediados del pasado siglo se comenzaron a crear en los hospitales grupos de trabajo y comisiones de política de antibióticos, con el objetivo de contribuir a optimizar la utilización de los antimicrobianos. Aún continúa la regulación de su consumo a las necesidades reales del hospital mediante la elaboración de criterios fáciles de observar, sobre la base de:

- La experiencia científica adquirida.
- Modificación de los antibióticos en paralelo con la progresión de los conocimientos científicos más recientes.
- Disponibilidad de la adquisición de nuevas drogas.
- Seguimiento y control de los hábitos y patrones de prescripción.
- Adecuada dispensación farmacéutica.
- Prevención del desarrollo de efectos colaterales indeseables, tanto para cada paciente como para todos en general.

Hoy día en los grupos o comisiones de trabajo especializados en política de antibióticos deben tomar parte activa miembros de todas aquellas instancias relacionadas con el problema, las unidades de cuidados intensivos desempeñan un papel fundamental.

En este sentido parece necesaria la integración de un equipo de expertos que se encargue, con el apoyo de la dirección médica de la institución, del estudio gerencia y vigilancia de la política antimicrobiana. Este equipo debe estar constituido por los representantes de:

- Microbiología.
- Epidemiología.

- Farmacia.
- Delegados de los diferentes servicios clínicos y quirúrgicos del hospital en los que el fenómeno sepsis-antisepsia tenga el mayor impacto y posean mayor experiencia para combatirlo.

## Política antimicrobiana

En sentido amplio se entiende por política antimicrobiana un conjunto de medidas que tienen el objetivo primordial de adecuar el tratamiento eficaz a cada paciente, con el mínimo de complicaciones y el menor recurso posible.

También pretende evitar reacciones adversas, controlar el desarrollo y la diseminación de cepas resistentes y en lo posible, se enfatiza en lo ya mencionado: moderar el gasto farmacéutico en antimicrobianos.

El diseño de un programa coherente en política antimicrobiana debe facilitar el desarrollo armónico de sus cuatro vertientes fundamentales que lo sustentan:

- Estudio.
- Información.
- Educación.
- Control.

En otros ámbitos se ha considerado la política antimicrobiana como una actitud o predisposición positiva, individual y colectiva para la utilización de estos fármacos, y cuyo objetivo principal es adecuar el tratamiento eficaz a cada paciente, pretendiendo evitar reacciones adversas, controlar el desarrollo y la diseminación de cepas resistentes, y en lo posible, moderar los costos hospitalarios.

En esta institución se ha adoptado la definición como línea conceptual que guía el trabajo en este campo. Las unidades de cuidados intensivos no se encuentran ajenas a esta política, más aún contribuyen con su experiencia a mejorar la indicación correcta de estos fármacos y ayudan además a conocer, mediante los estudios microbiológicos de la microbiota nosocomial, lo que se considere de mayor conveniencia en la institución. Se debe tener en cuenta que, en el aspecto económico, con la consideración del tratamiento de los pacientes de mayor gravedad, se requiere observar el ecosistema hospitalario como un todo.

Antibióticos o antimicrobianos son términos genéricos que definen tanto los compuestos obtenidos por fuente natural o a través de biosíntesis (antibióticos), como los sintéticos (quimioterápicos), que desarrollan actividad antimicrobiana. Cada uno de los agentes que reúnen estas características explícitas deberá además cumplir como mínimo estas tres condiciones:

- Poseer efectivamente actividad antimicrobiana.
- Desarrollar esta actividad a bajas concentraciones.
- Ser tolerado por el huésped.

## Premisas de la estrategia de trabajo

Probablemente lo primero que se debe conocer en las áreas de atención al grave, así como en aquellas especificadas por los sitios de hospitalización son los factores siguientes:

- Situación concreta de cada hospital en relación con la infección nosocomial y la de los pacientes provenientes de otras instituciones de salud, con un fuerte componente séptico.
- Resistencia a los antimicrobianos utilizados habitualmente.
- Niveles de prioridad de su utilización.
- Consumo.
- Costo de los antibióticos.

## Algunas consideraciones metodológicas

Se deben evitar siempre las extrapolaciones de métodos de trabajo de una institución a otra. Las unidades de cuidados intensivos en particular no se parecen entre sí, sus experiencias no deberán ser extrapoladas; un criterio reduccionista traería como consecuencia el olvido de que nunca, por similares que parezcan dos instituciones de salud, podrán tener la misma flora bacteriana ni tampoco idénticos resultados para combatirla, por tanto se trata de:

- Tomar experiencias organizativas.
- Estilos de trabajo.
- Compartir los estudios realizados.

Todo ello enriquecerá a cada institución y a las unidades de cuidados intensivos en general, al comparar los aciertos o fracasos con otras unidades asistenciales del sistema de salud.

Las tareas de información y control de la sepsis-antisepsia se deben ofrecer mediante las principales instancias:

- Microbiología: mediante los datos de los resultados de los cultivos.
- Epidemiología: con los análisis epidemiológicos adecuados.
- Médicos expertos a cargo de la atención directa de los pacientes.

Evaluar el estado de la infección en las unidades de cuidados intensivos siempre constituirá un reto para la comisión de antibióticos de un centro especializado cuando asesora estas unidades que atienden pacientes graves. Los estudios de incidencia y prevalencia de infección hospitalaria son útiles, los que deben desarrollarse periódicamente en toda la institución.

Además, la introducción y utilización constante y progresiva de nuevos antibióticos determina modificaciones importantes en los patrones de sensibilidad. La situación sobre resistencia a los antimicrobianos en particular es una tarea específica del Departamento de Microbiología que, además de recoger a diario los datos de sensibilidad, debe informar de la evolución y los problemas concretos de cada grupo de microorganismos.

Garantizar la calidad del diagnóstico con sus premisas de que sea confiable, repetible y rápido, solo se logra con la introducción constante de nuevas técnicas y tecnologías, así como estrecha interrelación con todos los servicios asistenciales, clínicos y quirúrgicos, particularmente en las unidades de cuidados intensivos, también en otras áreas donde las infecciones constituyen elevado riesgo potencial o real.

Los datos proporcionados sobre consumo y gastos en antimicrobianos ofrecidos por el Departamento de Farmacia, preferiblemente con una sección de costos adjunta, tal como lo tiene esta institución, son también de extraordinaria utilidad para conocer aspectos concretos de la estrategia de empleo de cada fármaco que implica, además de la eficacia referida, su ponderación económica.

La farmacia hospitalaria es una unidad administrativa y de apoyo clínico del hospital que debe participar de las actividades de control de infecciones hospitalarias, por estar directamente relacionada con la calidad de los servicios de asistencia que presta la institución de salud de la que forma parte. Sin embargo, contribuiría con más eficacia si cuenta con farmacéuticos profesionales. El Departamento de Farmacia puede ser el centro generador de costos más importante del hospital, y al cual deben dirigirse todos los esfuerzos con el propósito de garantizar su operatividad mediante control computadorizado, para de esta forma, establecer calidad y eficiencia en los procedimientos de asistencia facultativa.

Algunos autores han resaltado el papel del consultor de infecciones como pieza básica para coordinar la política de antibióticos y concientizar cómo educar con su contacto cotidiano al médico de asistencia, al grupo básico de trabajo y en particular al equipo de facultativos en las unidades de cuidados intensivos. En Cuba, esta función se enfrenta de manera habitual, con

iguales posibilidades por los expertos de la Comisión de Antibióticos, en aquellas instituciones donde se encuentran representados ampliamente los facultativos intensivistas.

Mantener en sistema digital toda la información recopilada en el Laboratorio de Microbiología en todos sus años de servicio permite ofrecer una información exacta de la ecología fundamental por áreas o por servicios de trabajo, en el que se reflejen los patrones de resistencia de las bacterias aisladas. Permite además conocer el comportamiento de los principales antibióticos utilizados, aportando una valiosa información al Comité Farmacoterapéutico, que resultará fundamental para el manejo de la correcta política de antibióticos, mediante un estudio juicioso de las curvas de resistencia bacteriana. También son importantes las estadísticas que se derivan del Departamento de Epidemiología, el que debe formar parte de ese equipo interdisciplinario al cual se hace referencia al inicio.

En la actualidad se dispone de un sistema experto computarizado, diseñado en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, que tiene como objetivo conocer quién se ha infectado, cuál ha sido su diagnóstico, el resultado de sus cultivos si los hubiera, la antibióticoterapia recibida, así como la evolución de cada paciente, lo que ha facilitado la posibilidad de que, con 16 072 enfermos hasta el momento, se realiza una evaluación adecuada de la evolución, comportamiento de la sepsis nosocomial y extrahospitalaria.

Por esta razón se afirma en estas unidades de atención al grave que, hasta el momento se ha atendido la cantidad de pacientes:

- 438 pacientes de la unidad de cuidados intensivos-cirugía cardiovascular.
- 1068 pacientes de la unidad de cuidados intensivos (quinto piso).
- 1207 pacientes de la unidad de cuidados intensivos (octavo piso).

Al realizar un estudio de esta institución se observa que en el periodo del 2008 *Acinetobacter sp.*, un germen muy resistente y más frecuente en las unidades de cuidados intensivos, ha desplazado a la *Escherichia coli* como la bacteria más aislada para todo el medio hospitalario y que *Klebsiella sp* como se reporta internacionalmente comienza aparecer dentro de los microorganismos más frecuentes, junto con el *Estafilococo aureus* coagulasa negativa y la *Pseudomona aeruginosa*.

## Infecciones fúngicas en los cuidados intensivos

Acompañando a esta modificación de la flora nosocomial en las unidades de atención al grave, también se aprecia un cambio en la epidemiología de las infecciones fúngicas, lo frecuente hasta hace unos años era el aislamiento de *Candida albicans* como germen predominante en este tipo de infecciones, sin embargo, como consecuencia de la carrera farmacológica para el desarrollo de nuevos antifúngicos, su uso frecuente en la práctica clínica que en ocasiones formaba parte de protocolos de profilaxis en pacientes hematológicos, ha provocado la selección de especies de *Candida* resistentes a estos agentes, sobre todo especies diferentes de *Candida albicans*, a pesar de que sus primeras resistencias fueron observadas en pacientes tratados durante largo tiempo con drogas antifúngicas.

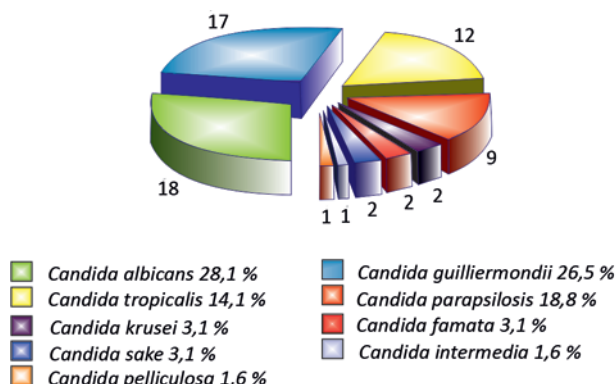
Por todo ello es necesaria la permanente vigilancia de la aparición de resistencia frente a los antifúngicos, incluso al anfotericin B, que aunque sigue siendo la droga de mayor utilización en el tratamiento de estas infecciones a pesar de sus efectos indeseables, cada vez con mayor frecuencia se observan fallos terapéuticos o disminución de la sensibilidad de los aislamientos clínicos al mismo, aspecto que convertiría entonces el tratamiento de dichas infecciones en agravamiento de la multiresistencia que hoy día existe frente a las infecciones bacterianas.

Hasta el momento las especies de levadura que se aíslan con mayor frecuencia son las del género *Candida* y aún la especie más frecuente es la *Candida albicans* con bajos porcentajes de



resistencia frente a anfotericin B y fluconazol, no se han encontrado resistencia por parte de estas cepas frente a flucitosina y voriconazol.

La vigilancia del comportamiento frente a fluconazol, el cual se interpreta como el meticillín en el caso de las bacterias, ya que su resistencia se extiende también a los azoles con disminución de la sensibilidad a la anfotericina B (Véanse tabla 136.1 y fig. 136.1).



Fuente: Cortesía del Servicio UCI del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

**Fig. 136.1.** Gráfico pastel que representa aislamientos del género *Candida*.

**Tabla 136.1.** Cepas de hongos aislados en cuidados intensivos del hospital "Hermanos Ameijeiras"

Género	Número de cepas	%
<i>Candida spp.</i>	64	94
<i>Cryptococcus spp.</i>	1	1,5
<i>Debaryomyces spp.</i>	1	1,5
<i>Pichia spp.</i>	1	1,5
<i>Trichoporum spp.</i>	1	1,5
Total	68	100

## Líneas generales aplicables en unidades de terapia intensiva

La experiencia colectiva ha traído a estas unidades de terapia intensiva y a toda la institución resultados muy satisfactorios como:

- Sistematicidad.
- Informatización de todo el conjunto que constituye un sistema experto computarizado.
- Estudio y profundización de cada problema por insignificante o aislado que parezca.

No puede existir nada en un hospital moderno que no se encuentre vinculado de manera recíproca, no constan experiencias aisladas todo forma parte coherente de una relación sistémica, holística y cotidiana.

Algunas consideraciones al respecto sí son aplicables en el ámbito de los cuidados intensivos, vistos en su conjunto:

- Garantizar la formulación de un criterio coherente en el equipo de trabajo de la unidad de cuidados intensivos, el cual sea también amplio, consensuado, integrado e interdisciplinario en la aplicación de una estrategia encaminada a contener la resistencia bacteriana a los antimicrobianos utilizados.
- Estudio científico del fenómeno hospitalario de la resistencia bacteriana.

- Fomentar en la unidad la utilización racional y correcta de los agentes antimicrobianos, mediante la formulación y aplicación de directrices consensuadas por expertos.
- Fortalecer, según corresponda, adecuada disponibilidad de estos medicamentos en general y de los agentes antimicrobianos estratégicos en particular.
- Crear una cultura de la experiencia que propicie la vigilancia eficaz y controle las infecciones del nosocomio, así como el grado de resistencia a los antimicrobianos en todos los sectores pertinentes y sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos con mayor riesgo.
- Poseer siempre las directrices básicas mediante la protocolización de la asistencia médica.
- Evaluar periódicamente los costos hospitalarios en esta área tan sensible de cada institución.
- Gerenciar la actividad profesional, llevando a los demás hospitales la experiencia, ya que ninguno de los aspectos relacionados con la resistencia bacteriana se dan aislados, en el fenómeno va incluida toda la institución de salud.
- Control adecuado de los antimicrobianos que se utilizan diariamente.
- Identificación y preservación de los antibióticos estratégicos de la institución.

Estos aspectos mencionados tienen como base la interdisciplinariedad, la retroalimentación y la eficacia de un sistema complejo abierto al enriquecimiento continuo con la participación de los factores de análisis implicados.

## **Clasificación del tipo de antimicrobianos utilizados y la reserva hospitalaria**

Es muy conveniente que estas unidades apliquen un orden de uso de los antibióticos utilizados con mayor frecuencia, para los cuales podría ayudar a clasificarlos en tres grupos:

- Antimicrobianos de utilización cotidiana.
- Antimicrobianos de utilización controlada.
- Antimicrobianos de utilización estratégica.

Para los primeros se utilizará solo el control habitual al cual se ha hecho referencia. Los del segundo grupo llevan un análisis pormenorizado y un consenso en el equipo de la unidad de cuidados intensivos, junto con la comisión de antibióticos de la institución, a la cual pertenecen también los intensivistas. Por último, los de utilización estratégica son aquellos que se preservan (se guardan para utilizarlos de forma escalonada), lo que facilita un control del fenómeno de la resistencia bacteriana.

## **Antibiótico estratégico y de utilización cotidiana**

De acuerdo con el análisis del mapa de la resistencia bacteriana en la unidad de cuidados intensivos es necesario preservar algunos antibióticos que llamamos de utilización estratégica. Este concepto se ha defendido durante muchos años. No se trata de tener todo un "arsenal" antimicrobiano en una reserva para utilizarlo en casos puntuales, sino preservar en el aspecto dinámico de la resistencia de determinada flora bacteriana, un pequeño grupo de antibióticos que se puedan utilizar acorde con la prudente indicación en un momento determinado, cuando se está ante la vida de un paciente en el que se ha encontrado una evolución tórpida, un germen resistente a los antimicrobianos o a las combinaciones que se emplearon antes. Se considera que el concepto es válido siempre, pero que con el análisis periódico del fenómeno puede cambiar.

Para mejor comprensión de lo expresado, se citan dos ejemplos.

De acuerdo con el mapa microbiológico de este hospital, desde su apertura se utiliza con mucha frecuencia para el tratamiento de las peritonitis una tríada que salvó muchas vidas, esta era: penicilina, quemecetina y metronidazol; luego, al surgir nuevas drogas y mejorar los estudios microbiológicos, tanto en su confiabilidad como en su rapidez y también con la complejización de las actividad quirúrgica, se decide usar otras combinaciones entre las que se encontraba la con-

jugación de: ceftriaxona, amikacina y metronidazol. Para ambos casos el antibiótico reservado durante mucho tiempo, considerándolo estratégico fue la ceftazidima, que en dosis adecuada cubría de los gérmenes oportunistas que pudieran surgir, entre otros a la *Pseudomona aeruginosa*.

Con la presentación al mercado del cefepime, la ceftazidima comenzaba a dejar de ser un antibiótico estratégico, debido a que en la nueva cobertura que brindaba la cefalosporina de cuarta generación mencionada, habían quedado cubiertas 20 veces más el espectro anaerobio de las anteriores combinaciones en las que se incluía el metronidazol, además la *Pseudomona aeruginosa* cubierta antes por la ceftazidima, también quedaba combatida de forma muy eficaz con el nuevo antibiótico.

Con el transcurso del tiempo las drogas estratégicas fueron las derivadas de los grupos carbapenémicos. Hoy día estas poseen una eficacia tan baja para el *Acinetobacter baumani* que, en la atención de un paciente complejo portador de esta bacteria, aun sabiendo que constituye un marcador importante de sepsis en el grave, nadie se atrevería a utilizarlo de forma responsable como único tratamiento.

Gracias a esta modesta experiencia, sin hacer mucha historia, lo que se considera un antibiótico estratégico, además, cómo puede un hospital moderno y complejo variar en las unidades que atienden pacientes graves en un periodo determinado, no solo el uso de sus combinaciones de antibióticos en su praxis diaria, frente a una misma enfermedad que se ha tomado como modelo, sino también cómo la vida ha obligado a ir buscar alternativas antimicrobianas en la lucha incansable contra la infección.

El uso de los antibióticos en la unidad de cuidados intensivos se puede resumir mediante niveles:

- Primer nivel: de utilización cotidiana.
- Segundo nivel: controlados por el sistema.
- Tercer nivel: antibióticos estratégicos.
- Cuarto nivel: de reserva hospitalaria.

## Definición de antimicrobiano

Es un término genérico que define tanto los compuestos obtenidos por fuente natural o a través de biosíntesis (antibióticos), como los obtenidos de forma sintética (quimioterápicos) que desarrollan actividad antimicrobiana.

Un agente antimicrobiano, antibiótico o quimioterápico debe cumplir como mínimo tres condiciones: poseer actividad antimicrobiana, desarrollar esta actividad en bajas concentraciones y ser tolerado por el huésped.

Otra definición más esclarecedora se muestra a continuación.

En términos estrictos o históricos un antibiótico es una sustancia secretada por un microorganismo que tiene la capacidad de afectar otros microorganismos. Los antimicrobianos son sustancias producidas por varias especies de microorganismos (bacterias, hongos y actinomicetos) que suprimen la proliferación de otros microorganismos y pueden llegar a destruirlos, suelen tener origen natural o sintético o semisintético. Son los medicamentos utilizados en la prevención y tratamiento de las enfermedades infecciosas.

Es importante señalar que los términos antibióticos y antimicrobianos son utilizados en la literatura (en muchas ocasiones) de forma indistinta, aunque no son conceptos exactamente iguales, este último término es más general.

## Clasificación de los antibióticos

Los antibióticos más utilizados, junto con otros que en el orden académico no se pueden obviar, pueden clasificarse de la manera siguiente:

**Betalactámicos:**

- Penicilinas naturales: penicilina G (v.o. o i.m.), penicilina G sódica o potásica (i.v.), penicilina G sódica o potásica (i.v.), penicilina V (v.o.).
- Penicilinas resistentes a las penicilinasas: metilicina (v.p.), nafcilina (v.p.), isoxazolilpenicilinas (cloxacilina [v.o.], dicloxacilina [v.o.], flucloxacilina [v.o.], oxacilina [v.p. o v.o.]).
- Aminopenicilinas: ampicilina (v.p.), amoxicilina (v.o.).
- Penicilinas antiseudomonas: carboxipenicilinas e indanilpenicilinas (indanilcarbenicilina [v.o.], ticarcilina [v.p.]), ureidopenicilinas de espectro extendido (azlocilina [v.p.], mezlocilina [v.p.], piperacilina [v.p.]).

**Cefalosporinas:**

- De primera generación:
  - Vía oral: cefalexina, cefadroxilo.
  - Vía parenteral: cefalotina (i.v.), cefazolina (i.v. o i.m.), cefapirina, cefradina.
- De segunda generación:
  - Vía oral: cefaclor, cefuroxima, cefprozil, loracarbef.
  - Vía parenteral: cefuroxima, cefamicinas, cefoxitina, cefotetan, cefmetazol, cefamandol, cefocinid.
- De tercera generación:
  - Vía oral: cefixima, cefpodoxima, ceftibuten, cefdinir.
  - Vía parenteral: cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefoperazona.
- De cuarta generación: cefepime, ceftiprome.

**Monobactámicos:**

- Aztreonam.

**Carbapenemas:**

- Imipenem.
- Meropenem.
- Ertapenem.

**Inhibidores de las betalactamasas:**

- Ácido clavulánico.
- Sulbactam.
- Tazobactam.

**Macrólidos:**

- Antiguos macrólido: eritromicina, oleandomicina, espiramicina.
- Nuevos macrólidos: claritromicina, azitromicina, roxitromicina, diritromicina, josamicina, miocamicina, midecamicina.

**Cetólidos:**

- Telitromicina.

**Aminoglucósidos:**

- De primera generación: estreptomina, dehidroestreptomina, neomicina, paromomicina, aminosidina, kanamicina.
- De segunda generación: gentamicina, amikacina, dibekacina, sisomicina, netilmicina, tobramicina, ribostamicina, espectinomina.

**Quinolonas:**

- Antiguas quinolonas: ácido nalidixico, cinoxacina, ácido pipemídico, ácido piromídico.
- Nuevas quinolonas: norfloxacin, pefloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina, trovafloxacina, temafloxacina.

**Sulfonamidas:**

- De eliminación rápida: sulfisoxazol, sulfametizol, sulfametazina.
- De eliminación media: sulfametoxazol, de uso frecuente combinado con la trimetroprima, sulfadiazina.
- De eliminación lenta: sulfadimetoxina, sulfameter, sulfametoxipiridazina.
- De eliminación ultralenta: sulfaleno, sulfadoxina.
- De acción intestinal: sulfaguanidina, succinilsulfatiazol, sulfasalazina.
- De uso tópico: sulfacetamida, sulfadiazina argéntica.

**Trimetroprima:**

- Trimetroprim con sulfametoxazol: sulfaprim.

**Tetraciclinas:**

- De primera generación:
  - Naturales: clortetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina.
  - Sintéticas: tetraciclina.
- De segunda generación:
  - Semisintéticas: metaciclina, doxiciclina, minociclina.
- De tercera generación: glicilciclinas, tigeciclina (9-t-butilglicilamido derivado de la minociclina).

**Fenicoles:**

- Cloranfenicol, tianfenicol.

**Nitroimidazol:**

- Metronidazol.

**Azúcares complejos:**

- Lincomicina, clindamicina.

**Fármacos para el tracto urinario:**

- Nitrofurantoína, metenammina.

**Polimixinas:**

- Polimixina B, colistin o polimixina E.

**Oxazolidinonas:**

- Linezolid, eperezolid.

**Glucopéptidos:**

- Vancomicina, teicoplanina.

**Estreptogramina y lipopéptidos:**

- Estreptograminas: quinupristina, dalfopristina.
- Lipopéptidos: daptomicina.

**Rifamicinas:**

- Rifampicina, rifabutina, rifapentina.

**Antimicóticos:**

- Polienes: anfotericin B, anfotericin B liposomal, complejo de anfotericin B.
- Tiazoles: fluconazol, itraconazol, voriconazol, pasoconazole.
- Equinocandinas: caspofungina, micafulgina, anidafulgina.

**Imidazoles:**

- ketoconazol, miconazol.

### Análogos de nucleósidos:

- Flucitosina.

## Mecanismo de acción de los antibióticos

El desarrollo de la terapia antibiótica tras los descubrimientos de la penicilina y las sulfamidas ha supuesto una auténtica transformación del tratamiento de las enfermedades infecciosas, que no solo ha cambiado la historia de la farmacología y la propia historia de la medicina, también ha sido uno de los hechos con mayor repercusión en la vida humana.

Durante los últimos 30 años han surgido algunos hechos que no permiten seguir manteniendo el optimismo inicial y la euforia de haber iniciado la “batalla definitiva” contra las bacterias: algunas infecciones extrahospitalarias, a pesar de que no han disminuido, también han sufrido auténtica mutación que las hace más variadas y con diagnóstico más difícil; algunas infecciones nosocomiales producidas por auténticos “acorazados microbianos” están en aumento, y la aparición incesante de cepas resistentes como consecuencia del uso masivo e indiscriminado de los antibióticos ha adquirido en muchos casos proporciones muy alarmantes.

La investigación farmacéutica ha permitido en los últimos años del siglo pasado disponer de un verdadero “arsenal” terapéutico, pero paradójicamente hoy día puede resultar insuficiente en algunos casos concretos. La alarma surgida ante el fenómeno de la resistencia y los microbios emergentes han traído la imperiosa necesidad de contar con nuevas alternativas terapéuticas en los próximos años. Las estrategias que las empresas farmacéuticas han puesto en marcha son variadas y pasan por: el rastreo de nuevas moléculas, la búsqueda de más dianas, el desarrollo de terapias génicas, el “reciclaje” de antibióticos ya conocidos y poco utilizados, incluso por el abordaje de nuevos planteamientos terapéuticos basados en la fisiopatología del proceso infeccioso; aunque esto no basta, la antibióticoterapia no puede convertirse en un ciclo sin fin, en continua generación de problemas y soluciones.

En la actualidad un avance sustancial de la lucha contra las bacterias es el uso racional y responsable de los antibióticos disponibles, y ello pasa por promover la educación sanitaria, eliminar la automedicación y concientizar la necesidad del estricto cumplimiento terapéutico. Asimismo, es imprescindible vigilar la evolución de las resistencias bacterianas y actuar sobre sus reservorios, así como impulsar la creación y difusión de técnicas de diagnóstico rápido, sensibles y específicas, que puedan ser aplicadas fácilmente no solo a nivel hospitalario, también en la atención primaria de salud.

## Otras clasificaciones de interés

Existen varias formas de clasificar los antibióticos, según su modo de acción.

**Agentes bacteriostáticos.** Inhiben el desarrollo y multiplicación de los microorganismos, pero no los destruyen. Para erradicar la infección de la actividad del sistema inmunológico del individuo se utilizan, p. ej., tetraciclinas, sulfonamidas, etc.

**Agentes bactericidas.** Provocan la lisis y muerte del microorganismo, p. ej., penicilinas y cefalosporinas, polipéptidos.

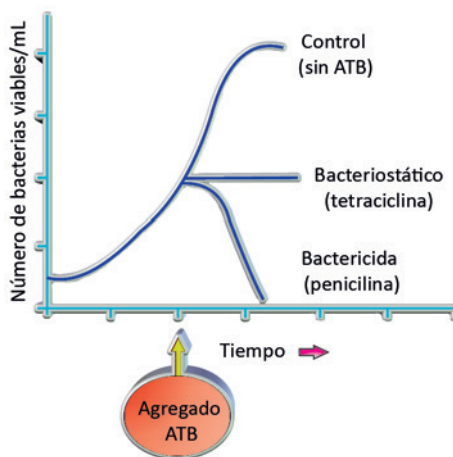
Ante un paciente neutropénico o en los pacientes en estado crítico siempre se requiere la utilización de agentes bactericidas. La figura 136.2 evidencia lo que ocurrirá *in vitro* con la carga bacteriana cuando se usan antibióticos bacteriostáticos, bactericidas o simplemente no se usan los antibióticos.

Según su espectro antibacteriano los antibióticos se pueden clasificar en:

- Primariamente efectivos contra cocos y bacilos grampositivos: penicilinas, cefalosporinas de primera generación, clindamicinas, glucopéptidos, bacitracina.

- Primariamente efectivos contra bacilos gramnegativos: aminoglucósidos, polimixinas.
- Amplio espectro: carbapenémicos, penicilinas de amplio espectro, penicilinas con inhibidores de betalactamasas, algunas quinolonas, tetraciclinas, cloramfenicol.
- Espectro selectivo o dirigido: monobactámicos.

Se añade a esta clasificación un grupo de antimicrobianos que pueden estar incluidos en los grupos anteriores aunque se destacan también por su espectro antianaerobio, tal es el caso de: cloramfenicol, carbapenémicos, metronidazol, cefoxitina, cefotetan, cefalosporinas de cuarta generación y clindamicina, entre otros.



**Fig. 136.2.** *In vitro*: efectos bactericidas y bacteriostáticos. Control: sin antibióticos se incrementará la carga bacteriana de forma logarítmica. Bacteriostático: se inhiben las bacterias, pero no se reduce su número. Bactericida: al agregar bactericidas se reduce el número de bacterias y la carga bacteriana.

Los antibióticos también se pueden clasificar de acuerdo con su estructura química:

Betalactámicos	Lincosamidas	Quinolonas
Aminoglucósidos	Imidazoles	Rifamicinas
Glicopéptidos	Macrólidos	Sulfonas
Aminociclitolos	Nitroimidazoles	Sulfonamidas
Diaminopiridinas	Nitrofuranos	
Estreptograminas	Nucleótidos antivirales	
Fenicoles	Polienos	
Fosfomicinas	Polipéptidos	
Fusidanos		

La figura 136.3 expresa los sitios diana de los antibióticos, lo cual permite otra forma de clasificación.

De acuerdo con sus mecanismos de acción los antibióticos se pueden clasificar en:

- Inhiben la síntesis de la pared celular: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos, gluco péptidos, cicloserina, bacitracina, antifúngicos (fluconazol, itraconazol, clotrimazol).
- Afectan la membrana celular: interfieren con la permeabilidad y ocasionan pérdida del material intracelular: polimixinas, antifúngicos (anfotericin B y nistatina).

- Inhiben la síntesis proteica:
  - Inhiben la subunidad ribosomal 50 S: cloranfenicol, macrólidos, espiramicina.
  - Inhiben la subunidad ribosomal 30 S: aminoglucósidos, tetraciclinas, espectinomina.
- Afectan el metabolismo de los ácidos nucleicos:
  - Inhiben la RNA polimerasa: rifamicinas.
  - Inhiben la topoisomerasa: quinolonas.
- Antimetabolitos que bloquean la síntesis de ácido fólico: sulfonamidas, sulfonas, trimetropin, pirimetamina.

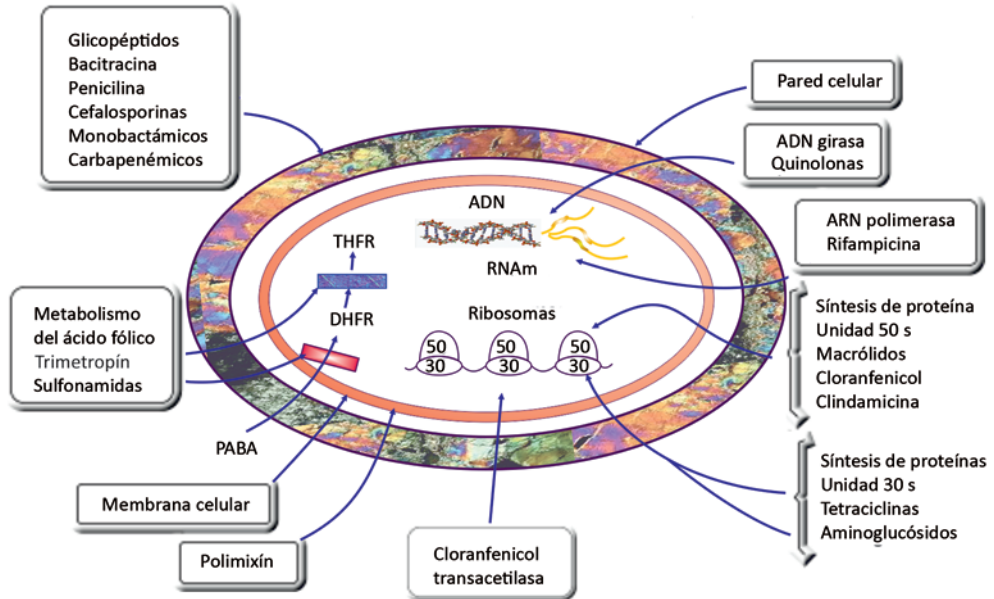


Fig. 136.3. Sitios diana de acción de los antibióticos.

Como ya se expresó, los antibióticos pueden clasificarse según su espectro antimicrobiano y, por tanto, para aplicar esta clasificación en la práctica médica se necesita el conocimiento de la clasificación de los microorganismos, por lo cual no se debe utilizar un antibiótico cuyo espectro no esté dirigido contra el agente causal de la infección que se está tratando.

### Tipo de microorganismos

- Cocos grampositivos:
  - Estreptococos hemolíticos grupos A,B,C,G.
  - *Streptococcus viridans*.
  - *Streptococo pneumoniae*.
  - *Streptococcus fecalis* (enterococos).
  - Estafilococos (productores de penicilinas, no productores de penicilinas, metilina resistentes).
- Cocos gramnegativos: *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*.
- Bacilos gramnegativo:



- Acinetobacter, bacteroides.
- Brucella, campilobacter, enterobacter.
- Haemophilus, listeria, legionella.
- Pasteurella, *E. coli*, klebsiella.
- Salmonella, shiguella, pseudomona.
- *Serratia*, *Proteus*, *Yersinia*, *Vibrio*.
- Bacilos grampositivo:
  - Actinomices.
  - *Bacillus* (Ántrax).
  - *Clostridium*.
  - Corinebacteria.
- Bacilos ácido-resistentes:
  - Micobacterias TB.
  - Micobacterias no TB.
  - Nocardia.
- Espiroquetas: borrellia, leptospira, treponemas.
- Otros: clamidias, mycoplasmas, ricketsias, virus, hongos.

Es un principio básico de la terapéutica antibiótica en los casos en que se ha identificado la bacteria infectante, usar un agente único con espectro reducido y específico contra ese microorganismo, lo cual implican algunas ventajas:

- Provoca pocas alteraciones de la flora normal.
- Limita el sobrecrecimiento de organismos nosocomiales resistentes.
- Evita el potencial de toxicidad por regímenes de múltiples drogas.
- Reduce costos.

En la tabla 136.2 se presentan los antimicrobianos que con más frecuencia se utilizan en los cuidados intensivos

**Tabla 136.2.** Antimicrobianos utilizados con frecuencia en los cuidados intensivos

Antibióticos	
Ceftriaxona	Amikacina
Ciprofloxacina	Gentamicina
Vancomicina	Trifamox
Ceftazidima	Meronen
Claforan	Anfotericin B
Piperacilina con tazobactam	Cefepime
Ganciclovir	Rifampicina
Aciclovir	Teicoplanina
Aztreonam	Cefazolina
Cefuroxima	Fluconazol
Clindamicina	

## Tiempo de utilización de los antimicrobianos

Es muy frecuente escuchar en el ámbito médico: "La prescripción de este antibiótico será durante siete días" o lo que pudiera ser peor: "Aun cuando nuestro paciente esté mejorando, debemos 'rotar' el antibiótico porque ya tiene más de siete días".

¿Es este un número arbitrario o tiene un basamento realmente científico?

Se considera que no hay cábala de la suerte cuando se desea combatir de manera eficaz la sepsis. La experiencia demuestra que cuando un paciente está mejorando, la real pregunta difícil de responder es conocer cuándo ha llegado el momento de retirar el antimicrobiano o la combinación utilizada. Más aún en muchas ocasiones el médico se encuentra muy preocupado en correr el riesgo de dejar a su paciente desprotegido, de manera que lo verdaderamente difícil será tener la pericia, intuición y experiencia necesarias para poder abandonar el tratamiento antimicrobiano cuando se considere oportuno. Lo referido adquiere mayor significación cuando se atienden pacientes muy graves, en los que un error podría constituir el final de una vida.

Los indicadores clínicos, los marcadores de sepsis que brinde el laboratorio, unidos con el buen juicio clínico, serán realmente los que ayudarán a tomar una decisión adecuada y oportuna.

“De esta misma forma deseamos dejar claro que en nuestro criterio, durante muchos años y aún como filosofía de trabajo en nuestra unidad, podremos decir que jamás hemos decidido suspender un tratamiento si el paciente va mejorando paulatinamente, salvo que lo aconsejen los efectos deletéreos que puedan ocurrir por la administración demasiado prolongada de una terapéutica determinada”.

El desarrollo de la terapia antibiótica tras los descubrimientos de la penicilina y las sulfamidas ha supuesto una auténtica transformación del tratamiento de las enfermedades infecciosas, que no solo ha cambiado la historia de la farmacología y la propia historia de la medicina, también ha sido uno de los hechos con mayor repercusión en la vida humana.

## Resistencia bacteriana

El problema de la resistencia bacteriana es motivo de preocupación mundial, pone en peligro el control de las enfermedades infecciosas, amenaza con hacer retroceder a la humanidad hacia la época anterior al descubrimiento de los antibióticos.

La OMS califica la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos, uno de los mayores desafíos a los que hay que hacer frente en el siglo XXI, lo cual implica que es más difícil curar las enfermedades, el tratamiento es más prolongado, más caro y existe mayor probabilidad de muerte. La respuesta debe ser clara y aplicar las medidas adecuadas; al respecto, la directora general de la OMS, doctora Margaret Chan, expresó: “si no actuamos hoy, no habrá cura mañana”.

El primer informe mundial de la Organización Mundial de la Salud acerca de la resistencia a los antibióticos, pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo. El informe, titulado *Antimicrobial resistance: global report on surveillance* (Resistencia a los antimicrobianos: informe mundial sobre la vigilancia), señala que la resistencia está afectando a muchos agentes infecciosos, pero se centra en la resistencia a los antibióticos de bacterias responsables de infecciones comunes graves como la bacteriemia, la diarrea, la neumonía, las infecciones urinarias o la gonorrea. Los datos son muy preocupantes y demuestran la resistencia a los antibióticos, especialmente a los utilizados como “último recurso” en todas las regiones del mundo.

El aumento alarmante de la resistencia bacteriana a los múltiples antibióticos actualmente disponibles conduce a rápida pérdida de opciones del tratamiento contra las enfermedades infecciosas. Las elevadas proporciones de resistencia antibiótica están presentes en bacterias infecciosas comunes. Un porcentaje alto de infecciones adquiridas en el hospital se originan por bacterias muy resistentes como *Staphylococcus aureus* meticillin-resistente, *Enterococcus spp.* vancomicina resistente o bacterias gramnegativas multidrogoresistentes.

En Europa se estima que 25 000 muertes por año son debidas a las altas proporciones de resistencia antibiótica, más de 23 000 muertes por año son debidas a esta condicionante en los E.E. U.U., 10 000 de ellos por cepas de *Staphylococcus aureus* meticillin-resistente.

El Subdirector General de la Organización Mundial de la Salud para Seguridad Sanitaria, doctor Keiji Fukuda, expresó (OMS, 2011):

“En ausencia de medidas urgentes y coordinadas por parte de muchos interesados directos, el mundo está abocado a una era posantibióticos, en la que infecciones comunes y lesiones menores que han sido tratables durante decenios volverán a ser potencialmente mortales”.

“Los antibióticos eficaces han sido uno de los pilares que nos ha permitido vivir más tiempo con más salud y beneficiarnos de la medicina moderna. Si no tomamos medidas importantes para mejorar la prevención de las infecciones y no cambiamos nuestra forma de producir, prescribir y utilizar los antibióticos, el mundo sufrirá una pérdida progresiva de estos bienes de salud pública mundial cuyas repercusiones serán devastadoras.”

## Definición

Cuando un agente patógeno puede multiplicarse en presencia de un antimicrobiano al que fue sensible antes, es porque ha sufrido alguna modificación o ha adquirido nuevas propiedades que le permiten resistir a su acción. Se denomina resistencia antimicrobiana a la capacidad o propiedad que desarrollan los microorganismos para oponerse a la acción de los antimicrobianos.

Desde el punto de vista clínico se considera que una bacteria es sensible a un antibacteriano cuando la concentración de este en el lugar de la infección es al menos cuatro veces superior a la concentración mínima inhibitoria. Una concentración por debajo de la concentración mínima inhibitoria califica a la bacteria como resistente, y los valores intermedios como moderadamente sensibles. Los conceptos de sensibilidad y resistencia son absolutamente relativos y dependen tanto del valor de la localización de la infección como de la dosis y vías de administración del antibiótico.

## Tipos de resistencia

*Natural o intrínseca.* Es una propiedad específica de las bacterias y su aparición es anterior al uso de los antibióticos, como lo demuestra el aislamiento de bacterias resistentes a los antimicrobianos, con una edad estimada de 2000 años, encontradas en las profundidades de los glaciares de las regiones árticas de Canadá.

Además, los microorganismos que producen antibióticos son por definición resistentes. En el caso de la resistencia natural todas las bacterias de la misma especie son resistentes a algunas familias de antibióticos, lo cual les permite tener ventajas competitivas con respecto a otras cepas, y pueden sobrevivir en caso de que se emplee ese antibiótico.

Algunos ejemplos se muestran con la resistencia que presenta *Proteus mirabilis* a las tetraciclinas mediante un proceso natural de expulsión del antibiótico y a la colistina, debido a la presencia de un lipopolisacárido que disminuye la afinidad de los antibióticos polipeptídicos a su sitio blanco. *Klebsiella pneumoniae* que por su producción natural de betalactamasas es resistente a las penicilinas (ampicilina y amoxicilina) y también se mencionan los bacilos gramnegativos aerobios resistentes a la clindamicina, debido a que no disponen de un sitio blanco para este antibiótico.

*Adquirida.* Constituye un problema en la clínica, se detectan pruebas de sensibilidad que se evidencia en los fracasos terapéuticos de un paciente infectado con cepas de un microorganismo en otros tiempos sensibles. La aparición de la resistencia en una bacteria se produce a través de mutaciones (cambios en la secuencia de bases de cromosoma) y por la transmisión de material genético extracromosómico procedente de otras bacterias.

En el primer caso, la resistencia se transmite de forma vertical de generación en generación. En el segundo, la transferencia de genes se realiza de forma horizontal a través de plásmidos u otro material genético movable como integrones y transposones; esto último no solo permite la transmisión a otras generaciones, también a otras especies bacterianas. De esta forma una bacteria puede adquirir la resistencia a uno o varios antibióticos sin necesidad de haber estado en contacto con estos.

La población mutante sobrevivirá y podrá reemplazar a la población original. El uso que se hace de los antibióticos en humanos y animales ha conducido a la selección de bacterias resistentes a estos.

Los antibióticos afectados particularmente por este mecanismo son los betalactámicos, aminoglicósidos, tetraciclinas, cloramfenicol y sulfamidas; un ejemplo es la resistencia que presenta *Escherichia coli* y *P. mirabilis* a la ampicilina. La figura. 136.4 muestra la estratificación de la creación de resistencia bacteriana ante el uso de los antibióticos.

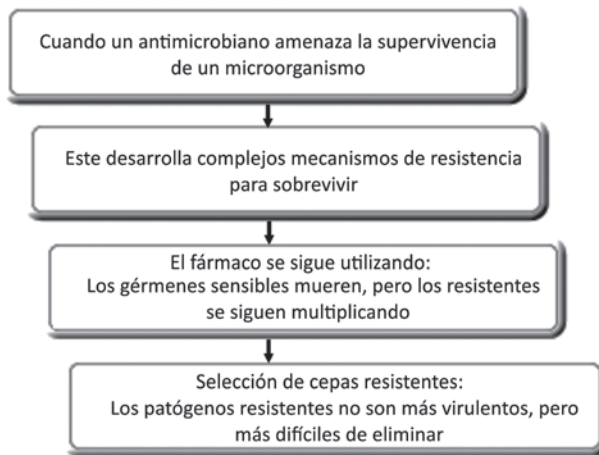


Fig. 136.4. Estratificación de la creación de resistencia antibacteriana ante el uso de antimicrobianos.

Las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes se asocian a estancias hospitalarias prolongadas, mayores tasas de fracaso terapéutico, aumento en la mortalidad y a un incremento en los costos derivados de la atención clínica que amenaza la sostenibilidad de cualquier sistema de salud.

Factores que favorecen la resistencia intrahospitalaria:

- El número elevado de pacientes que reciben tratamiento.
- Malas prácticas: dosis subterapéuticas, tratamientos largos no necesarios, uso no requerido de antimicrobiano de amplio espectro.
- Malas prácticas relacionadas con el lavado de manos, y otras medidas de asepsia y antisepsia.

El reto para un intensivista es lograr influir en la disminución creciente de la resistencia antimicrobiana, ¿Cómo pudiera lograr esto? El esfuerzo mancomunado de un grupo de servicios de terapias intensivas y de servicios hospitalarios en una región, en un país o en uno o varios continentes, contribuiría de forma sustancial. Aunque se ha hecho difícil y problemático debido a las diferencias regionales en cuanto a sensibilidad a los antibióticos, desarrollo de los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos, características diferenciales de los mapas microbiológicos de los servicios, instituciones y regiones, unido a la tendencia y necesidad de los médicos de usar los antibióticos de forma empírica a partir de las guías de otros países y regiones, donde la

problemática en estos campos es diferente; sobre todo la tendencia de los médicos a creer que pueden prescindir del uso del mapa microbiológico y de estudios de sensibilidad y resistencia a los antibióticos en su propio medio en la unidad de cuidados intensivos o en su institución. Además, las administraciones hospitalarias permitan el deterioro en el desarrollo de los servicios de microbiología hospitalarios en cuanto a la utilización de métodos de diagnóstico rápido disponibles las 24 h y altos estándares en los estudios de sensibilidad a los antibióticos. Es necesario tener una política de uso de antibióticos coherente y eficaz con un control y análisis periódicos de los resultados obtenidos que incluyan:

- Disminuir el uso de la antibioticoterapia empírica en los servicios de cuidados intensivos e instituciones.
- Lograr menores índices de infecciones intrahospitalarias o intraservicio de terapia intensiva con disminución del porcentaje de pacientes ingresados que han recibido antibióticos, y estabilidad o reducción en la mortalidad de la terapia intensiva o de la institución.
- Analizar en todos los pacientes que fallecen y tengan necropsias: dónde se demuestra la persistencia de infecciones a pesar del uso de antibióticos y cuáles fueron las causas del fracaso de los antibióticos para resolver la infección.
- Establecer el uso de los mapas microbiológicos de cada servicio e institución acompañados del correspondiente estudio de sensibilidad a los antibióticos, con actualizaciones periódicas cada seis meses o un año, y exigir su uso y análisis unidos al intento obligatorio de tomar muestras para cultivo, así como hacer coloración de Gram previo a instaurar un tratamiento antibiótico empírico ante la sospecha de infección.
- Llevar a los expertos en el uso de antibióticos, y no a los controladores de su uso, al pase de visita de los servicios que más utilizan antibióticos y realizar discusiones colectivas con los médicos de esos servicios para aplicar los conceptos antes expresados.

Los factores que favorecen la diseminación de la resistencia en la comunidad son:

- El abuso de antisépticos y desinfectantes en la fabricación de jabones y detergentes.
- La mezcla de antimicrobianos con pienso de animales.
- Aerosoles de antimicrobianos para proteger los árboles frutales.
- Automedicación.

Los principales mecanismos de resistencia antimicrobiana son:

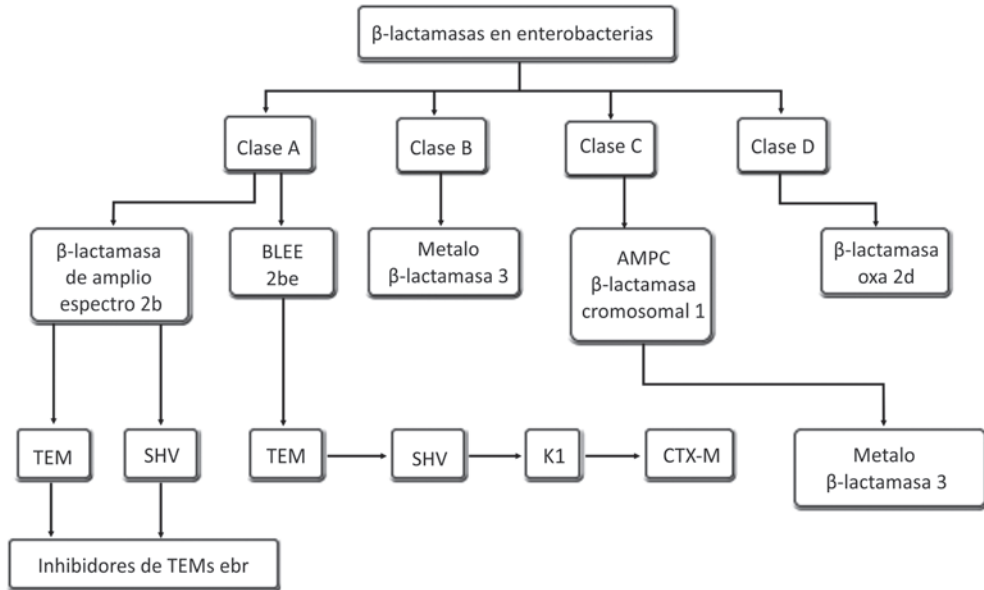
- Impedir la entrada alterando la permeabilidad.
- Impedir la entrada por expulsión activa o eflujo.
- Desarrollar una vía metabólica alternativa.
- Impedir la unión al sitio diana o receptor alterando su estructura a ese nivel.
- La modificación y desactivación del antibiótico por hidrólisis mediada por enzimas (betalactamasas).

Este último mecanismo es el más difundido entre las bacterias y considerado de mayor impacto clínico. Las betalactamasas se caracterizan por hidrolizar el núcleo betalactámico del enlace amida. En la figura 136.5 puede observarse la clasificación actual de las betalactamasas.

*Producción de betalactamasas.* Las de mayor impacto son las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y las betalactamasas inducibles tipo Amp-C; las carbapenemasas (causan mayor resistencia a carbapenémicos).

Las betalactamasas de espectro extendido son enzimas de configuración plasmídica, producidas por enterobacterias que hidrolizan los antibióticos betalactámicos, se incluyen los que contienen el grupo oximino como las cefalosporinas de tercera y cuarta generación; el aztreonam y las cepas con estas enzimas con frecuencia expresan también resistencia a otros grupos de antimicrobianos incluidos los aminoglucósidos, quinolonas y cotrimoxazol. Estas enzimas derivan

por mutación de las betalactamasas de amplio espectro presentes en la mayor parte de enterobacterias, y se encuentran con mayor frecuencia en *Klebsiella pneumoniae* y en *Escherichia coli*, aunque se han identificado también en otras.



Tomado de: *Antimicrob Agent Chemoter*, 1995; 39:1211-33.

**Fig. 136.5.** Clasificación de las betalactamasas según Bush, Jacoby y Medeiros.

Descartadas las cefalosporinas y en muchos casos las quinolonas, las opciones terapéuticas se reducen sensiblemente. La creciente asociación entre resistencia a quinolonas y producción de betalactamasas de espectro extendido, sugiere que los carbapenémicos deben ser contemplados como los fármacos de elección para el tratamiento de las infecciones graves por microorganismos con betalactamasas de espectro extendido.

Existe el problema del incremento de la resistencia antibiótica en bacteria gramnegativa en el ámbito hospitalario y posiblemente en la comunidad, con claras implicaciones terapéuticas y de morbimortalidad; una vez más el uso desmesurado e inadecuado de los antibióticos de amplio espectro ha sido una pieza clave en el inicio y desarrollo del problema.

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) se han diseminado a nivel mundial. En los países desarrollados la menor eficacia de los antibióticos ha contribuido al aumento en la presión de selección, forzando el uso de antimicrobianos más caros y de mayor amplio espectro; sin embargo, el desafío más grande se encuentra en los países en vías de desarrollo donde el problema de las enfermedades infecciosas es elevado. La falta de recursos, la higiene, el abastecimiento de agua, los conflictos civiles y un número creciente de personas con inmunodeficiencia por VIH se han convertido en un caldo de cultivo, que facilita la rápida evolución y diseminación de los microorganismos multirresistentes.

Cuando Kumarasamy y colaboradores publicaron el primer informe epidemiológico sobre la aparición de enterobacterias productoras de carbapenemasas tipo Nueva Delhi metalobetalactamasa-1 (NDM-1) en la India, Pakistán y Reino Unido su impacto probablemente fue subestimado.

Lo que surgió en el año 2010 en la región de Asia, cinco años después se reporta en Cuba como una alerta epidemiológica nacional al encontrarse, igual que en otros países de las Amé-

ricas, la presencia de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* productoras de KPC-2 carbapenemasa (carbapenemasa del grupo A).

Según los datos disponibles, el tratamiento combinado frente a enterobacterias productoras de carbapenemasas se ha mostrado superior frente a la monoterapia en términos de supervivencia. Son muchas las combinaciones que se han descrito: colistina/tigeciclina, colistina/carbapenémicos, colistina/aminoglucósidos y carbapenémicos /aminoglucósidos.

Dado que los carbapenémicos han demostrado ser eficaces frente a los microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido y ante las enterobacterias productoras de carbapenemasas con concentración mínima inhibitoria menor que 8 mg/L, las recientes guías publicadas en enero de 2015 por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) recomiendan que sea siempre el antibiótico de elección como base de la terapia combinada.

Es importante recordar que, para obtener la máxima eficacia de los carbapenémicos, la administración de meropenem debe ser 2 g cada 8 h en infusiones de 3 h como han mostrado los estudios de simulación farmacocinética (Véase fig. 136.6).

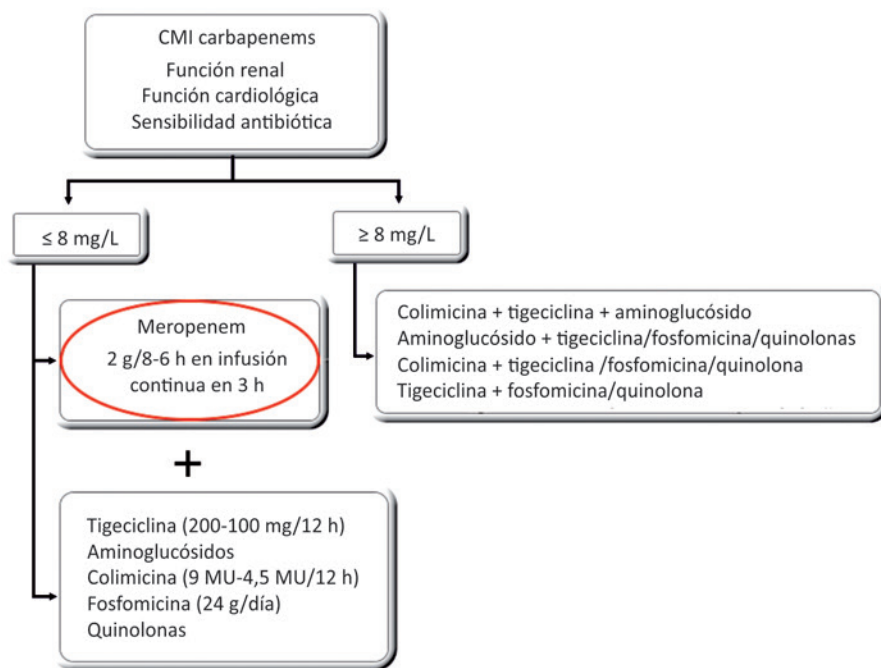


Fig. 136.6. Uso del meropenem y sus variantes ante la resistencia bacteriana.

Los bacilos gramnegativos no fermentadores entre los que se encuentran *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* constituyen otros de los patógenos de gran relevancia clínica en el humano. Se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza; están presentes en el suelo, el agua, las mucosas y el tracto digestivo del hombre y los animales. Se han convertido en los patógenos oportunistas de mayor interés en el área hospitalaria por la alta incidencia como causantes de infección nosocomial y por su demostrada resistencia a la mayoría de los antimicrobianos de uso frecuente.

Los bacilos gramnegativos no fermentadores pueden provocar infecciones en casi todas las partes del organismo; mientras que se necesitan determinados factores predisponentes para el desarrollo de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*; el caso de *Acinetobacter sp.* se describen claramente como patógeno oportunistas, productores de infecciones significativas desde el punto de vista clínico en pacientes inmunocomprometidos, fundamentalmente los ingresados en la unidad de cuidados intensivos, p. ej., en una serie de 62 pacientes con bacteriemia a *Acinetobacter* ingresados en la UCI-8B del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, la mortalidad fue del 71 % y se comprobaron elevados niveles de resistencia, incluso a los carbapenémicos (véase tabla 136.3).

**Tabla 136.3.** Resultados de resistencia bacteriana y bacteriemias por acinetobacter\*

Antimicrobiano	No.	Resistencia (%)
Gentamicina	52	83,8
Amikacina	54	87
Netilmicina	53	85,4
Aztreonam	42	62,7
Azlocillina	54	82
TMP + sulfametoxazol	58	93,5
Norfloxacina	57	91,9
Ciprofloxacina	60	96,7
Piperacilina + tazobactam	51	82,2
Cloramfenicol	60	96,7
Cefotaxima	62	100
Ceftriaxona	59	95,1
Ceftazidima	62	100
Cefepime	51	82,2
Imipenem	47	75,8

\*: UCI del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

Tomado de: Larrondo Muguercia, H., Figueiras Oliveros, A., Hidalgo Costa, T., y Espinosa Rivera, F. (2013). Caracterización de pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter sp.* ingresados en una terapia intensiva. *IntraMed Journal*, 2(2)..

En la actualidad constituye otra situación de alarma epidemiológica nacional la detección en Cuba de la presencia de cepas de *Acinetobacter sp.* Productores de betalactamasa tipo OXA 23 y de *Acinetobacter soli*, productor de NDM-1, lo cual ejemplifica la diseminación rápida de mecanismos de resistencia que crean gran problema en el momento de las decisiones terapéuticas.

*Pseudomona aeruginosa* posee numerosos factores de virulencia, un gran número de toxinas y diversos componentes de su superficie que contribuyen a su patogénesis; no obstante, mientras que la virulencia de todos estos factores ha sido claramente demostrada in vitro y en estudios animales, en humanos este papel no está tan esclarecido. Posee además resistencia intrínseca a muchos antimicrobianos por distintas razones, como la limitación de la penetración de los mismos a través de la membrana externa o la presencia de bombas de eflujo y de sistemas endógenos de inactivación antimicrobiana.

La gran capacidad de adquisición de mecanismos de resistencia mediante la transmisión horizontal de genes de resistencia o mutaciones cromosómicas, así como la capacidad para la formación de biofilms, favorecen esta disminución de la sensibilidad al tratamiento antimicrobiano. En pacientes con fibrosis quística tras la colonización inicial (favorecida por la disminu-



ción del aclaramiento mucociliar) es capaz de prolongar la colonización o producir una infección crónica simplemente mediante la disminución de la expresión de genes que codifican las distintas toxinas. *Pseudomona aeruginosa* sintetiza betalactamasas del grupo B: la VIM (Verona Integron-encoded Metallo-betalactamasa) y la IMP (imipenemasa).

El género *Acinetobacter* ha tenido una historia taxonómica animada y ha pertenecido a diversas familias hasta el esclarecimiento final del género en 1971; de todas ellas, la 1 (*Acinetobacter calcoaceticus*), la 2 (*Acinetobacter baumannii*), la 3 y la 13 son las de mayor relevancia clínica y difíciles de diferenciar por sus características fenotípicas, por lo que se agrupan dentro del conocido complejo *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* complex. Sin embargo, la capacidad de adquirir mecanismos de resistencia a múltiples antibióticos, unida a la elevada probabilidad de transmisión horizontal de estos mecanismos, contribuyen a su patogénesis; lo que se ve favorecido por el hecho de que pueda sobrevivir durante periodos prolongados en superficies inanimadas y en medios como el hospitalario, donde la probabilidad de adquisición de estos mecanismos de resistencia es elevada (Véase fig. 136.7).

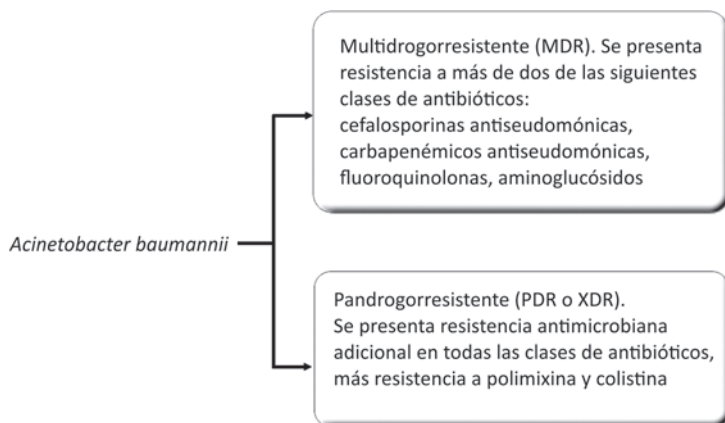


Fig. 136.7. Resistencia bacteriana al *Acinetobacter baumannii*.

*Acinetobacter* puede permanecer viable en ambientes secos durante semanas o meses; esta capacidad se debe a que el microorganismo puede explotar fuentes de energía y de carbón, lo que le brinda la capacidad de sobrevivir en el ambiente hospitalario. La forma de transmisión en los hospitales es a través de fomites.

Los reservorios son las manos de los cuidadores, pacientes colonizados o infectados y la contaminación del ambiente que incluye equipos de hidroterapia, respiradores mecánicos, equipos para aerosoles, succionadores de agua y lugares secos como sábanas y accesorios de camas, muebles del área de hospitalización, teclados de computadoras y celulares.

Con el objetivo de demostrar la transmisión del *Acinetobacter* a través de los celulares, se realizó un estudio israelí en un hospital de tercer nivel, donde participaron 71 médicos y 54 enfermeras: se cultivaron muestras de 119 manos de individuos y 124 celulares durante 2 meses, así como coberturas de la parte de atrás y delante de los celulares también fueron procesadas en bacteriología. Se efectuaron dos cohortes entre el año 2000 y 2002, y bajo electroforesis de campo pulsado se determinaron las cepas prevalentes; el resultado demostró que un porcentaje importante de celulares y manos estaban contaminados con *A. baumannii* multidrogresistente, y que ocurría la contaminación cruzada entre manos, celulares y pacientes.

Si bien antes de los años 70 se disponía de amplio "arsenal" terapéutico para el tratamiento de las infecciones por *A. baumannii*, la acumulación y la facilidad para la transmisión de múltiples mecanismos de resistencia han hecho que las posibilidades terapéuticas cada vez sean más

limitadas. En caso de aislados resistentes a antibióticos de primera línea se debe buscar nuevas opciones terapéuticas.

Colistina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de distintas infecciones por *A. baumannii* resistente como bacteriemia, neumonía o meningitis. Otro antibiótico de utilidad en casos de *A. baumannii* resistente es la tigeciclina; aunque los resultados iniciales parecían ser prometedores, la rápida aparición de resistencias junto con el aumento evidente del riesgo de mortalidad en comparación con otros agentes, especialmente en casos de neumonía, han limitado su uso.

Los estudios de farmacocinética con colistina resaltan que el nivel adecuado en el plasma, de la forma activa, no puede ser logrado durante los primeros 1 o 2 días de terapia en ausencia de una dosis de carga, así como la ventana terapéutica entre la concentración mínima inhibitoria de colistina de los organismos infectantes y la concentración plasmática, permanece baja.

Debido a la dificultad del tratamiento, y a pesar de que se han publicado resultados dispares, múltiples estudios recientes han demostrado la eficacia del tratamiento combinado, destacando el beneficio de rifampicina. Otras estrategias terapéuticas en estos casos incluyen la administración de carbapenémicos en infusión continua.

## Interacción paciente-germen-antimicrobiano

El éxito de la terapéutica antimicrobiana depende de varios factores, los cuales de manera didáctica se clasifican en tres: dependientes del paciente, del inóculo bacteriano que causa la infección y del antimicrobiano que se debe utilizar. Si está relacionado con la bacteria, se llama sensibilidad, donde se incluyen el volumen de microorganismos, su patogenicidad, su capacidad de adherencia, penetración y daño tisular. Si se relaciona con el paciente, se deben considerar las características de los mecanismos inmunes inespecíficos y específicos del enfermo, ya que en los pacientes en estado crítico siempre de alguna manera la inmunidad se encuentra comprometida. Por último, aquellos factores que se relacionan con el antibiótico, los cuales se agrupan en dos conceptos -la farmacocinética y la farmacodinamia- de la droga en cuestión, por lo que el aspecto dinámico con el cual actúa también es de suma importancia. Se mencionan a continuación algunos conceptos relacionados con la farmacodinamia y la farmacocinética de los antibióticos:

- Farmacocinética: analiza los parámetros de absorción, distribución, metabolismo y excreción del antibiótico. Evalúa la penetración del fármaco en el foco de infección y la concentración sérica alcanzada.
- Farmacodinamia: estudia la relación entre la concentración del antibiótico, la susceptibilidad del germen y su efecto en el organismo. Describe las características bioquímicas y fisiológicas del fármaco y su mecanismo de acción.
- Concentración mínima inhibitoria (CMI): concentración mínima del medicamento que evita la proliferación visible después de 18 a 24 h de inoculación.
- Concentración bactericida mínima (CBM): es el nivel más bajo de concentración de la droga al cual se logra el 99,9 % de declinación en el número de bacterias.
- Efecto posantibiótico: supresión persistente de la replicación bacteriana que sigue a la exposición a un antibiótico, limitada por el tiempo una vez que la concentración del fármaco disminuye por debajo de la concentración mínima inhibitoria (Véase fig. 136.8). El efecto posantibiótico es dependiente de cada antibiótico y germen. Los antibióticos dependientes de concentración tienen mayor efecto posantibiótico. Los antibióticos con mayor efecto posantibiótico son: aminoglucósidos, carbapenemes, equinocandinas, fluoroquinolonas, metronidazol, polienos, tigeciclina y tiazoles. Bajo el periodo de efecto posantibiótico, los microorganismos inhibidos pueden ser destruidos por los leucocitos. Una de las caracterís-

tics o propiedades que deben tener los antibióticos que se usan en el paciente crítico es el efecto posantibiótico.

La aplicación de los principios de la farmacocinética y la farmacodinamia a la administración de los antibióticos permite mejorar los resultados de su uso. La potencia in vitro de los antibióticos se mide mediante la concentración mínima inhibitoria, mientras que la potencia in vivo se refiere a su capacidad para alcanzar y mantener la concentración en el organismo, que es necesaria para erradicar los organismos infectantes. La meta a lograr casi siempre se alcanza aumentando la concentración del fármaco o la duración de la exposición, según el tipo de antibióticos que se trate (Véase fig. 136.9).

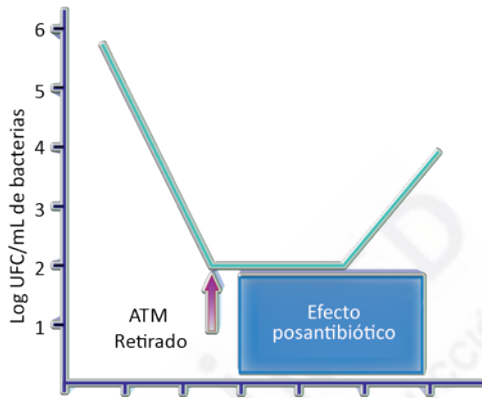


Fig. 136.8. Efecto posantibiótico.

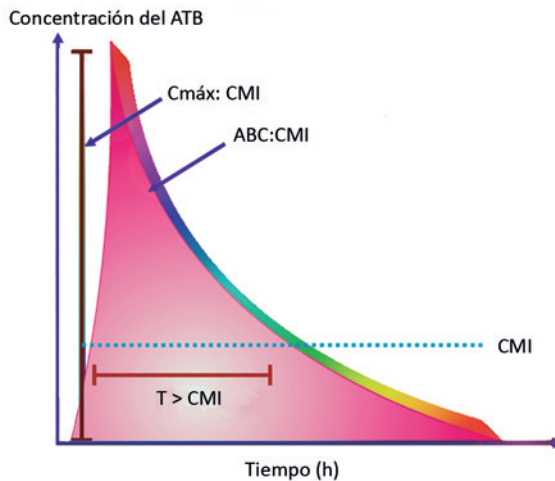


Fig. 136.9. Toda vez que se administra un antibiótico, alcanza una concentración que supera varias veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) ( $C_{máx}: CMI$ ), para luego disminuir paulatinamente (expresado en el área bajo la curva), siempre superior en concentración a la CMI ( $ABC: CMI$ ). Mantener la concentración del antibiótico por encima de la CMI de este es necesario para alcanzar la potencia in vivo, lo cual depende de la farmacocinética del antibiótico y del tiempo en que se logre ( $T > CMI$ ).

Atendiendo a las características farmacodinámicas de los antibióticos, estos se pueden dividir en tres categorías:

- Los que producen una acción bactericida poco relacionada con la concentración o tiempo dependiente. En este grupo, la actividad bactericida permanece constante ante una amplia banda de concentraciones plasmáticas siempre que estas sean superiores a la concentración mínima inhibitoria, por lo que la duración de la concentración del antibiótico sobre dicha concentración mínima inhibitoria en el lugar de la infección, es la mejor garantía para el éxito. La actividad está relacionada con el tiempo que el germen está expuesto al antibiótico (betalactámicos, clindamicina, macrólidos, linezolid). El mejor parámetro predictor de eficacia es el tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria del microorganismo ( $T > CMI$ ). Una estrategia para incrementar el tiempo de exposición de los carbapenémicos es mediante el uso en infusión continua. La Fig. 136.10 muestra cómo se logra aumentar el tiempo sobre la concentración mínima inhibitoria, cuando se utiliza el meropenem en infusión continua durante 3 h en lugar de una infusión rápida de 30 min.
- Los que poseen actividad bactericida dependiente de la concentración o dosis dependiente. Son antibióticos con efecto posantibiótico prolongado, y tienen una capacidad bactericida directamente proporcional a la concentración alcanzada en el suero, siendo máximo cuando esta es de 5 a 10 veces la concentración mínima inhibitoria, decrece conforme disminuyen los niveles plasmáticos, es decir, que ejercen su acción cuando su concentración plasmática alcanza y se mantienen concentraciones muy por encima de la concentración mínima inhibitoria para ese microorganismo. En este grupo se encuentran los aminoglucósidos, fluoroquinolonas, anfotericin B y metronidazol. Los parámetros a monitorear son ABC,  $C_{m\acute{a}x}/CMI$  (Véase fig. 136.11). El ejemplo clásico de este grupo se ilustra con los aminoglucósidos, los cuales al ser administrados en dosis elevadas y con intervalos prolongados (cada 24 h) logran incrementar el pico de concentración sérica, de lo cual depende su efecto bactericida. Se utiliza también el beneficio de un efecto posantibiótico (EPA) prolongado (Véase fig. 136.11).
- Antibióticos dependientes de concentración en relación con el tiempo. Estos antibióticos presentan actividad bactericida dependiente de tiempo, pero con persistencia de un efecto prolongado. Se incluyen las fluoroquinolonas, glucopéptidos, azitromicina, tetraciclinas, quinupristina, dalfopristina. Parámetros a monitorear: ABC/CMI.

Esta última forma de clasificación posee especial interés práctico, permite recordar cuáles son aquellos grupos de antibióticos en los que no se puede violar el intervalo de administración (tiempo-dependiente), y aquellos en los que es imprescindible mantener la dosis adecuada (concentración-dependiente).

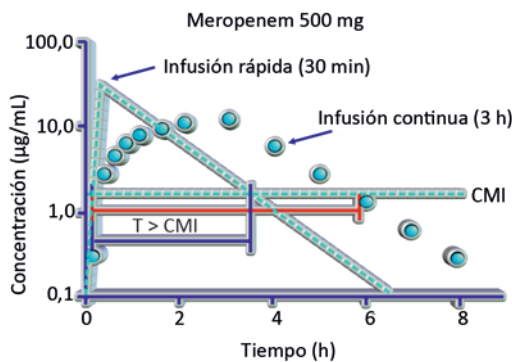
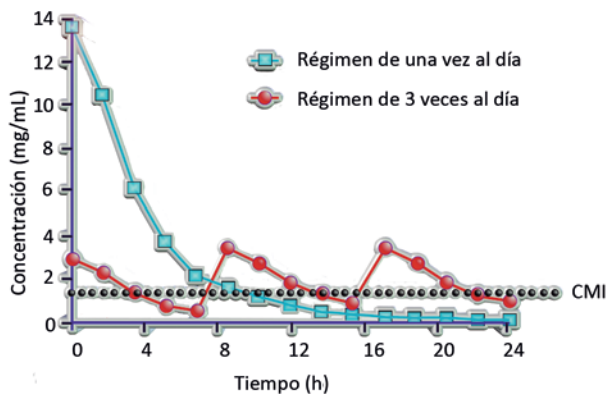


Fig. 136.10. Farmacocinética de la administración rápida y continua de 500 mg de meropenem.



**Fig. 136.11.** Farmacocinética de los aminoglucósidos, cuyas dosis son dependientes de sus concentraciones plasmáticas usadas en una dosis elevada diaria o la misma dosis tres veces al día.

La farmacocinética es por tanto la relación que se establece entre el antimicrobiano y el paciente e incluyen: los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación que, en su conjunto, determinan una curva concentración-tiempo. Los parámetros farmacocinéticos de mayor importancia son la concentración máxima, la vida media del antimicrobiano en el plasma y también el área bajo la curva que expresa la exposición acumulativa del patógeno frente al antimicrobiano.

Se debe tener en cuenta también que el *bending* de proteínas plasmáticas con el que viaja el antimicrobiano constituye un aspecto de suma importancia que en muchas ocasiones no se considera, esta unión a las proteínas puede influir en la concentración del medicamento utilizado, suele también ser determinante en la penetración de los tejidos y además en la actividad que el antimicrobiano tenga en su acción terapéutica.

Es importante recordar que, en el paciente crítico con frecuencia las proteínas plasmáticas están seriamente comprometidas debido a la hipermetabolismo, y es por esta razón que al escoger el antibiótico a utilizar habrá que considerar no solo su espectro, sino también el porcentaje de unión con las proteínas con el que viaja unido. La disminución en la perfusión gastrointestinal, subcutánea y muscular que se observa en pacientes sépticos puede reducir de manera significativa la absorción de fármacos, generando concentraciones plasmáticas insuficientes; por esta razón la vía intravenosa, preconizada por algunos autores, se considera la de elección con mayor frecuencia.

Los márgenes terapéuticos de algún tipo de antimicrobianos pueden ofrecer con frecuencia toxicidad, lo que depende del compromiso del órgano con el cual se encuentre relacionada su vía de eliminación (el aminoglucósido tan socorrido en algunos tipos de infecciones graves, los betalactámicos, la vancomicina y las quinolonas pueden ser algunos ejemplos ilustrativos a los que se alude cuando la función renal está comprometida). Aquellos con eliminación mixta como las cefalosporinas, no requieren habitualmente ajuste de la dosis, y es bueno recordar que el compromiso de la función hepática se cuantifica en raros casos, por lo que no es común considerarlos para adecuar el tratamiento.

La farmacodinamia también se describe como la compleja interrelación que se establece entre el perfil farmacocinético del antimicrobiano y la susceptibilidad in vitro de la bacteria. La curva concentración-tiempo del antibacteriano se determina en función de la concentración inhibitoria mínima de la bacteria, se trata aquí de establecer una relación entre la concentración del antimicrobiano, donde se logra inhibir el crecimiento bacteriano, y de la concentración

bactericida mínima que es la concentración de la cual se obtiene una lisis bacteriana eficaz. El mecanismo de acción de cada familia de antimicrobianos determina una cinética bactericida específica, y en términos generales para que un antibiótico tenga efectividad deberá superar la concentración inhibitoria mínima de la bacteria.

Los diversos mecanismos de acción de cada familia antimicrobiana determinan una actividad bactericida específica, algunos de ellos como los aminoglucósidos y las quinolonas tienen una actividad concentración-dependiente y “El pico obtenido y secundariamente del área bajo la curva, tiene relación directa con el éxito clínico, independientemente de que las concentraciones caigan posteriormente por debajo de la concentración inhibitoria mínima, por cuanto no se alcanza a producir recrecimiento bacteriano significativo, fenómeno conocido como efecto posantibiótico”.

Otros antimicrobianos que actúan sobre la pared celular como betalactámicos y vancomicina tienen un mecanismo de acción predominantemente tiempo-dependiente, o sea, la actividad bactericida es máxima con concentración inhibitoria máxima, cuatro veces superior a la concentración inhibitoria mínima, y no aumenta con concentraciones mayores, con lo que la máxima eficacia se asocia a la obtención de tiempos prolongados de concentración del antibacteriano cuatro veces sobre la concentración mínima inhibitoria.

Las consideraciones farmacodinámicas adquieren su mayor relevancia cuando se está tratando órganos sépticos con baja penetración. Esta penetración a la que se hace referencia, está dada por diferentes variables como: el transporte activo, la difusión, el *bending* de proteínas plasmáticas, y la liposolubilidad.

La posología entre dosis fraccionada y dosis unitaria, aunque aún podría ser discutida, algunos autores recomiendan que frente a bacterias muy susceptibles en inóculos bajos, la eficacia del tratamiento no depende de manera crucial del modo de administración; por lo que en infecciones por agentes resistentes en inóculos altos, la predeterminación de objetivos farmacodinámicos específicos para cada uno de los antibacterianos utilizados, puede ser fundamental en el éxito de la terapia.

En el paciente en estado crítico se dan estas condiciones referidas y, por esta razón, se deben considerar a la hora de prescribir antimicrobianos aspectos como la resistencia intrínseca y la adquirida de los agentes causantes de la infección, la presencia de inóculos altos como las infecciones intrabdominales y la neumonía, o el aumento de volumen de distribución del antimicrobiano con la obtención consiguiente de concentraciones plasmáticas más bajas.

Resumiendo lo expresado hasta aquí, aunque desde hace más de dos décadas se habló de tres modelos de acción antimicrobiana, establecidos en las experiencias de la medicina basada en la evidencia clínica y fundamentados en conocimientos molecularmente más íntimos de su mecanismo de acción, hoy día se trabaja en la práctica clínica solo con dos de ellos, los denominados concentración-dependiente y tiempo concentración-dependiente. Probablemente el concepto de mayor importancia sea aceptar que el punto clave de una terapia antimicrobiana es que la concentración tisular sea adecuadamente mayor que la concentración mínima inhibitoria, durante el tiempo necesario, y determinar el comportamiento cinético del fármaco para que pueda producir su máximo efecto terapéutico en cada paciente, de modo individual, con el objeto de transformarlo en un esquema de dosis, posología y modo de administración personalizada y de acuerdo con el modelo que se debe seguir.

## Futuro de nuevos antibióticos

Es probable que durante los últimos años no se han producido nuevos antibióticos que realmente hayan aportado importante contribución al desarrollo de esta área de la medicina. Sin

embargo, la revista *Nature* ha publicado un artículo que podría ser prometedor, al referirse a la teixobactina. Su forma de actuar se realiza mediante la unión con los lípidos que los microorganismos emplean para producir sus paredes celulares, de forma que esta unión con los lípidos provoca que no puedan seguir formándola, la debilitan y por último provoca la muerte del microorganismo. No es eficaz contra las bacterias gramnegativas, y si se considera eficaz contra las grampositivas. La razón es que las primeras poseen una membrana externa adicional a la pared celular, que le confiere una gran resistencia y por tanto no serían atacados por este antibiótico.

Para propiciar la aseveración de la eficacia de este antibiótico se ha tenido, hasta el momento, la consideración de su punto de corte que es de suma importancia para la interpretación de su actividad microbiológica; de aquí que el punto crítico de resistencia microbiológica (PCRM) se define como la concentración más baja de antibiótico que inhibe la población más sensible. Durante muchos años se ha seguido en todo el mundo la normativa del National Committee for Clinical Laboratory (NCCLS) norteamericano, actualmente Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), porque era la más completa y su seguimiento constituía requisito de calidad en las publicaciones sobre el tema de las mejores revistas científicas, es decir, no se admitía la publicación de ningún artículo de investigación si no se utilizaba esta normativa. Luego desde 1990, diferentes países europeos intentaron establecer sus propias normas, que suelen introducir pequeños matices diferenciales en relación con las de la National Committee for Clinical Laboratory.

Los aspectos de mayor importancia para establecer el punto crítico de resistencia microbiológica siempre se encuentra en el punto de mira de la industria farmacéutica, porque es la referencia para sus antibióticos, a partir del que estudian el futuro comercial, sobre todo, porque es la única forma de comparar un antimicrobiano con otros. Si no se fijara un punto de corte para cada antibiótico y especie, nunca se pudiera comparar el porcentaje de resistencias que se presenta frente a cada uno de lo que van surgiendo en las sucesivas investigaciones, que en este ámbito se llevan a cabo.

Como último ejemplo se cita el descubrimiento de nueva molécula llamada M-HA, que inhibe la enzima esencial para la replicación y la reparación del ADN de las bacterias, la ribonucleótidorreductasa (RNR) y, además, muestra una baja toxicidad en células eucariotas (como las humanas), lo que anuncia gran mejoría para los fármacos existentes inhibidores de la ribonucleótidorreductasa, que se utilizan principalmente contra el cáncer, o los virus que son demasiado tóxicos para ser utilizados como antibacterianos.

Los antibióticos son esenciales en todos los sistemas de salud. Los éxitos de la medicina moderna que hoy nos parecen tan habituales, como el aumento de la seguridad en los partos, el tratamiento de los bebés prematuros, las cirugías, el tratamiento de la neumonía, los trasplantes de órganos y la quimioterapia contra el cáncer, no serían posibles sin los antibióticos. La resistencia a los antibióticos es un problema de salud global. Anualmente mueren 500 000 pacientes por infecciones por bacterias multirresistentes en Europa y EE. UU.

Los agentes antimicrobianos constituyen uno de los grupos farmacoterapéuticos más prescritos en la práctica médica moderna, su contribución a la terapéutica antiinfecciosa continúa siendo vital, ya que utilizados de forma correcta permiten prevenir y aun curar la mayoría de las infecciones bacterianas, con significativo impacto sanitario, social y económico en cualquier país. Se necesita por tanto un criterio racional, coherente, integrado y amplio que posibilite la aplicación de adecuada estrategia microbiológica encaminada a contener la resistencia bacteriana a nivel mundial. Se necesitan al respecto, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, movilizar recursos humanos y financieros apropiados para controlar lo antes expuesto y lograr una vigilancia activa de los microorganismos y de los antimicrobianos, teniendo en cuenta la resistencia intrahospitalaria, sobre todo en el marco de los cuidados

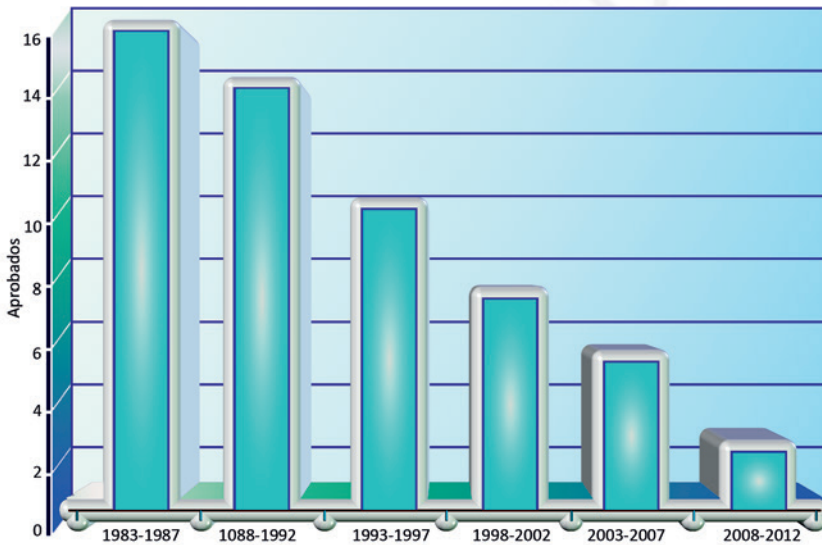
intensivos, creando de esta forma una utilización óptima de la promoción y del uso de estos agentes medicamentosos.

## Nuevos fármacos antimicrobianos

Para mejorar el pronóstico de las infecciones graves producidas por bacterias resistentes se deben cumplir los requisitos siguientes:

- Es necesario la optimización del uso de los antimicrobianos disponibles.
- Valorar la utilización de antiguos fármacos (colistina, fosfomicina, rifampicina, aminoglucósidos, etc.) en nuevas indicaciones terapéuticas.
- Evaluar la eficacia de nuevos modelos de administración (perfusión continua o extendida, nebulización, etc.) o de la combinación de diversos antibióticos.
- Desarrollar nuevas moléculas con nuevos mecanismos de acción.

El número de nuevos antibióticos no ha dejado de disminuir en los últimos 20 años (Véase fig. 136.12) y en la actualidad se dispone de pocas opciones para tratar bacterias multirresistentes, así mismo, el número de grandes multinacionales farmacéuticas que desarrollan nuevas drogas ha declinado.



Tomado de: *Clinical infection diseases*, 2013; 56(12): 1685-94.

**Fig. 135.12.** Nuevos agentes antibacterianos sistémicos aprobados por la FDA en un periodo de 5 años.

En relación con la obtención de nuevos fármacos antimicrobianos, la Sociedad Norteamericana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) ha propuesto una iniciativa mundial para disponer de antibióticos útiles frente a patógenos del grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter spp.*), debido al continuo aumento de su frecuencia, morbilidad y su mortalidad; esta iniciativa conocida como 10x20, tiene como objetivo la creación de investigaciones para obtener 10 nuevos fármacos antimicrobianos seguros y eficaces.

A pesar de todos los esfuerzos, muy pocos fármacos se han aprobado en los últimos cinco o seis años, por lo que se requiere reforzar las acciones de uso racional de las opciones terapéuticas con que se cuenta hoy día.



### **Cefalosporinas:**

- Antibióticos de amplio espectro muy utilizados en terapéutica.
- Eficacia probada en numerosas indicaciones.
- Perfil de seguridad muy favorable.
- Nuevos fármacos (quinta generación).

#### *Ceftarolina-fosamil:*

- Activa frente a *S. pneumoniae* multirresistente frente a *S. aureus* meticillin resistente (SARM) y frente a enterobacterias sensibles a ceftazidima.
- Aprobada por la Federación de Drogas y Alimentos (FDA) (2010) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (2012) para infecciones de piel y partes blandas (IPPBs) y neumonía adquirida en la comunidad.

*Ceftobiprole:* No aprobada por Agencia Europea de Medicamentos.

*Cefalosporinas con inhibidores de betalactamasas:* Ceftolozan/tazobactam.

#### *Ceftazidima/Avibactam:*

- Activa frente a *P. aeruginosa* multirresistente.
- Útiles para infecciones intrabdominales complicadas, infecciones urinarias complicadas y neumonía hospitalaria.

### **Carbapenémicos:**

- Espectro de actividad más amplio de todos los betalactámicos.
- Agentes bactericidas con estabilidad a la hidrólisis por muchas betalactamasas de espectro extendido.

#### *Panipenem:*

- Similar espectro de actividad que ertapenem.
- Parenteral (dos dosis) utilizado en Asia para tratamiento de infecciones urinarias, respiratorias, ginecológicas y quirúrgicas.

#### *Tebipenem/pivoxil:*

- Espectro similar a ertapenem.
- Primer carbapenémico por vía oral para infecciones respiratorias.

#### *Biapenem:*

- Espectro de actividad algo superior a imipenem en enterobacterias y similar frente a *P. aeruginosa*.
- Aprobado en Japón en 2002.
- Parenteral (dos dosis) utilizado para infecciones respiratorias y urinarias.

#### *Tomopenem:*

- Espectro similar a imipenem frente a grampositivos y a meropenem frente a gramnegativos. Activo frente a *S. aureus* meticillin resistente (CMI 4 mg/L).
- Parenteral para infecciones de piel y partes blandas y neumonía adquirida en el hospital.

#### *Razupenem:*

- Activo frente a grampositivos multirresistentes y frente a gramnegativos (excepto productores de AmpC o carbapenemasas).
- Parenteral para infecciones de piel y partes blandas.

### **Aminoglucósidos:**

Actualmente existen nueve moléculas aprobadas por la Federación de Drogas y Alimentos y la Agencia Europea de Medicamentos para su uso clínico:

*Plazomicin:*

- Sinergia con daptomicina y ceftobiprole frente a *S. aureus* multirresistente.
- Sinergia con imipenem, doripenem, piperacilina-tazobactam y cefepime frente a *P. aeruginosa*.

**Quinolonas:**

*Nemonoxacina:*

- Superior a levofloxacino para grampositivos causantes de neumonía comunitaria.
- Activa ante *S. aureus* meticillin resistente, ciprorresistente (cipro-R) y ante enterococos vancomorresistente (vanco-R).

*Delafloxacina:*

- Activa frente a *S. aureus* meticillin resistente, cipro-R y frente a *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* resistentes a las quinolonas.

*Oxazolidinonas:*

- Solo actividad frente a grampositivos.
- Mecanismo de acción nuevo.

*Tedizolid fosfato:*

- Prodroga inactiva que se transforma en torezolid.
- Activo frente a grampositivos resistentes a linezolid o a vancomicina y no sensibles a daptomicina.
- Gran biodisponibilidad, penetración y distribución tisular.
- Dosis única diaria y ausencia de efectos adversos hematológicos.

*Radezolid:*

- Activo frente a patógenos respiratorios, incluye *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.
- Más activo frente a *S. aureus* que linezolid.

**Glucopéptidos:**

- Lipoglicopéptidos derivados de la vancomicina con una vida media más prolongada.
- Solo activos frente a grampositivos.

*Oritavancina:*

- Activo frente a *S. aureus* meticillin resistente, enterococos vanco-R y *S. aureus* no sensibles a daptomicina.
- Dosis única diaria o pocas dosis (2-3 por tratamiento).

*Telavancina* (aprobado por la Federación de Drogas y Alimentos y la Agencia Europea de Medicamentos):

- Dosis única diaria para neumonía nosocomial por *S. aureus* meticillin resistente en ausencia de alternativas.

*Dalvabancina:*

- Vida media muy prolongada (7 días).
- Infecciones de piel y partes blandas complicadas.

**Nueva tetraciclina:**

*Eravaciclina:*

- Tetraciclina de amplio espectro.
- Muestra estabilidad frente a los mecanismos comunes de resistencia (bombas de eflujo y protección ribosómica).
- Actividad in vitro frente a:

- Estafilococo dorado meticillin resistente.
  - Enterococo vancomicin resistente.
  - Bacteria gramnegativa productores de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC).
- No es activa frente a especies de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*.

## Antivirales en la terapéutica de los cuidados intensivos

Los virus son parásitos intracelulares obligados que utilizan varias vías bioquímicas y metabólicas de las células-huésped infectadas para su replicación. Se subdividen en dos grandes grupos, en función del contenido de ADN o ARN en sus ácidos nucleicos. Los que contienen ARN son los denominados retrovirus.

La mayoría de las infecciones producidas por virus resuelven de forma espontánea sin necesidad de aplicar terapéutica específica en personas inmunocompetentes, sin embargo, existen medicamentos antivirales disponibles que son empleados para el tratamiento de algunas infecciones de este tipo, fundamentalmente en pacientes inmunocomprometidos, producidas por virus herpes simple, varicela zóster, citomegalovirus, hepatitis B y C, sincicial respiratorio, influenza y fundamentalmente el virus de inmunodeficiencia adquirida.

Los antivirales son aquellos compuestos capaces de inhibir una o varias etapas del ciclo de multiplicación viral dentro de la célula huésped. En la práctica se procura, para una quimioterapia selectiva, que una droga inhiba la replicación viral a concentraciones no tóxicas para el huésped. Sin embargo, el desarrollo de este tipo de drogas se encuentra obstaculizado por la dificultad que presenta el virus, al utilizar la maquinaria intracelular para su replicación. La clave para una quimioterapia exitosa, sería entonces: la inhibición de la replicación viral sin afectar el funcionamiento de la célula huésped, y de esta forma minimizar la aparición de efectos adversos.

### Clasificación de los fármacos antivirales

Los medicamentos antivirales pueden ser clasificados de acuerdo con el mecanismo de acción, que es básicamente la etapa de replicación viral inhibida por el fármaco.

De acuerdo con esta clasificación los antivirales se agrupan en:

- Impiden la adsorción (ej., interferón).
- Inhiben la penetración (ej., interferón y amantadina).
- Inhibir el desnudamiento (ej., amantadina).
- Inhibición de la transcripción del genoma viral:
  - Inhiben la ADN polimerasa viral (ej., aciclovir, fanciclovir, ganciclovir, valaciclovir, idoxuridina, trifluridina, vidarabina, foscarnet).
  - Inhiben la ARN polimerasa viral (ej., ribavirina).
  - Inhiben transcriptasa reversa (ej., algunos antiretrovirales como: zalcitabina, didanosina, zidovudina, estavudina).

### Aciclovir

Primer nucleótido purínico sintético.

**Espectro.** Actividad *in vitro* e *in vivo* inhibitoria de los virus herpes humanos incluye el virus herpes simple tipo 1 (HSV-1) y 2 (HSV-2), virus zóster de la varicela (VZV), virus de Epstein-Barr (EBV) y citomegalovirus (CMV). En cultivos celulares muestra mayor actividad frente al virus herpes simple tipo 1, seguidos del virus herpes simple tipo 2, virus zóster de la varicela, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus.

**Farmacocinética.** No es muy soluble, puede administrarse por v.o., aunque de forma significativa se alcanzan mayores concentraciones por vía i.v. (de 10 a 20 veces). Posee un amplio volumen de distribución y alcanza muy buenas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo; se

excreta por filtración glomerular y secreción tubular renal; potencia la acción de la meperidina y el metotrexate.

*Indicaciones.* Infecciones por herpes virus:

- Herpes virus genital (infección primaria): habitualmente el tratamiento oral es suficiente en la mayoría de los casos, la forma parenteral puede usarse en infecciones graves o complicadas.
- Herpes virus genital recurrente: definido por más de seis ataques por año, puede ser suprimido por aciclovir en tratamiento prolongado. La droga no es efectiva para tratar recurrencias individuales.
- Herpes virus oro-labial: debe ser reservado para pacientes inmunocomprometidos o individuos inmunocompetentes con infecciones primarias graves.
- Encefalitis por herpes virus: tratamiento de elección debido a la eficacia demostrada y considerable reducción de la morbimortalidad de esta enfermedad con su aplicación.
- Herpes zóster: es efectivo en el tratamiento de esta entidad en pacientes inmunocompetentes.
- Infecciones neonatales por herpes simple.

*Otras indicaciones.* Se plantea que también puede reducir la intensidad de la enfermedad por citomegalovirus en pacientes trasplantados (receptores de órganos sólidos).

Prevención de las recurrencias y profilaxis de las infecciones en los pacientes inmunocomprometidos.

*Generalidades.* La vía de administración dependerá de la gravedad del cuadro clínico. El aciclovir parenteral se debe administrar por vía i.v. exclusiva.

El inicio del tratamiento en las primeras 48 h es fundamental para su efectividad. Se debe asegurar adecuada hidratación para evitar la precipitación del fármaco en los túbulos renales y disminuir su potencial nefrotoxicidad.

La varicela grave, diseminada, hemorrágica y la neumonía varicelosa deben ser tratadas siempre con aciclovir por vía i.v.

En los ancianos con episodios graves, su indicación temprana (dentro de las 72 h iniciales) acelera la resolución del *rash* y reduce el dolor agudo. Su uso fuera de este contexto resulta inefectivo. Es poco activo contra el citomegalovirus establecido.

*Contraindicaciones:*

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al aciclovir.
- Embarazo.
- Lactancia.

*Interacciones medicamentosas.* La administración simultánea con probenecid aumenta su vida media. Los medicamentos que alteran la función renal podrían modificar la farmacocinética del aciclovir.

*Efectos secundarios y reacciones adversas.* Se observan con más frecuencia en la utilización de dosis elevadas o esquemas prolongados.

Puede causar deterioro de la función renal debido a su precipitación en los túbulos renales en pacientes con enfermedad renal preexistente, especialmente en el anciano. La toxicidad renal aumenta en caso de infusión rápida, concentraciones plasmáticas elevadas, deshidratación, enfermedad renal previa y tratamiento simultáneo con otros fármacos.

Su administración intravenosa puede provocar flebitis en el sitio de la inyección.

Pueden observarse efectos neurológicos (cuadro encefalopático, vértigos, confusión, letargo, delirio y coma), y ocurren por lo general cuando las dosis intravenosas no se reducen en pacientes con daño renal. Además, pueden elevarse las cifras de bilirrubina, enzimas hepáticas, y azoados plasmáticos; también puede aparecer diaforesis, hipotensión, artralgias y calambres musculares.

*Precauciones.* Asegurar correcta hidratación del paciente y reducir la dosis en aquellos que tengan alteración de la función renal, por su potencial nefrotóxico.

## Ganciclovir

*Nucleósido análogo de la 2'-deoxiguanosina.* Guarda relación estructural con el aciclovir y es más tóxico que este.

*Espectro.* Antiviral selectivo contra Herpesvirus. Más activo in vitro contra citomegalovirus que el aciclovir (100 veces) y con alguna actividad contra otros virus de ADN, como los adenovirus.

*Farmacocinética.* No se absorbe bien por vía oral. Elevada disponibilidad. Posee un amplio volumen de distribución y alcanza buenas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo, pulmón e hígado. Se excreta por filtración glomerular. Es sinérgico con el foscarnet frente al citomegalovirus. La administración simultánea con probenecid reduce su excreción real y prolonga su vida media.

*Indicaciones:*

- Infecciones/enfermedad por citomegalovirus sobre todo en pacientes inmunodeficientes (sida, trasplante de órganos, quimioterapia anticancerosa).
- Las infecciones antes mencionadas incluyen: retinitis, colitis, esofagitis, gastroenteritis y neumonías.
- Terapia preventiva contra citomegalovirus en pacientes inmunosuprimidos, neutropénicos, sida y otros grupos de riesgo.

*Contraindicaciones:*

- Pacientes con hipersensibilidad conocidas al aciclovir.
- Embarazo.
- Lactancia.

*Interacciones medicamentosas.* Su administración junto con la zidovudina puede provocar neutropenia. Efectos tóxicos aditivos con: dapsona, pentamidina, fluorcitoquina, vincristina, trimetoprí, sulfamidas.

Su administración junto con imipenem-cilastatina puede desencadenar convulsiones generalizadas.

*Efectos secundarios y reacciones adversas.* Se observan con más frecuencia en la utilización de dosis elevadas o esquemas prolongados.

Las manifestaciones más frecuentes están relacionadas con depresión de la médula ósea: neutropenia, trombocitopenia y anemia. También puede ocasionar fiebre, rash cutáneo, eosinofilia y disnea.

Menos frecuentes: escalofríos, edemas, malestar, arritmias, hipertensión, hipotensión, sueños delirantes, ataxia, confusión, convulsiones, coma, mareos, parestesias, nerviosismo, temblores, náuseas, vómitos, anorexia, diarreas, cólicos, hematuria, aumento de azoados, flebitis, inflamación, alteraciones en la función hepática, hipoglucemia, alteraciones digestivas con atrofia y necrosis de la mucosa gastrointestinal, nefropatía obstructiva e inhibición de la espermatogénesis.

Potencialmente teratogénico y carcinogénico.

## Valganciclovir

*L-valil-éster del ganciclovir.* Profármaco de ganciclovir que administrado por vía oral se transforma rápidamente en ganciclovir por la acción de esterasas intestinales y hepáticas, con una biodisponibilidad del 60 %, diez veces mayor que la de ganciclovir oral.

Inhibe de forma selectiva la replicación del citomegalovirus al inhibir la ADN-polimerasa del virus. La ADN-polimerasa de la célula huésped es mucho menos sensible a la inhibición

por ganciclovir. Es el primer tratamiento sistémico oral disponible para el tratamiento, tanto de inducción como de mantenimiento, de la retinitis por citomegalovirus.

Se elimina principalmente por excreción renal en forma de ganciclovir mediante filtración glomerular y secreción tubular activa.

*Indicaciones:*

- Profilaxis de infección por citomegalovirus en trasplante de órganos sólidos: es similar en seguridad y eficacia que ganciclovir intravenoso y valaciclovir oral en el escenario de la profilaxis de la infección por citomegalovirus en el paciente receptor de trasplante de órgano sólido, y además es semejante a ganciclovir intravenoso en el tratamiento de esta infección en esta misma población.
- Tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con sida.

*Reacciones adversas.* Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, mielosupresión y anemia aplásica. No debe iniciarse este tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es menor que 500 células/ $\mu$ L, el recuento de plaquetas es menor que 25 000 células/ $\mu$ L o el nivel de hemoglobina es menor que 8 g/dL.

*Contraindicaciones.* En pacientes alérgicos al valganciclovir, el ganciclovir o cualquier otro componente del producto. Dada la semejanza de la estructura química de valganciclovir, aciclovir y valaciclovir, puede producirse una reacción cruzada de hipersensibilidad entre estos fármacos.

*Precauciones y advertencias.* Ajustar la posología según el aclaramiento de creatinina en pacientes con disfunción renal.

## Penciclovir

Análogo de la guanosina, metabolito activo de famciclovir.

*Espectro.* Antiviral que tiene actividad in vivo e in vitro frente a los virus del herpes simple (tipos 1 y 2) y el virus zóster de la varicela. Actúa sobre las células infectadas por el virus.

El penciclovir se encuentra de forma estructural relacionado con el ganciclovir, aunque desde el punto de vista farmacológico y microbiológico está más relacionado con el aciclovir.

*Reacciones adversas.* Las principales incluyen quemazón transitoria, escozor y entumecimiento en la zona de aplicación, dolor de cabeza, rash cutáneo y disgeusia.

*Precauciones y advertencias:*

- Solo debe ser utilizado sobre el herpes labial y peribucal, no se recomienda su aplicación en mucosas y ojos. No administrar a menores de 16 años.
- Se recomienda administrar con precaución a pacientes con inmunocompromiso grave por sida o trasplante de médula ósea.

*Contraindicaciones.* Hipersensibilidad conocida a esta droga o alguno de los excipientes que lo acompaña. Alergia a famciclovir.

## Famciclovir

Prodroga del penciclovir que posee actividad frente a virus herpes simple, virus zóster de la varicela y virus de Epstein-Barr. Luego de su administración por vía oral se convierte en droga activa y no es detectable en plasma y orina. El penciclovir y sus metabolitos son excretados principalmente por vía renal. En células infectadas por el virus, penciclovir se fosforila en forma rápida y eficaz en el compuesto activo penciclovir-trifosfato; el primer paso de este proceso requiere la presencia de la timidinacinasasa inducida por el virus. El penciclovir fosforilado persiste en las células durante más de 12 h inhibiendo la replicación del ADN viral, forma absorbible por vía oral del penciclovir.

*Indicaciones.* Herpes zóster, herpes genital agudo (primer episodio y recurrencias). Tratamiento supresor del herpes genital recurrente.

*Reacciones adversas.* Las principales incluyen: cefaleas, náuseas, vómitos, confusión (principalmente en pacientes ancianos), alucinaciones, mareos y erupción cutánea.

*Precauciones y advertencias:*

- Se recomienda no administrar en niños.
- La dosis debe ser ajustada en pacientes con disfunción renal.

*Contraindicaciones.* Hipersensibilidad a esta droga u otros antivirales del mismo grupo (penciclovir).

## Valaciclovir

Éster L-valina de aciclovir. Este fármaco es una prodroga y no presenta ninguna actividad antiviral hasta que se hidroliza en la pared intestinal o en el hígado a aciclovir. La ventaja de su estructura química frente al aciclovir es que posee una absorción en el tracto gastrointestinal aumentada y por ende su biodisponibilidad por esta vía es mejor (tres veces superior).

*Espectro, mecanismos de acción y efectos adversos.* Similares al aciclovir. Funciona tanto en pacientes con un sistema inmunitario eficiente como en pacientes inmunodeprimidos (principalmente en aquellos infestados por el virus de inmunodeficiencia adquirida).

*Indicaciones:*

- Tratamiento de las infecciones por herpes simple en piel y membranas mucosas, incluye herpes genital inicial y recurrente.
- Acelera la resolución del dolor: reduce la duración y la proporción de pacientes con dolor asociado al virus zóster de la varicela, lo que incluye las neuralgias aguda y posherpética.
- Profilaxis de la infección por citomegalovirus y enfermedad posterior al trasplante de órganos: La profilaxis para citomegalovirus reduce el rechazo al injerto (pacientes con trasplante), infecciones oportunistas y otras infecciones por virus herpes simple y virus zóster de la varicela.

*Contraindicaciones.* Hipersensibilidad a valaciclovir, aciclovir o alguno de los componentes de la fórmula.

*Precauciones generales.* Se deberá tener cuidado de asegurar el adecuado aporte de líquidos a pacientes que están en riesgo de deshidratación, particularmente los ancianos.

La dosis debe ser ajustada en pacientes con disfunción renal. Los pacientes con antecedentes de daño renal tienen un riesgo mayor de desarrollar efectos neurológicos.

## Cidofovir

Análogo de nucleótidos de fosfonato acíclicos.

*Espectro.* Presenta actividad in vitro e in vivo frente al citomegalovirus, penetra en las células por endocitosis y es fosforilado a monofosfato y luego a difosfato de cidofovir. Este metabolito activo suprime la replicación del citomegalovirus mediante inhibición selectiva de las polimerasas encargadas de la síntesis del ADN viral. De utilidad en cepas de Herpes virus resistentes por deficiencia de timidinacinas.

*Generalidades.* Activo frente a la mayoría de virus ADN herpes virus, incluye citomegalovirus resistentes a ganciclovir y a foscarnet. Al contrario de lo que ocurre con ganciclovir o aciclovir, que requieren activación intracelular mediada por enzimas codificados por el propio virus, el cidofovir es transformado en cidofovir difosfato (su metabolito activo) mediante enzimas de la célula hospedadora, reduciendo la replicación viral por inhibición competitiva de ADN polimerasa de citomegalovirus.

*Indicaciones:*

- Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus resistente a ganciclovir y foscarnet en pacientes con sida sin alteración renal.

- Tratamiento de infecciones causadas por virus papiloma humano (VPH), incluye algunos casos de VAG.
- Infecciones diseminadas graves por adenovirus en pacientes inmunodeprimidos.

Existen datos de su utilización de forma tópica e intralesional en: papilomatosis laríngea, condilomas acuminados, verrugas vulgares sin respuesta a los tratamientos convencionales, sarcoma de Kaposi, *moluscum* contagioso e infecciones cutáneas por virus herpes resistentes a los tratamientos habituales.

*Contraindicaciones:*

- Hipersensibilidad.
- Disfunción renal con aclaramiento de creatinina menor o igual que 55 mL/min o proteinuria mayor o igual que 2 g/24 h.
- Imposibilidad de administrar probenecid u otros derivados de sulfonamida.
- Inyección intraocular directa.

*Precauciones:*

- Vigilar función renal. Suspender medicamentos concomitantes nefrotóxicos al menos 7 días antes de iniciar tratamiento; suspender e hidratar por vía i.v. si la creatinina sérica es mayor o igual que 0,5 mg/dL o proteinuria persistente mayor o igual que 2 g/24 h.
- Realizar revisiones oftalmológicas regulares por incidencia de uveítis/iritis y de hipotonía ocular (mayor riesgo con diabetes mellitus).

*Efectos adversos.* Su principal efecto adverso es la nefrotoxicidad (dosis-dependiente), acidosis metabólica, neutropenia, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, alopecia, proteinuria, aumento de creatinina sérica, disfunción renal, fiebre, astenia, escalofríos, iritis, uveítis, hipotonía ocular, disnea, pancreatitis, audición alterada, síndrome adquirido de Fanconi. Potencialmente carcinógeno.

## Foscarnet

Análogo fosfato inorgánico simple que inhibe la ADN polimerasa sin fosforilación previa y la transcriptasa reversa de un grupo de virus ADN que incluyen: los virus herpes, citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia adquirida, virus de la influenza A y virus de hepatitis B.

*Indicaciones:*

- Infecciones por citomegalovirus. Es tan efectivo como el ganciclovir para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en enfermos con sida. Se reserva para pacientes con intolerancia a esta última droga. No se ha demostrado la eficacia y la seguridad del foscarnet en el tratamiento de otras infecciones por citomegalovirus (neumonitis, gastroenteritis), ni en las formas congénitas o neonatales del citomegalovirus en pacientes inmunocompetentes.
- Infecciones por herpes virus y virus zóster de la varicela. Enfermos inmunodeprimidos, especialmente con sida o tratamiento supresivo con aciclovir durante tiempo prolongado, pueden desarrollar infecciones por herpes virus resistentes al aciclovir. Es una opción efectiva para estos casos, aunque puede desarrollarse también resistencia con el tiempo.

*Farmacocinética.* Se adsorbe menos del 10 % en el tubo digestivo, por lo que se utiliza por vía i.v. Entre el 10 y el 30 % del fármaco es metabolizado y se deposita y acumula en el tejido óseo. Buena penetración en el sistema nervioso central y los macrófagos. Se excreta por filtración glomerular y secreción tubular renal.

Su asociación con ganciclovir es sinérgica o aditiva frente al citomegalovirus, además, sinérgico con ribavirina, interferón alfa y zidovudina frente al virus de inmunodeficiencia adquirida. Inhibe la replicación celular del VIH dentro de los macrófagos.

*Contraindicaciones:*

- Hipersensibilidad al foscarnet.



- No se recomienda su empleo en embarazadas o madres que lacten.
- No administrar en enfermos tratados con pentamidina.

*Efectos secundarios y reacciones adversas:*

- Afección de la función renal. La nefrotoxicidad puede disminuir con adecuada hidratación. Se puede establecer disfunción renal aguda.
- Trastornos electrolíticos: hipocalcemia, hipomagnesemia, hipocaliemia, hipofosfatemia, formación de quelatos con iones metálicos (Ca, Mg, Fe, Zn), acidosis metabólica.
- Sistema nervioso central: ansiedad, nerviosismo, alucinaciones, reacción agresiva, psicosis, convulsiones, neuropatía periférica.
- Cardiovasculares: hipertensión, hipotensión, alteraciones del electrocardiograma.
- Otros: fiebre, astenia, fatiga, náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, edemas en miembros inferiores, leucopenia, anemia, plaquetopenia, úlceras genitales y anomalías en la función hepática.

*Precauciones y advertencias:*

- Debe administrarse únicamente por vía i.v. La toxicidad se reduce con la hidratación adecuada; debe restringirse el uso a unidades especializadas con experiencia en su empleo.
- Es incompatible con la dextrosa al 30 %, anfotericín B, aciclovir sódico, ganciclovir, cotrimoxazol, vancomicina y soluciones que contengan calcio.
- Puede producir un efecto tóxico aditivo con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos (anfotericín B, pentamidina, aminoglucósidos).

## Vidarabina

Arabinósido de adenina o ara-A. Reconocida históricamente como el primer fármaco autorizado para uso por vía sistémica en el tratamiento de las infecciones virales. Nucleósido de purina extraído de los caldos de fermentación de *Streptomyces antibioticus*.

*Espectro.* Herpes virus humanos, incluye virus herpes simple 1 y 2, virus de Epstein-Barr y virus zóster de la varicela.

*Indicaciones.* Queratoconjuntivitis aguda y queratitis epitelial recurrente causada por virus herpes simple tipos 1 y 2. Queratitis superficial debida a virus herpes simple que no responde a la idoxuridina o en los pacientes afectados por efectos tóxicos de la idoxuridina.

*Farmacocinética.* Relativamente insoluble en agua, su administración intravenosa se debe asociar con abundantes volúmenes de líquido en infusión lenta, se distribuye ampliamente en todo el organismo y alcanza en el líquido cefalorraquídeo una concentración del 30 al 50 % de la concentración plasmática. Se elimina por el riñón como metabolito desaminado.

*Efectos adversos:*

- Toxicidad del sistema nervioso central, SIADH, trastornos gastrointestinales, prurito, exantema, leucopenia, trombocitopenia, queratitis, tromboflebitis y elevación de enzimas hepáticas.
- Estos efectos se incrementan en presencia de concentraciones y dosis elevadas; en la disfunción renal y hepática, y además con el empleo concomitante de otras drogas como interferón y alopurinol.

*Precauciones y advertencias:*

- La vidarabina puede producir visión borrosa. No debe excederse el tiempo de administración recomendado debido a los riesgos que todo agente mutagénico puede acarrear, incluso daño genético heredable.
- Se recomienda no usar en mujeres embarazadas a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto.
- La lactancia deberá suspenderse.

## Ribavirina

Análogo de guanosina o de su precursor la inosina y también del mismo modo que el aciclovir, es una prodroga.

*Espectro antiviral.* Agente antiviral de amplio espectro. Es viroestática. Inhibe virus ADN: adenovirus, herpes virus, poxvirus y también virus ARN: virus respiratorios como el A y B de la influenza, sincitial, parainfluenza.

Además, son sensibles los virus del sarampión, hepatitis A y B, virus Arena y Bunya, VIH, el Junín (productor de fiebre hemorrágica argentina), virus Machupo (de la fiebre hemorrágica boliviana). No es activo contra picornavirus.

Su potencia varía con los distintos tipos celulares, probablemente por las diferencias en la capacidad de concentración de la droga. Para actuar contra linfocitos T infectados con VIH-1 se necesitan concentraciones muy elevadas.

*Farmacocinética.* Esta droga puede penetrar en los glóbulos rojos donde se concentra 60-70 veces más que en el plasma; este lugar se comporta como reservorio de la droga y luego pasa al plasma. No posee acciones sobre el ADN o ARN de las células del huésped.

Se absorbe por vía gastrointestinal (45 % de biodisponibilidad). También puede utilizarse por vía intravenosa e inhalatoria, en aerosol con mascarilla de oxígeno. En aerosol pasa poco a la circulación, sin embargo, a nivel respiratorio se consigue una concentración 100 veces mayor que por vía oral.

Por vía oral o intravenosa puede provocar anemia transitoria, probablemente hemolítica, con disminución de hemoglobina, hematócrito, incremento de reticulocitos y de bilirrubina.

Dosis altas pueden afectar la serie eritroide medular, no se puede administrar durante el embarazo, es potencialmente embriotóxica y carcinógena. Los tratamientos prolongados por vía oral se asocian con trastornos gastrointestinales.

### *Uso clínico:*

- Aerosol por vía inhalatoria. Tratamiento hospitalario de la infección grave por virus respiratorio sincitial (VRS) en pacientes con alto riesgo (niños y lactantes con afección respiratoria o cardiopatía subyacente y prematuros). Cuando se considere su aplicación, debe administrarse en los primeros tres días de evolución.
- Oral. Tratamiento de hepatitis C crónica como parte de un régimen combinado con interferón o peginterferón alfa-2a/2b, en niños (a partir de los 3 años de edad) no tratados previamente, sin descompensación hepática y positivos para ARN-VHC sérico.
- Intravenoso. Fiebres hemorrágicas virales: Tratamiento de los casos confirmados con fiebre de Lassa. Su efectividad es mayor cuanto más precoz sea el tratamiento, también tiene algún efecto sobre el virus de la fiebre de Crimea-Congo, y debe considerarse su uso en pacientes en los que haya sido confirmada dicha infección. No está indicada en el tratamiento de las infecciones por Filovirus (Marburg y Ébola). Cuando se sospeche infección por fiebre hemorrágica viral no-Filovirus, se debe comenzar el tratamiento con ribavirina hasta que se confirme el diagnóstico.

Infección por virus respiratorio sincitial grave y/o refractaria. Suele administrarse de forma combinada con palivizumab.

También se ha empleado en infecciones graves por adenovirus, parainfluenza y SARS, entre otros.

### *Contraindicaciones:*

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Enfermedad cardíaca grave preexistente, como cardiopatía inestable o no controlada en los seis meses anteriores.

- Pacientes con situaciones clínicas graves.
- Pacientes con insuficiencia renal crónica, pacientes con aclaramiento de creatinina menor que 50 mL/min y/o en hemodiálisis.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hemoglobinopatías (p. ej., talasemia, anemia de células falciformes).
- Existencia o antecedentes de un proceso psiquiátrico severo, en especial, depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.

## Oseltamivir

*Espectro antiviral.* Activo frente al virus de la gripe tipo A y tipo B.

Profármaco, su metabolito activo carboxilato de oseltamivir inhibe las neuraminidasas virales, bloqueando la diseminación del virus. Buena absorción oral, metabolización hepática no mediada por CYP450. Eliminación urinaria mayor que el 90 %.

*Precauciones:*

- Insuficiencia hepática, disfunción renal (ajustar dosis). Hemodiálisis. En insuficiencia renal. Seguridad y eficacia no demostrada como tratamiento en menores de dos semanas y como profilaxis en menores de un año, su uso en este grupo exige farmacovigilancia estricta.
- No administrar con ibuprofeno.

*Contraindicaciones:*

- Embarazo: potencialmente riesgoso, evaluar riesgo/beneficio.
- Lactancia: probablemente seguro en dosis habituales.

*Efectos adversos.* Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea, mareos, tos, insomnio, vértigos, anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, confusión mental, convulsiones, arritmias cardíacas, descontrol metabólico en diabetes mellitus, elevación de enzimas hepáticas.

*Interacciones.* No administrar con ibuprofeno.

## Inmunomoduladores

Sustancia que actúa regulando el sistema inmune, mediante el aumento o la disminución de la capacidad de producir anticuerpos.

## Interferones

*Acción terapéutica.* Modificador de la respuesta biológica. En general tienen actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora.

Los interferones son citoquinas (glucoproteínas) producidas por células animales y humanas, infectadas con virus o estimuladas por sustancias naturales o sintéticas. Se han clonado mediante tecnología de ADN recombinante.

Existen varios subtipos: alfa (leucocitos), beta (fibroblastos), omega y gamma (antígenos o mitógenos).

Los interferones producen su efecto antiviral y se unen a receptores de superficie específicos e inhibiendo la penetración a la pérdida de la cubierta viral, la síntesis o la metilación del ARN mensajero, la traducción de las proteínas o el montaje y liberación viral.

El interferón no actúa directamente inhibiendo la multiplicación del virus, induce la formación de una segunda proteína llamada proteína antivírica, que es el verdadero inhibidor. El interferón induce la síntesis de proteína antivírica no solo en la célula en que es sintetizado, también en las células circundantes a las cuales se difunde. Su campo de actividad en la defensa del hospedador se amplía mucho.

La proteína antivírica parece inhibir la multiplicación del virus, bloqueando la traducción del ARN mensajero del virus a proteínas víricas, lo cual podría explicar su capacidad para proteger contra virus ARN y contra virus ADN.

*Farmacocinética.* Aplicación por vía intramuscular o subcutánea (interferón alfa). Su actividad persiste durante cuatro días. Se eliminan por captación celular y catabolismo en riñón e hígado.

*Aplicaciones terapéuticas.* Condiloma acuminado, hepatitis crónica B y C, sarcoma de Kaposi y esclerosis múltiple.

*Efectos adversos.* Síndrome gripal, trombocitopenia, granulocitopenia, neurotoxicidad cardiotoxicidad, disfunción tiroidea, formación de anticuerpos neutralizantes, inhibición del citocromo P450.

## Consideraciones económicas de los antimicrobianos

La elevada prescripción de antibióticos en las unidades de cuidados intensivos, así como las graves consecuencias de su mala utilización, traen aparejado con frecuencia no solo el compromiso de la vida de los pacientes, también el aumento de los costos al aumentar la estada hospitalaria. Por lo referido se infiere que es sumamente necesario el análisis juicioso de la repercusión económica en un hospital complejo; es importante tener presente que para mejorar la calidad de su utilización y lograr buen manejo y control de infecciones en el paciente en estado crítico, se deben también considerar los aspectos económicos.

Los programas de control de uso de antibióticos deberán incluir intervenciones basadas en recomendaciones no impositivas a los prescriptores. Cada día se observan en la literatura médica mayor cantidad de trabajos que mencionan dicha preocupación y esta institución de tercer nivel hospitalario, desde hace un tiempo viene preocupándose por estos aspectos que ha considerado de vital importancia.

Un estudio realizado en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras que incluye el consumo de medicamentos durante los últimos cinco años, en los cuales se comparan los costos globales de todos los fármacos consumidos en la institución, con los utilizados en las unidades de cuidados intensivos (en particular los antimicrobianos controlados), teniendo presente que en esta investigación se incluyen dos unidades polivalentes con perfiles distintos de trabajo, otra monovalente que se encuentra dedicada a la cirugía cardiovascular y la Unidad de Quemados.

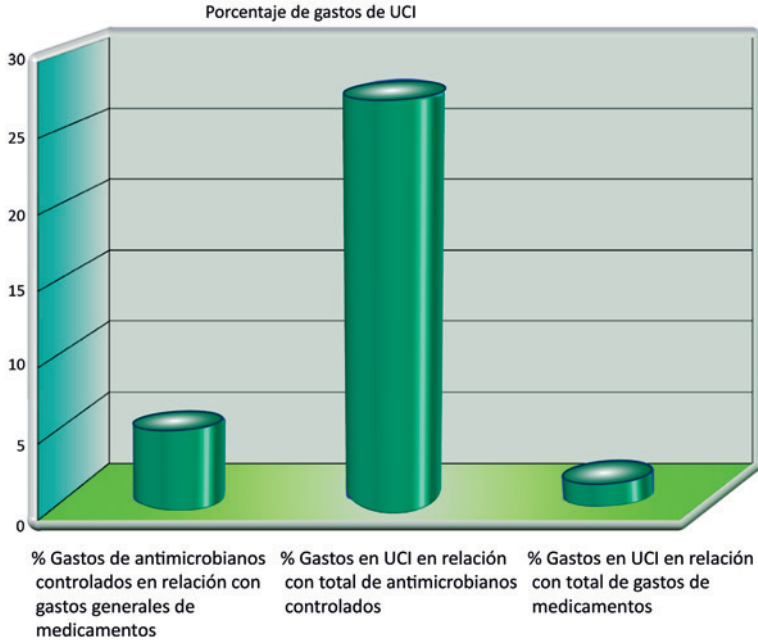
Dicho estudio arrojó que, desde el 1ro de enero de 2010 hasta el 19 de noviembre de 2015, en esta institución se gastaron solo en medicamentos: \$125 714 115,18 m.n. De ellos se seleccionaron los costos de los antibióticos controlados, en un consenso de expertos, llamada Comisión de Antibióticos, que estudia y autoriza diariamente la prescripción de estos en toda la institución y la cual incluye las unidades de terapia intensiva mencionadas.

Los costos por antibióticos controlados arrojaron la cifra de \$6 096 615,38 m.n. Lo referido muestra que el gasto corresponde al 4,8 % del total de los medicamentos institucionales y en las unidades de cuidados intensivos fue de \$ 1 720 767,54 m.n., lo que representa el 1,36 % con relación al gasto general de todos los medicamentos hospitalarios en los últimos cinco años (Véanse figs. 136.13 y 136.14).

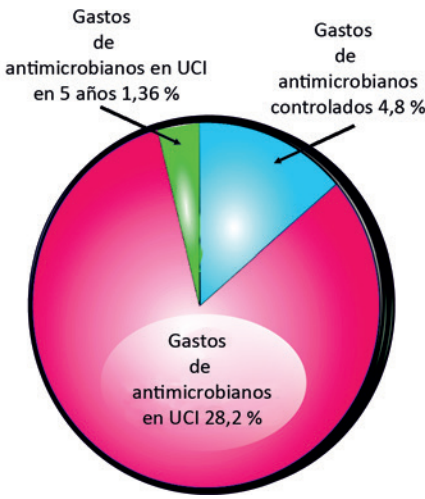
Si se compara lo mencionado con otras instituciones y en otros centros asistenciales de nivel semejante, de otros países o continentes, como Europa, se comprueba que el problema se agrava más. Por ejemplo, el resultado de una encuesta nacional en 2011, por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) indica que solo el 40 % de los hospitales encuestados realizan actividades de monitorización y mejoramiento del uso de antibióticos, lo referido se encuentra en un estudio llamado Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos, que se realizó hasta el año 2018.

En otro estudio en América Latina, la utilización inadecuada de antimicrobianos suele estar también presente: La vancomicina y el imipenem fueron los más utilizados, pero la vancomicina

(44,4 %) y el tazobactam/piperacilina (60,5 %) se usaron más de manera empírica, sin embargo, el ertapenem (100 %) y tigeciclina (90 %) fueron utilizados con constatación microbiológica. Dicho estudio concluye que, la alta prescripción de antibióticos en las unidades de cuidados intensivos y las graves consecuencias de su mal uso hacen necesaria la creación de guías clínicas o políticas sobre el uso racional de estos, para mejorar la calidad de su utilización y lograr buen manejo y control de infecciones en el paciente en estado crítico.



**Fig. 136.13.** Costos de la antibioticoterapia en las Unidades de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras (2010-2015). Estudio de 5 años.



**Fig. 136.14.** Gastos de antibióticos en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras (2010-2015). Estudio de 5 años.

En esta institución se trata de resolver este aspecto, considerando que estudio-control y evaluación son pilares que se tienen siempre en cuenta debido a que empirismo-combinaciones de antimicrobianos y resistencia-toxicidad van unidos inexorablemente a los costos hospitalarios, en un área tan sensible como los cuidados intensivos. La protocolización de la asistencia médica juega a nuestro juicio un papel de suma importancia en este ámbito. La institución realizó este trabajo con mucha anticipación y visión clara de su importancia.

## Resistencia a los antibióticos según las directivas de la Organización Mundial de la Salud

En relación con el tema de la resistencia a los antibióticos, una publicación descriptiva sobre la resistencia bacteriana en abril de 2015, la OMS menciona los aspectos siguientes:

- La resistencia a los antimicrobianos compromete la prevención y el tratamiento eficaces de un número cada vez mayor de infecciones causadas por bacterias, parásitos, virus y hongos.
- Constituye una amenaza creciente para la salud pública mundial que requiere la adopción de medidas por parte de todos los sectores gubernamentales y de la sociedad en general.
- Afecta a todas partes del mundo, y los nuevos mecanismos de resistencia se extienden a escala internacional.
- En el año 2012, la Organización Mundial de la Salud anunció que se estaba registrando un aumento gradual de la resistencia a los medicamentos contra el virus de inmunodeficiencia adquirida, aunque sin alcanzar niveles críticos.
- En 2013 hubo 480 000 casos de tuberculosis multirresistente registrados en el mundo. La tuberculosis ultrarresistente se ha detectado en 100 países, y requiere tratamientos que son mucho más largos y menos eficaces que los de la tuberculosis no resistente.
- En todas las regiones del mundo una elevada proporción de bacterias responsables de infecciones frecuentes son capaces de resistir la acción de los antibióticos (p. ej., muchas bacterias que causan infecciones de las vías urinarias, neumonías e infecciones sanguíneas).
- Elevado porcentaje de las infecciones nosocomiales es causado por bacterias muy resistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina o bacterias gramnegativas multirresistentes.
- Se ha comprobado en 10 países que las cefalosporinas de tercera generación, último recurso para el tratamiento de la gonorrea, pueden ser ineficaces como causa de las resistencias bacterianas.
- En general, los pacientes que contraen infecciones causadas por bacterias farmacorresistentes poseen peor pronóstico y mayor riesgo mortal que los individuos infectados con bacterias de la misma especie que no presenten esas resistencias, y necesitan también más recursos médicos.

Esta organización ha elaborado un plan de acción mundial para combatir la resistencia a los antimicrobianos, que ha sido presentado en la 68ª Asamblea Mundial de Salud, celebrada en mayo de 2015.

Por último, se expresan algunos conceptos que son esenciales en el ámbito de los cuidados intensivos: resistencia, multirresistencia y panresistencia.

**Resistencia.** La resistencia bacteriana es la capacidad que poseen las bacterias para soportar los efectos de los antibióticos destinados a eliminarlas o controlarlas.

**Multirresistencia.** Se utiliza cuando una cepa bacteriana es resistente a varios antimicrobianos o tipos de antimicrobianos distintos.

**Panresistencia.** Este término se refiere a las cepas que son resistentes a todos los antimicrobianos estándares probados (excepto la colistina).

En los cuidados intensivos se localiza con determinada frecuencia algún tipo de bacteria que puede considerarse el paradigma de la resistencia bacteriana debido no solo a sus patrones de resistencia en las infecciones nosocomiales, sino también a la propiedad que poseen de transmitir esta misma resistencia, a la que se hace referencia a múltiples congéneres del ecosistema intrahospitalario (acinetobacter). Se trata de un cocobacilo gramnegativo que ha emergido en los últimos 30 años como agente infeccioso potencial importante en cualquier ambiente hospitalario; ejerce diversos mecanismos de resistencia contra todos los antibióticos comercializados habitualmente.

En 1911 se conoció como *Micrococcus calcoaceticus*, recibió durante algún tiempo varios nombres, el último fue Acinetobacter. Habita en agua y suelo, teclado de las computadoras, pomos de las puertas, incluso ha sido aislado en alimentos, artrópodos y en el ambiente. En los humanos puede colonizar en piel, heridas, aparato respiratorio y tracto gastrointestinal. *A. baumannii* se hace resistente a las quinolonas a través de mutaciones genéticas, y puede hacerse resistente a los aminoglucósidos mediante la expresión de enzimas modificadores de estos. En un informe reciente se describió, dentro del genoma del Acinetobacter, un islote de resistencia que contiene 45 genes de resistencia.

El Acinetobacter ha sido siempre el agente patógeno de los climas calientes y húmedos, siendo la causa principal de las infecciones, particularmente en unidades de terapia intensiva. Las infecciones con *A. baumannii* son comunes en pacientes debilitados, sobre todo en unidades de cuidados intensivos o en unidades de larga estancia, sobre todo en pacientes conectados a ventilación mecánica; también el posoperatorio constituye otro factor de riesgo, así como la cateterización vascular central, la traqueostomía, la alimentación enteral y el tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas o carbapenémicos.

Una vez aparecido en el hospital, el Acinetobacter adopta un perfil epidemiológico de brotes en serie o superpuestos, causados por varias cepas resistentes a múltiples fármacos, llegan a ser endémicas varias cepas al mismo tiempo con predominio de una de ellas.

La colonización prolongada favorece la endemia hospitalaria. La presentación de brotes monoclonales en varios hospitales indica la diseminación interinstitucional, presumiblemente por el traslado de pacientes o personal, o debido a la exposición a contaminantes de la misma fuente de origen. Los pacientes infectados con cepas multirresistentes poseen mayor mortalidad que los pacientes infectados con cepas sensibles, en dependencia de la gravedad de la enfermedad subyacente y del tiempo de ingreso. Sus infecciones por cepas multirresistentes propician que la elección del antibiótico sea bastante limitada; los agentes más activos in vitro son las polimixinas (polimixina B y la colistina). En las décadas de los años 1960 y 1970 se dejaron de usar, por ser causantes de nefrotoxicidad y neurotoxicidad, aunque en los últimos años la emergencia de bacilos gramnegativos multirresistentes ha propiciado el uso de las polimixinas a partir de estudios que comprobaron que la toxicidad era menor, posiblemente debido al uso de dosis más bajas, formulaciones diferentes y el monitoreo cuidadoso en los cuidados intensivos. Constituye una de las amenazas de mayor envergadura, en cuanto a la agresión nosocomial en el ámbito intrahospitalario moderno y actual.

Se concluye con la aseveración siguiente, donde el aspecto económico no deja de estar presente (OMS, 2011):

“el mal uso resulta en la generación de cepas de microorganismos resistentes, en el aumento de la probabilidad de sobreinfección, y por ello, en un incremento de la estadía hospitalaria, lo que perturba la eficacia del tratamiento y además genera un aumento en los costos, significando un alto gasto hospitalario”.

Lo que se ha referido de forma sucinta se debe a que:

“en las UCI se concentran los pacientes con interrupción de sus barreras defensivas mecánicas por el uso de catéteres, tubos traqueales, etc.; además, se seleccionan agentes bacterianos más resistentes y se dan circunstancias que facilitan la transmisión entre pacientes, por mano-portación o vectores, conducen a colonización e infecciones de difícil tratamiento”.

La mortalidad como causa de la sepsis aumenta del 56 al 78 % cuando el antimicrobiano administrado al inicio no es el apropiado.

## Adaptación del concepto de antimicrobinos a la realidad de los cuidados intensivos

La emergencia de la resistencia bacteriana vista de manera general es un hecho indiscutible en el mundo actual, y lamentablemente una realidad que no se puede soslayar. Todo lo dicho adquiere mayor significación cuando se trata de pacientes graves o en estado crítico, en los cuales con demasiada frecuencia se han vulnerado los mecanismos de defensa y su estado inmunológico se ve tan comprometido.

El tema tratado constituye solo los aspectos esenciales de cómo se aborda una materia tan compleja y a la vez actual como la utilización de los antibióticos en medicina intensiva. Cada día se hace necesario un entorno adecuado y referencial del estudio de nuestras experiencias, en particular se hace imprescindible en las unidades de cuidados intensivos. El desarrollo científicotécnico obliga a una comprobación fáctica de nuestras “verdades”, estas nunca son absolutas en las ciencias médicas, solo constituyen hipótesis de trabajo, donde la medicina basada en la evidencia se convierte en un medio disponible e imprescindible para evaluar la realidad con criterio de expertos. Las políticas nunca son extrapolables, pero se deben tener en cuenta las experiencias.

Las unidades de cuidados intensivos hoy día no constituyen islas del conocimiento o de la práctica clínica, porque en un hospital moderno todo se encuentra interrelacionado; la realidad constituye un todo armónico de interrelación, de intercambio de experiencias, de desarrollo de nuevas posibilidades con la incorporación de nuevas tecnologías, y por estas razones sería imposible mantener una postura epistémica, que abarque todas las facetas en las cuales estos pacientes se encuentran circundados. La computerización aplicada a la asistencia médica, los sistemas expertos constituidos *ad hoc*, ayudan a relacionar todos estos factores expresados, haciéndolos homogéneos, descriptibles y concluyentes porque “los árboles ocultan el bosque, pero el bosque se hace cada vez más confuso y problemático”.

Se hace referencia a la importancia entre los disímiles puntos de vista que provienen de otras especialidades, a lo referido apunta la competencia médica, pero también la cooperación cuando las distintas opiniones se complementan y aún se fusionan hasta el punto de hacerse casi indistinguibles. De esta forma los cuidados intensivos se hacen cada día más interdisciplinarios. No es multidisciplinar, porque en esta nada más se comparte el cometido; probablemente en las ciencias médicas es más importante poseer una “pupila teórica”, porque esta se aleja de lo inmediato y de esta forma se acerca a la totalidad.

Otro aspecto es en el factor económico, en la cuantificación de recursos, que lleva implícita una correcta aplicación de los aspectos mencionados, los que se pueden resumir en solo una frase, “En un hospital complejo las soluciones suelen ser también complejas y en ocasiones muy costosas”.

Para los intensivistas que trabajan con pacientes sépticos constituye un punto de referencia la anécdota que a continuación se describe. Cuentan que Pasteur exclamó al observar la obra de Claude Bernard, el creador del concepto de medio interno, y considerado el innovador de la medicina científica, así como uno de los más brillantes fisiólogos de Francia en el siglo XIX: “Bernard tenía razón. El microbio es nada, el terreno es todo”.

En la tabla 136.4 aparece por orden alfabético una relación de antibióticos, antivirales y antimicóticos con sus dosis, ajustes según el filtrado glomerular y ante la realización de procedimientos depuradores.



**Tabla 136.4.** Antibióticos, antivirales y antimicóticos más usados en cuidados intensivos, con características de uso en situaciones normales y con afección renal

Fármaco	Dosis habitual (mg/kg/dosis)	M Ajust	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<10	Dosis en terapias de reemplazo renal	Comentario	
Abacavir	Adulto: 300 mg c/12 h o 600 mg c/24 h	No ajustar	50-25	No ajustar	No ajustar		
Aciclovir	Niños i.v.: 5-20 mg/kg c/8 h v.o.: 15 mg/kg c/6 h Adultos v.o.: sim-plex: 200 mg 5 vpd Zóster: 800 mg c/4 h	DI	50-25	25-10	No ajustar		
	Niños i.v.: 5-10 mg/kg c/12 h Adultos v.o.: no ajustar		25-10	Niños i.v.: 5-10 mg/kg c/24 h v.o.: 15 mg/kg c/8 h Adultos v.o.: 800 mg c/8 h	2,5-5 mg/kg c-24 h v.o.: 15 mg/kg c/12 h Adultos: simplex: 200 mg c/12 h Zóster: 400-800 mg c/12 h	Hemo: dosis p/FG<10 DP: dosis p/FG<10 TRRC: dosis p/FG 25-50	La preparación i.v. puede causar fallo renal si se inyecta rápido
Albendazol	800 ms/día en dos dosis	No ajustar	No ajustar	No ajustar	No ajustar		
Amantadina	5 mg/kg c/24 h Ad: 100 mg c/12 h	DI	50-25	25-10	2,5 mg/kg c/48-72 h Ad: 100 mg c/48-72 h	2,5 mg/kg c/7 días Ad: 100 mg c/7 días	
Amikacina	15 mg/kg c/24 h D máx.: 1,5 g c/24 h	DI	50-25	25-10	5-7,5 mg/kg c/24 h y luego de 2 dosis, dosar* y ajustar	5-7,5 mg/kg c/24 h y luego de 2 dosis, dosar* y ajustar	DP y hemo: 5-7,5 mg/kg según nivel TRRC: dosis p/FG 10-25 *Valle: previa administración Pico: 30 min después de la administración
Amoxicilina	13-25 mg/kg c/8 h Ad: 250-500 mg c/8 h D máx.: 1 g c/8 h	I	50-25	25-10	No ajustar	13-25 mg c/12 h Ad: 250-500 mg c/12 h	DP y hemo: dosis de FG<10 PD

Tabla 136.4. Continuación

Fármaco	Dosis habitual (mg/kg/dosis)	M Ajust	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<10	Dosis en terapias de reemplazo renal	Comentario
			50-25	25-10		
Amoxicilina/clavulánico	7-14 mg/kg c/8 h Ad: 250-500 mg c/8 h D máx.: 2 g c/12 h	I	No ajustar	7-14 mg/kg c/12 h Ad: 250-500 mg c/12 h	7-14 mg/kg c/24 h Ad: 250-500 mg c/24 h	DP y hemo: dosis p/FG<10
Ampicilina	25 mg/kg c/6 h SNC: 75 mg/kg c/6 h Ad: 2 g c/6 h D máx.: 2 g c/4h	I	No ajustar	25 mg/kg c/8-12 h SNC: 75 mg/kg c/8-12 h Ad: 2 g c/6-12 h	25 mg/kg c/12 h SNC: 75 mg/kg c/12 h Ad: 2 g c/12 h	DP y hemo: dosis de FG<10 TRRC: no ajustar
Ampicilina/sulbactam	25-50 mg/kg c/6 h D máx:Ad: 1,5-2 g c/6 h	I	25-50 mg/kg c/8 h Ad: 1,5-2 g c/8 h	25-50 mg/kg c/12 h Ad: 1,5-2 g c/12 h	25-50 mg/kg c/24 h Ad: 1,5-2 g c/24 h	DP y hemo: dosis de FG<10 TRRC: dosis p/FG 50-25
Anfoteriцина B	1 mg/kg c/24 h	I	No ajustar	No ajustar	No se recomienda 1 mg/kg c/24-36 h	Hemo: ninguno DP: dosis p/FG<10 TRRC: dosis p/FG 10-25
Anfotericina complejo lipídico	3-5 mg/kg c/ 24 h		No ajustar	No ajustar	3-5 mg/kg c/24-48 h	DP: dosis p/FG<10 TRRC: dosis p/FG 10-25
Anfotericina liposomal	3-5 mg/kg c/ 24 h D máx.: 10 mg/kg/24 h	I	No ajustar	No ajustar	3-5 mg/kg c/24-48 h	DP: dosis p/FG<10 TRRC: dosis p/FG 10-25
Azitromicina	10 mg/kg c/24 h Ad: 500 mg c/24 h		No ajustar	No ajustar	No ajustar	
Aztreonam	30 mg/kg c/6 o 40 mg/kg c/8 h Ad: 2 g c/8 h	D	No ajustar	15 a 20 mg/kg c/ 8 h	7,5 a 10 mg/kg c/12 h	DP y hemo: dosis de FG < 10 TRRC: no ajustar

**Tabla 136.4.** Continuación

Fármaco	Dosis habitual (mg/kg/dosis)	M Ajust	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis en terapias de reemplazo renal	Comentario
Casprofungin	1er día: 70 mg/m <sup>2</sup> c/24 h, D máx. 70 mg Mantenimiento: 50 mg/m <sup>2</sup> c/24 h D máx.: 50 mg	No ajustar	25-10	<10	
Cefalexina	17-50 mg/kg c/ 6-8 h Ad: 500-1 g c/6 h D máx.: 1 g c/6 h	No ajustar	17-50 mg/kg c/12 h Ad: 500-1 g c/12 h	17-50 mg/kg c/12-24 h Ad: 500-1 g c/12 h	Hemo: dosis PD DP: dosis p/FG < 10
Cefalotina	25 mg/kg c/ 6 h Ad: 1 g c/6 h D máx.: 2 g c/4 h	No ajustar	No ajustar	25 mg/kg c/12-24 h	Hemo: dosis PD
Cefotaxima	25 mg/kg c/ 6 h SNC: 75 mg/kg c/6 h Ad: 2 g c/8 h D máx.: 2 g c/4 h	I	25 mg/kg c/ 12 h SNC: 75 mg/kg c/12 h c/8-12 h	25 mg/kg c/24 h SNC: 75 mg/kg c/24 h 24 h	Metabolismo activo en IRT Reducción mayor que la dosis en IH e IR
Cefepime	50 mg/kg c/8-12 h Ad: 2 g c/8 h	DI	50 mg/kg c/ 24 h Ad: 2 g c/12-24 h	50 mg/kg c/48 h Ad: 1 g c/ 24 h	DP y hemo: dosis de FG 25-10 TRRC: dosis p/ FG 10-25
Ceftazidima	33-50 mg/kg c/8 h D máx.=Ad: 2 g c/8 h D máx., FQP: 3 g c/8 h	I	33-50 mg/kg c/12 h Ad: 2 g c/ 12-24 h	33-50 mg/kg c/48 h Ad: 2 g c/ 24-48 h	DP y hemo: dosis de FG <10 TRRC: dosis p/FG 10-25
Ceftriaxona	50-100 mg/kg c/24 h D máx.=Ad: 2 g c/24h (SNC: 4 g c/24h)	No ajustar	No ajustar	No ajustar	El volumen de distribución aumenta con la infección

Tabla 136.4. Continuación

Fármaco	Dosis habitual (mg/kg/dosis)	M Ajust	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<10	25-10	50-25	Dosis en terapias de reemplazo renal	Comentario
Cefuroxime	i.v.: 25-50 mg/kg c/8 h Meningitis: 80 mg/kg c/8 h Ad: 0,75-1,5 g c/8 h D máx.: 3 g c/8h	I	No ajustar	i.v.: 25-50 mg/kg c/24 h Ad: 750 mg c/24 h	i.v.: 25-50 mg/kg c/12 h Ad: 750 mg c/12 h	No ajustar	DP y hemo: dosis de FG<10 TRRC: dosis de FG 25-10	
Cidofovir	Inducción: 5 mg/kg c/7 días/2 semanas Mantenimiento: 5 mg/kg c/14 días	D	Inducción: 0,5-2 mg/kg c/7 días Mantenimiento: 0,5-2 mg/kg c/14 días	Inducción: 0,5 mg/kg c/7 días Mantenimiento: 0,5 mg/kg c/14 días	Inducción: 0,5-2 mg/kg c/7 días Mantenimiento: 0,5-2 mg/kg c/14 días	Inducción: 0,5 mg/kg c/7 días Mantenimiento: 0,5 mg/kg c/14 días	Evitar el uso. En caso de necesidad: 2 mg/kg c/7 días	Si la creatinina aumenta 0,3-0,4 mg/dL administrar 3 mg/kg, suspender con aumentos > 0,5 mg/dL o si hay proteinuria Administrar con probenecid e hidratación
Ciprofloxacina	i.v./v.o.: 10-15 mg/kg c/12 h Ad: i.v. 400 mg c/12 h; v.o. 500-750 mg c/12 h D máx. i.v.: 400 mg c/8 h D máx. v.o.: 750 mg c/12 h	I	No ajustar	10-15 mg/kg c/24 h Ad: i.v. 200-300 mg c/12 h	10-15 mg/kg c/24 h Ad: i.v. 200 mg c/12 h	No ajustar	DP y hemo: dosis de FG<10 TRRC: no ajustar	
Clarithromicina	7,5 mg/kg c/12 h D máx.=Ad: 500 mg c/12h	DI	No ajustar	3,75 mg/kg c/12 h	3,75 mg/kg c/12 h	No ajustar	DP y hemo: dosis de FG < 10	

**Tabla 136.4.** Continuación

Fármaco	Dosis habitual (mg/kg/dosis)	M Ajust	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<10	Dosis en terapias de reemplazo renal	Comentario
Clindamicina	10 mg/kg c/8 h VO D máx.: 600 mg c/8 h i.v. D máx.: 1.600 mg c/8 h	No ajustar	25-10	No ajustar	No ajustar	
Collistina	2,5 mg/kg c/12 h D máx: 100 mg c/8 h	DI	Crs: 1,3-1,5 mg/dL: 1,25 a 1,9 mg/kg c/12 h	Crs: 2,6-4 mg/dL: 1,5 mg/kg c/36 h	Hemo: 80 mg PD DP: 4-6 mg/kg c/48 h PD TRRC: 2,5 mg/kg c/24 h	
Daptomicina	6 mg/kg c/ 24 h	I	6 mg/kg c/48 h		Hemo: 6 mg/kg c/48 h PD DP: 6 mg/kg c/48 h TRRC: 8 mg/kg c/48 h	
Didanosina	Neonatos < 90 días: 50 mg/m <sup>2</sup> /dosis c/12 h Niños: 90-150 mg/m <sup>2</sup> /dosis c/12 h Adulto<60 kg: 125 mg c/12 h Adulto>60 kg: 200 mg c/12 h	DI	75 mg/m <sup>2</sup> c/12 h Adulto<60 kg: 75 mg c/12 h Ad>60 kg: 100 mg c/12 h	75 mg/m <sup>2</sup> c/24 h Adulto<60 kg: 75 mg c/24 h Adulto>60 kg: 100 mg c/24 h	DP y hemo: dosis de FG<10 TRRC: dosis de FG<50-25	
Efavirenz	Ad: 600 mg c/ 24 h	No ajustar	No ajustar	No ajustar	No ajustar	

Tabla 136.4. Continuación

Fármaco	Dosis habitual (mg/kg/dosis)	M Ajust	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<10	Dosis en terapias de reemplazo renal	Comentario
Eritromicina	10 mg/kg c/6 h o 17 mg/kg c/8 h Adulto: 250-500 mg c/6 h D máx.: 500 mg c/6 h	DI	50-25	No ajustar	No ajustar	Ototoxicidad con altas dosis en IRT. Aumento de volumen de distribución en IRT
Ertapenem	3 meses a 12 años: 15 mg/kg c/12 h Adulto: 1 g c/24 h	D	50-25	No ajustar	Adulto: 500 mg c/24 h	Hemo/DP/TRRC: ninguno Hemo: PD
Estreptomina	20-30 mg/kg c/24 h (i.m.) Adulto: 15 mg/kg c/24 h (IM) Dosis máx.: 1 g c/24 h	DI	50-25	No ajustar	7,5 mg/kg c/48 h 7,5 mg/kg c/72-96 h	DP y hemo: dosis de FG<10 TRRC: dosis p/FG 10-25
Etambutol	15-25 mg/kg c/24 h Dosis máx.: 2,5 mg/dosis	I	50-25	No ajustar	15-25 mg/kg c/48 h	DP y hemo: dosis de FG<10 TRRC: no ajustar
Etionamida	Adulto: 250-500 mg c/12 h Dosis máxima: 1000 mg	D	50-25	No ajustar	125-250 mg c/12 h	Cambiar a estreptomina en fallo renal
Fluconazol	5-10 mg/kg c/24 h D máx.: 400 mg c/12 h	DI	50-25	No ajustar	2,5-5 mg/kg c/24 h 2,5-5 mg/kg c/48 h	DP y hemo: dosis de FG<10 TRRC: dosis p/FG 10-25

**Tabla 136.4.** Continuación

Fármaco	Dosis habitual (mg/kg/dosis)	M Ajust	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )		Dosis en terapias de reemplazo renal	Comentario			
			50-25	25-10					
Foscarnet	Inducción: 60 mg/kg c/8 h, 2-3 semanas  Mantenimiento: 90-120 mg/kg c/24 h	DI	>1,4	1-0,8	0,8-0,6	0,6-0,5	0,5-0,4	<0,4	
			60 c/8 h	45 c/8 h	50 c/12 h	40 c/12 h	60 c/24 h	50 c/24 h	50 c/24 h no usar
Ganciclovir	Inducción: 5 mg/kg c/12 h Mantenimiento: 5 mg/kg c/24 h	D	120 c/24 h	90 c/24 h	65 c/24 h	105 c/48 h	80 c/48 h	65 c/48 h	no usar
			Inducción: 2,5 mg/kg c/24 h Mantenimiento: 1,25 mg/kg c/24 h	Inducción: 1,25 mg/kg c/24 h Mantenimiento: 0,625 mg/kg c/24 h	Inducción: 1,25 mg/kg c/24 h Mantenimiento: 0,625 mg/kg c/24 h	Inducción: 1,25 mg/kg c/24 h Mantenimiento: 0,625 mg/kg c/24 h	DP y hemo: dosis de FG<10 TRRC: dosis de FG 50-25		
Gatifloxacina	Adulto: 400 mg c/24 h	D	Dosis inicial por 1 día: 400 mg, luego 200 mg c/24 h	Dosis inicial por 1 día: 400 mg, luego 200 mg c/24 h	Dosis inicial por 1 día: 400 mg, luego 200 mg c/24 h	Hemo: 200 mg c/24 h DP: 200 mg c/24 h TRRC: dosis p/FG 10-25	Solo referencia en adultos		
Gentamicina	1,7 mg/kg c/8 h o 2,5 mg/kg c/12 h D máx.: 130 mg c/8 h	DI	0,8-1,2 mg/kg c/12 h luego de 2 dosis, dosar* y ajustar	0,8-1,2 mg/kg c/12 h luego de 2 dosis, dosar* y ajustar	0,4-0,6 mg/kg c/24-48 h luego de 2 dosis, dosar* y ajustar	DP y hemo: 5 mg/kg, según niveles TRRC: dosis p/FG 10-25	*Valle: previa administración Pico: 30 min después de la administración		
Imipenem	50-100 mg/kg c/6 h Adulto: 500 mg c/6 h D máx.: 1 000 mg c/6 h	DI	20-40 mg/kg c/8 h	12,5-25 mg/kg c/12 h	(con ClCr<5, no se recomienda su uso)	DP y hemo: dosis p/ ClCr<10 TRRC: dosis p/FG<50-25	Convulsiones en IRT		

Tabla 136.4. Continuación

Fármaco	Dosis habitual (mg/kg/dosis)	M Ajust	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis en terapias de reemplazo renal	Comentario
Indinavir	Adulto: 800 mg c/8 h combinado con ritonavir: 800 mg cada 12 h	Sin datos	25-10	<10	No existen datos en IRC (menos del 20 % de la droga se excreta por la orina, por tanto puede ser que no sea necesaria la reducción de la dosis)
Isoniacida	10 mg/kg c/24 h D máx.: 300 mg c/24 h	No ajustar	Sin datos	Sin datos	
Itraconazol	3-10 mg/kg c/24 h D máx.: 200 mg c/8 h	No ajustar	No ajustar	No ajustar	
Lamivudina	Neonatos (<3 meses): 2 mg/kg c/12 h Niños: 4 mg/kg c/12 h Adulto: 150 mg c/12 h	D	2 mg/kg c/24 h Adulto: una dosis de 150 mg, luego 100 mg c/24 h	1 mg/kg c/24 h Adulto: una dosis de 150 mg, luego 50 mg c/24 h	DP y hemo: dosis p/FG<10 TRRC: dosis p/FG<50-25
Levofloxacina	6 meses a 5 años 10 mg/kg c/12 h Mayor de 5 años 10 mg/kg c/24 h Ad: 250-500 mg c/24 h D máx.: 500 mg c/24 h	D	5-10 mg/kg c/24 h Primera dosis: 500 mg, luego 250 mg c/48 h	5-10 mg/kg c/48 h Primera dosis: 500 mg, luego 250 mg 48 h	Hemo: dosis para FG<10 mL/min DP: dosis para FG<10 mL/min TRRC: dosis p/FG 10-25



**Tabla 136.4.** Continuación

Fármaco	Dosis habitual (mg/kg/dosis)	M Ajust	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis en terapias de reemplazo renal	Comentario
Linezolid	10 mg/kg c/8 h D máx=Adulto: 600 mg c/12 h	No ajustar	50-25 25-10 <10	DP y hemo: 10 mg/kg c/12 h	
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 mg dos veces al día	Sin datos	Sin datos	No ajustar	No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, parece no necesitar ajuste de dosis
Meropenem	Niños: 20 mg/kg c/8 h (meningitis: 40 mg/kg c/8 h) Adulto: 1 g c/8 h (D máx=meningitis: 2 g c/8 h)	DI	Niños: 10 mg/kg c/12 h (meningitis: 40 mg/kg c/12 h) Adulto: 500 mg c/12 h (meningitis: 2 g c/12 h)	DP/hemo: dosis PD p/FG<10 TRRC: dosis p/FG 25-10	
Metronidazol	10 mg/kg c/8 h D máx: 1 g c/6 h	I	No ajustar	10 mg/kg c/12 h	Acumulación de metabolitos
Minociclina	1ra. dosis: 4 mg/kg, Mantenimiento: 2 mg/kg c/12 h Adulto: 100 mg c/12 h D máx.: 200 mg c/12 h	DI	Evaluar, D máx.: 200 mg/día	Evaluar, D máx.: 200 mg/día	Hemo/DP: ninguno

**Tabla 136.4.** Continuación

Fármaco	Dosis habitual (mg/kg/dosis)	M Ajust	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis en terapias de reemplazo renal	Comentario
			50-25	<10	
			25-10		
			Sin datos	Sin datos	
Nelfinavir	Adulto: 1 250 mg c/12 h o 750 mg c/8 h		Sin datos	Sin datos	No existen datos en IRC (menos del 2 % de la droga se excreta por la orina, por tanto es probable que no requiera ajuste)
Nevirapina	200 mg/día		No ajustar	No ajustar	
Nitrofurantoina	1,25 mg/kg c/6 h D máx.: 100 mg c/6 h	D	No usar	No usar	Hemo/DP: no usar
Norfloxacina	10 mg/kg c/12 h Adulto: 400 mg c/12 h	D	5 mg/kg c/12 h	2,5-5 mg/kg c/12 h	Hemo: 10 mg PD DP: dosis p/FG<10
Ornidazol	20 mg/kg c/24 h D máx.=Adulto: 1 000 mg c/24 h		No ajustar	No ajustar	
Osetamivir	Tratamiento: 1 a 12 años: <15 kg: 3 mg/kg (máx. 30 mg) c/12 h; 15 a 23 kg: 45 mg c/12 h; 23-40 kg: 60 mg c/12 h; >40 kg y adultos: 75 mg c/12 h. Profilaxis: misma dosis c/24 h	I	Tratamiento: adultos: 75 mg c/24 h. Profilaxis: 75 mg c/48 h	Sin datos	Hemo: (Adulto) 30 mg PD en sesiones alternas TRRC: dosis p/FG 25-10 DP: (Adulto) 30 mg c/7 días

**Tabla 136.4.** Continuación

Fármaco	Dosis habitual (mg/kg/dosis)	M Ajust	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<10	Dosis en terapias de reemplazo renal	Comentario
Penicilina G sódica	17 000-42 000 U/kg c/4 h Meningitis: 50 000 U/kg c/4 h D máx.: 4 000 000 U c/4 h	I	50-25 17 000 U/kg c/6 h Meningitis: 50 000 U/kg c/6 h	25-10 17 000 U/kg c/8 h Meningitis: 50 000 U/kg c/8 h	Hemo: dosis PD DP: dosis p/FG<10 TRRC: dosis p/FG 10-25	2 mEq sodio/1 000 000 U v.o.: no necesita ajuste
Pentamida	4 mg/kg c/24 h	I	No ajustar	4 mg/kg c/48 h	DP y hemo: dosis p/FG<10 HDC: ninguno	
Piperacilina	50-75 mg/kg c/6 h Adulto: 2-4 g c/4-8 h D máx.: 6 000 mg c/6 h	I	50-75 mg/kg c/8 h	50-75 mg/kg c/12 h	Hemo/DP: dosis p/FG<10 TRRC: dosis p/FG 50-25	1,9 mEq de sodio/g
Piperacilina (P)/tazobactam	50-75 mg (P)/kg c/6 h D máx.= Adulto: 4 g (P) c/6 h	DI	35-50 mg (P)/kg c/6 h	35-50 mg (P)/kg c/8 h	Hemo/DP: 35-50 mg/kg c/12 h TRRC: dosis p/FG 10-25	
Pirazinamida	25 mg/kg c/24 h (dosis máx. niños: 2 g/día, adultos: 3 g)	D	No ajustar	No ajustar	Hemo/DP: dosis p/FG<10	
Pirimetamina	1-2 mg/kg c/24 h Adulto: 50-75 mg c/24h D máx.= 75 mg c/24 h	No ajustar	No ajustar	No ajustar		
Rifabutina	5 mg/kg c/24 h D máx.= Ad: 300 mg c/24 h	D	No ajustar	2,5 mg/kg c/24 h		

**Tabla 136.4.** Continuación

Fármaco	Dosis habitual (mg/kg/dosis)	M Ajust	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<10	Dosis en terapias de reemplazo renal	Comentario
Rifampicina	10-20 mg/kg c/24 h D máx.= Ad: 600 mg c/12 h	DI	50-25	No ajustar	No ajustar	Hemo: ninguno DP: dosis p/FG<10
Ritonavir	(no hay dosis booster pediátrica)		25-10	Sin datos	Sin datos	
Saquinavir	Adultos: 1 000 mg c/12 h con 100 mg ritonavir		50-25	Sin datos	Sin datos	
Stavudina	Niños<30 kg: 1 mg/kg c/12 h Niños y adultos<60 kg: 30 mg c/12 h Adultos>60 kg: 40 mg c/12 h	DI	50-25	Niños<30 kg: 0,5 mg/kg c/24 h Niños y adultos<60 kg: 15 mg c/24 h Adultos>60 kg: 20 mg c/24 h		
Teicoplanina	Dosis ataque: 20 mg/kg c/24 h Mantenimiento: 10 mg/kg c/24 h D máx.: 400 mg c/24 h	I	50-25	10 mg/kg c/48 h	10 mg/kg c/72 h	Hemo:/DP: dosis p/FG<10 TRRC: dosis p/FG 10-2
Tenofovir	2-8 años: 8 mg/kg c/24 h (máx. 300 mg/día) >8 años: 210 mg/m <sup>2</sup> c/24 h Adultos: 300 mg c/24 h	I	50-25	Adulto: 300 mg/48 h Adulto: 300 mg dos veces por semana	Sin datos	Hemo: Adulto: 300 mg c/7 días

**Tabla 136.4.** Continuación

Fármaco	Dosis habitual (mg/kg/dosis)	M Ajust	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis en terapias de reemplazo renal	Comentario
Tigeciclina	Dosis inicial: 1,5 mg/kg (máx.: 100 mg) Mantenimiento: 1 mg/kg c/12 h (máx.: 100 mg/dosis)	No ajustar	25-10	No ajustar	Hemo: ninguno
Trimetoprima-sulfametoxazol	4-6 mg (T)/kg c/12 h D máx.: 320 mg c/12 h 3,75-5 mg(T)/kg c/6 h. D máx.: 240 mg c/6 h	DI	50-25	No se recomienda su uso	
Valganciclovir	Adultos: Inducción: 900 mg cada 12 h	DI	25-10	450 mg c/2 días	Hemodiálisis: No recomendado
Valganciclovir	Mantenimiento: 900 mg/día	DI	50-25	450 mg, 2 veces por semana	No se recomienda su uso
Vancomicina	15 mg/kg c/8 h SNC e inf severas: 15 mg/kg c/6 h D máx.: 1 g c/12 h D máx meningitis: 1 g c/6 h	DI	50-25	10-15 mg/kg c/12 h*	Hemo/DP: dosis p/FG<10 TRRC: dosis p/FG 25-10
Vancomicina		DI	25-10	10-15 mg/kg c/24-h*	Luego de la 2da. dosis, dosar. (Valle: previa administración)

Tabla 136.4. Continuación

Fármaco	Dosis habitual (mg/kg/dosis)	M Ajust	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis en terapias de reemplazo renal	Comentario
Voriconazol	i.v. 1er. día: 6 mg/kg c/12 h		50-25	<10	
	Mantenimiento: 4 mg/kg c/12 h v.o.: peso>40 kg: 1er. día: 400 mg c/12 h. Mantenimiento: 200 mg c/12 h Peso<40 kg: 1er. día: 200 mg c/12 h Mantenimiento: 100 mg c/12 h		No usar vía i.v., contiene ciclohex- trinas (usar solo si riesgo-beneficio lo justifica)	No usar vía i.v., contiene ciclohex- trinas (usar solo si riesgo-beneficio lo justifica)	v.o.: no ajustar
Zidovudina	v.o.: >6 semanas y niños: 160 mg/m <sup>2</sup> c/8 h v.o.: >12 años y adultos: 200 mg c/8 h o 300 mg c/8 h	DI	No ajustar	50 % c/8 h Adulto: 100 mg c/6-8 h	Hemo: dosis p/ FG<10 DP: dosis p/FG<10 TRRC: no ajustar

**Leyenda:** D: dosis. DP: diálisis peritoneal. FG: filtrado glomerular. TRRC: terapia continua de reemplazo renal. Hemo: hemodiálisis. I: intervalo. IH: insuficiencia hepática. IR: insuficiencia renal. IRC: insuficiencia renal crónica. IRT: insuficiencia renal total. M. AJUS: método de ajuste. PD: posdiálisis. vpd: veces por día. vps: veces por semana

## Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2014). *Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos*. Recuperado de: [http://www.aidiveter.com/ftp\\_public/356\\_20151002122052.pdf](http://www.aidiveter.com/ftp_public/356_20151002122052.pdf)
- Aronoff, G. R. (2007). *Drug prescribing in renal failure*. American College of Physicians.
- Ashley, C., Currie, A. (2004). *The Renal Drug Handbook*. New York, Radcliffe Medical Press.
- Bacon, T. H., Levin, M. J., Leary, J. J., Sarisky, R. T., Sutton, D. (2003). Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clinical Microbiology Reviews*, 16, 114-128.
- Barletta, J. F., Johnson, S. B., Nix, D. E., Nix, L. C., Erstad, B. L. (2000). Population pharmacokinetics of aminoglycosides in critically ill trauma patients on once-daily regimens. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 49(5), 869-872.
- Beltrán, C. (2004). Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: utilidad práctica. *Revista Chilena de Infectología*, 21(1), 39-44. Recuperado de: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v21s1/art08.pdf>
- Bermejo, J., et al. (2003). Factores de riesgo asociados a infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistentes a ceftacídima. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 21(2), 72-76. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Joaquin\\_Bermejo/publication/10901084\\_Risk\\_factors\\_associated\\_with\\_ceftazidime-resistant\\_Klebsiella\\_pneumoniae\\_infection/links/5637ba1708ae4bde50212963.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Joaquin_Bermejo/publication/10901084_Risk_factors_associated_with_ceftazidime-resistant_Klebsiella_pneumoniae_infection/links/5637ba1708ae4bde50212963.pdf)
- Borer, A., et al. (2005). Cell phones and *Acinetobacter* transmission. *Emerging Infectious Diseases*, 11(7), 1160-1161. Recuperado de: [https://stacks.cdc.gov/view/cdc/15861/cdc\\_15861\\_DS1.pdf](https://stacks.cdc.gov/view/cdc/15861/cdc_15861_DS1.pdf)
- Boucher, H. W., et al. (2013). 10×20 progress—development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 56(12), 1685-1694. Recuperado de: <http://yiggs.com/Boucher2013.pdf>
- British Medical Association. (2010). Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Royal College of Paediatrics and Child Health and Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. *BNF for children*, 11.
- Britt, W. (2008). Manifestations of Human Cytomegalovirus Infection: Proposed Mechanisms of Acute and Chronic Disease. En: Shenk, T. E. and Stinski, M. F. (eds.), *Human Cytomegalovirus* (417-470). Berlin: Springer Berlin Heidelberg.
- Bush, K., Pucci, M. J. (2011). New antimicrobial agents on the horizon. *Biochemical Pharmacology*, 82, 1528-1539. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.07.077
- Bush, K., Jacoby, G. A., Medeiros, A. A. (1995). A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39(6), 1211. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC162717/pdf/391211.pdf>
- Cannon, M. J., Schmid, D. S., Hyde, T. B. (2010). Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Reviews in Medical Virology*, 20(4), 202-213. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Michael\\_Cannon4/publication/44689175\\_Review\\_of\\_Cytomegalovirus\\_seroprevalence\\_and\\_demographic\\_characteristics\\_associated\\_with\\_infection/links/54f4872c0cf2eed5d734cbdd/Review-of-Cytomegalovirus-seroprevalence-and-demographic-characteristics-associated-with-infection.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Michael_Cannon4/publication/44689175_Review_of_Cytomegalovirus_seroprevalence_and_demographic_characteristics_associated_with_infection/links/54f4872c0cf2eed5d734cbdd/Review-of-Cytomegalovirus-seroprevalence-and-demographic-characteristics-associated-with-infection.pdf)
- Clinical trials.Gov. (2015). *Study to Compare TP-434 and Ertapenem in Community-acquired Complicated Intra-abdominal Infections* [Online]. Recuperado de: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01265784?term=TP-434&rank=1>.
- Consellería de Sanidade. Comisión de infección hospitalaria y política antimicrobiana en los hospitales de Galicia. Plan de minimización de riesgos microbiológicos en el medio hospitalario de Galicia. Recuperado de: <https://extranet.sergas.es/catpb/Docs/cas/Publicaciones/Docs/SaludPublica/ZIP-1901-es.zip>
- Cordiés Jackson, L., Machado Reyes, L. A. y Hamilton Cordiés, M. L. (1998). Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. *Acta Médica*, 8(1), 13-27. Recuperado de: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/act/vol8\\_1\\_98/act03198.pdf](http://www.bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act03198.pdf)
- Couvalin, A. (1988). El final de la edad de oro de los antibióticos. *Natural Therapy*, 314(3), 50-2.
- Del Castillo MF, et al. Antiviricos y otros antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas*. Madrid. 13-192.

- Emery, V. C., Milne, R. S. (2011). Recent developments in antiviral drugs for cytomegalovirus. *Future Virology*, 6(5), 633-651.
- Fernández Riverón, F., López Hernández, J., Ponce Martínez, L. M. y Machado Betarte, C. (2003). Resistencia bacteriana. *Rev Cub Med Milit*, 32(1), 44-48. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v32n1/mil07103.pdf>
- Fisher, R. (2009). Cytomegalovirus infection and disease in the new era of immunosuppression following solid organ transplantation. *Transplant Infectious Disease*, 11(3), 195-202. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-3062.2009.00372.x/full>
- Florescu, D. F., et al. (2012). What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clinical Infectious Diseases*, 54(5), 670-680. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/3120/1a15f10b61dfe2939e90ee056c4859e3f8de.pdf>
- García, M. (2011). Ceftarolina y ceftobiprol, nuevas cefalosporinas. *Rev Cub Farm*, 45(3), 318-320. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v45n3/far01311.pdf>
- Garonzik, S., et al. (2011). Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(7), 3284-3294. Recuperado de: <http://cdn.webserver.uflhealth.org/wp-content/blogs.dir/602/files/2013/02/garonzik-final-copy.pdf>
- Gellatly, S. L., Hancock, R. E. (2013). Pseudomonas aeruginosa: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathogens and Disease*, 67(3), 159-173. Recuperado de <http://www.cmdr.ubc.ca/bobh/wp-content/uploads/2016/11/505.-Gellatly-2013.pdf>
- Gérvás, J. (2000). La resistencia a los antibióticos, un problema de salud pública. *Atención Primaria*, 25(8), 589-596. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Jorge\\_Tizon2/publication/286094801-Respuesta\\_de\\_los\\_autores/links/569aa3c608ae6169e55dac7d.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Jorge_Tizon2/publication/286094801-Respuesta_de_los_autores/links/569aa3c608ae6169e55dac7d.pdf)
- Gómez, J. (1997). La política de antibióticos en los hospitales de España: papel del consultor de infecciones para su optimización. *Medicina Clínica*, 109(8), 300-301.
- González García, F. Futuro de los medicamentos antivirales. 35-53. Recuperado de: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/utilizacionmedicamentos1/2futuro.pdf>
- Griffiths, P., Whitley, R., Snyderman, D. R., Singh, N., Boeckh, M. (2008). Contemporary management of cytomegalovirus infection in transplant recipients: guidelines from an IHMF workshop, 2007. *Herpes: the journal of the IHMF*, 15(1), 4.
- Grossman, T. H., et al. (2012). Target- and resistance-based mechanistic studies with TP-434, a novel fluorocycline antibiotic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(5), 2559-2564. Recuperado de: <http://aac.asm.org/content/56/5/2559.full>
- Hernández, J. R., Pascual, Á., Cantón, R., Martínez-Martínez, L. (2003). Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 21(2), 77-82.
- Hirsch, E. B., et al. (2012). In vitro activity of MK-7655, a novel  $\beta$ -lactamase inhibitor, in combination with imipenem against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(7), 3753-3757. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Elizabeth\\_Hirsch2/publication/224819332\\_In\\_Vitro\\_Activity\\_of\\_MK-7655\\_a\\_Novel\\_Lactamase\\_Inhibitor\\_in\\_Combination\\_with\\_Imipenem\\_against\\_Carbapenem-Resistant\\_Gram-Negative\\_Bacteria/links/53ee47c90cf23733e80b7bc8.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Elizabeth_Hirsch2/publication/224819332_In_Vitro_Activity_of_MK-7655_a_Novel_Lactamase_Inhibitor_in_Combination_with_Imipenem_against_Carbapenem-Resistant_Gram-Negative_Bacteria/links/53ee47c90cf23733e80b7bc8.pdf)
- Horcajada, J. P., Cantón, R. (2014). Ceftarolina, un nuevo antimicrobiano de amplio espectro en la era de las multirresistencias. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 321-7. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X1470151X>
- Humar, A. (2011). Response to questions regarding the design and results of the IMPACT trial. *American Journal of Transplantation*, 11(1), 177-178. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-6143.2010.03370.x/full> Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group.
- KDIGO. (2009). Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 9(Suppl 3), 1-155. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.



- Kotton, C. N., et al. (2010). International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation*, 89(7), 779-795. Recuperado de: <http://cdn.gnowee.net/cmv/guidelines/Kotton%202010%20Transpl.pdf>
- Kumarasamy, K. K., et al. (2010). Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases*, 10(9), 597-602. Recuperado de: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2013/01/Emergence-of-a-new-antibiotic-resistance-mechanism-in-India-Pakistan-and-the-UK-a-molecular-biological-and-epidemiological-study.pdf>
- Labarca, J. (2002). Nuevos conceptos en farmacodinamia: ¿debemos repensar cómo administramos antimicrobianos? *Revista Chilena de Infectología*, 19(1), 33-37. Recuperado de [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182002019100005&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182002019100005&script=sci_arttext&tlng=en)
- Larrondo Muguercia, H., Figueiras Oliveros, A., Hidalgo Costa, T., y Espinosa Rivera, F. (2013). Caracterización de pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter* sp. ingresados en una terapia intensiva. *IntraMed Journal*, 2(2). Recuperado de: [http://journal.intramed.net/index.php/Intramed\\_Journal/article/view/246](http://journal.intramed.net/index.php/Intramed_Journal/article/view/246)
- Limaye, A. P., et al. (2008). Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *Jama*, 300(4), 413-422. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Wendy\\_Leisenring/publication/51421716\\_Cytomegalovirus\\_Reactivation\\_in\\_Critically\\_Ill\\_Immunocompetent\\_Patients/links/0c96052320a3fd81bd000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Wendy_Leisenring/publication/51421716_Cytomegalovirus_Reactivation_in_Critically_Ill_Immunocompetent_Patients/links/0c96052320a3fd81bd000000.pdf)
- Ling, L. L., et al. (2015). A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*, 517(7535), 455-459. Recuperado de: [http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/39697827/new\\_antibiotic\\_teixobactin\\_nature\\_2015.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1498590877&Signature=HnOQVuYdereOv6cbmrCAmu8HgBY%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DA\\_new\\_antibiotic\\_kills\\_pathogens\\_without.pdf](http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/39697827/new_antibiotic_teixobactin_nature_2015.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1498590877&Signature=HnOQVuYdereOv6cbmrCAmu8HgBY%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DA_new_antibiotic_kills_pathogens_without.pdf)
- Llagunes, J., Peña, J. (2011). Resistencia a los antibióticos y unidad de cuidados críticos. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 58(9), 535-7. Recuperado de: <http://appsww.elsevier.es/publicaciones/item/pdf?idApp=UINPBA00004N&pii=S0034935611701360&origen=zonadelectura&web=zonadelectura&urlApp=http://www.elsevier.es&estadoItem=S300&idiomaItem=es>
- Lolas Stepke, F. (1997). *Más allá del cuerpo*. Santiago: Editorial Andrés Bello.
- Lucasti, C., Popescu, I., Ramesh, M. K., Lipka, J., Sable, C. (2013). Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(5), 1183-1192. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/a263/a8a2984d9c067f59fe5195c1fbf155ad7a91.pdf>
- Maseda, E., Salgado, P., Gilsanz, F. (2015). Tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas. *Revista Española de Quimioterapia*, 28(1), 12-15. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Francisco\\_Candel/publication/283226595\\_Update\\_in\\_Infectious\\_Diseases\\_2015/links/5753428808ae6807fafeb15a/Update-in-Infectious-Diseases-2015.pdf#page=16](https://www.researchgate.net/profile/Francisco_Candel/publication/283226595_Update_in_Infectious_Diseases_2015/links/5753428808ae6807fafeb15a/Update-in-Infectious-Diseases-2015.pdf#page=16)
- Mateos, S. (2006). *Antivirales*. En Arbiza, J. (ed.). *Temas de Bacteriología y Virología Médica* (673-680). 2da ed. Uruguay: Universidad de la República.
- Mena, J., Gatell, J., García-Sánchez, J., Letang, E., López Suñé, E. (2010). Guía de Terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Editorial Antares.
- Montero, J. G., et al. (2015). Combatting resistance in intensive care: the multimodal approach of the Spanish ICU "Zero Resistance" program. *Critical Care*, 19(1), 114. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/136d/a02f8d40238073ff1d7c6b2ee3e38ecfb51f.pdf>
- Muñoz Price, L., Weinstein, R. (2008). *Acinetobacter* Infection. *The New England Journal of Medicine*, 358, 1271-81. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/L\\_Silvia\\_Munoz-Price/publication/200155224\\_Acinetobacter\\_infection\\_-\\_Reply/links/550ed9c80cf21287416a5799.pdf](https://www.researchgate.net/profile/L_Silvia_Munoz-Price/publication/200155224_Acinetobacter_infection_-_Reply/links/550ed9c80cf21287416a5799.pdf)
- Noda Albelo, A. L., Vidal Tallet, A. (2010). Farmacocinética y farmacodinámica, implicación en un uso más racional de los antimicrobianos. *Revista Cubana de Farmacia*, 44(4), 533-546. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v44n4/far12410.pdf>
- Organización Mundial de la Salud (2011). Urge actuar para salvaguardar el tratamiento con antibióticos. Día Mundial de la Salud 2011. Recuperado de: [http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/whd\\_20110406/es/](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/whd_20110406/es/)

- Organización Mundial de la Salud (2015). Resistencia a los antimicrobianos. Nota descriptiva N°194. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>
- Paño-Pardo, J., et al. (2011). Monitoring activities and improvement in the use of antibiotics in Spanish hospitals: results of a national survey. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(1), 19-25. DOI: [10.1016/j.eimc.2010.05.005](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.05.005)
- Pediamécum. (2012). *Valganciclovir* [Online]. España. Recuperado de: <http://pediamecum.es/valganciclovir/>.
- Peleg, A. Y., Seifert, H. Paterson, D. L. (2008). Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(3), 538-582. Recuperado de: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/acinetobacter\\_baumannii\\_emergence\\_of\\_a\\_successful\\_pathogen.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/acinetobacter_baumannii_emergence_of_a_successful_pathogen.pdf)
- Penié, J. B., González-Piñera, J. G., Rodríguez, M. R., Alfonso, P. P. (1998). Medicamentos antivirales. *Acta Médica*, 8(1), 86-100. Recuperado de: [http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8\\_1\\_98/act13198.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act13198.pdf)
- Quiñones, D., et al. (2014). Emergence of Klebsiella pneumoniae clinical isolates producing KPC-2 carbapenemase in Cuba. *New Microbes and New Infections*, 2(4), 123-126. Recuperado de: <http://pubmedcentralcanada.ca/pmcc/articles/PMC4184581/>
- Quiñones, D., et al. (2015). High prevalence of bla OXA-23 in Acinetobacter spp. and detection of bla NDM-1 in A. soli in Cuba: report from National Surveillance Program (2010–2012). *New Microbes and New Infections*, 752-56. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/7ed9/5b43fdecc56b3a1d7db-467b0873202b37cd.pdf>
- Qureshi, Z. A., et al. (2012). Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing Klebsiella pneumoniae: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(4), 2108-2113. Recuperado de: [http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/46010446/2108.full.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1498677052&Signature=%2By1lxkMBD01nTziX22NeAF8j7HE%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DTreatment\\_Outcome\\_of\\_Bacteremia\\_Due\\_to\\_K.pdf](http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/46010446/2108.full.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1498677052&Signature=%2By1lxkMBD01nTziX22NeAF8j7HE%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DTreatment_Outcome_of_Bacteremia_Due_to_K.pdf)
- Raborn, G. W., Grace, M. G. (2003). Recurrent herpes simplex labialis: selected therapeutic options. *Journal-Canadian Dental Association*, 69(8), 498-504. Recuperado de: <https://cda-adc.ca/jadc/vol-69/issue-8/498.pdf>
- Ramírez Morales, J. A. y Morejón García, M. (2013). El uso de la farmacocinética y la farmacodinamia en el manejo clínico de antimicrobianos. *Rev Cub Farm*, 47(2), 145-146. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v47n2/far01213.pdf>
- Resolución WHA58.27 de 25 de mayo de 2005. Comisión A. Séptimo Informe WHA58/27: Mejora de la contención de la resistencia a los antimicrobianos. Recuperado de: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/23103/1/WHA58\\_27-sp.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/23103/1/WHA58_27-sp.pdf)
- Romo Díaz, C. (2013). Estudio de utilización de antibióticos en una unidad de cuidados intensivos de un hospital público de alta complejidad. Universidad de Chile, Chile. Recuperado de: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/114225>
- Rosemberg, Y. L. (2004). Descripción de la actividad antiviral de Microcina J25 y Fragarina contra virus de importancia sanitaria. Universidad de Belgrano, Buenos Aires. Recuperado de: [http://repositorio.ub.edu.ar/bitstream/handle/123456789/127/97\\_rosemberg.pdf?sequence=2&isAllowed=1](http://repositorio.ub.edu.ar/bitstream/handle/123456789/127/97_rosemberg.pdf?sequence=2&isAllowed=1)
- Simmons, P., Kaushansky, K. and Torok-Storb, B. (1990). Mechanisms of cytomegalovirus-mediated myelosuppression: perturbation of stromal cell function versus direct infection of myeloid cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(4), 1386-1390.
- Sociedad Española de Educación para la Salud, F. Y. D. P. (2016). Antibióticos y Punto Crítico de Resistencia Microbiológica [Online]. Recuperado de: <http://www.sefyp.es/antimicrobianos-2/antibioticos/antibiotico-pcrm-s-i-r>
- Solomkin, J. (1993). Modulation of the Inflammatory Response in Severe Sepsis Madrid, Karger.
- Solomkin, J., et al. (2015). Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-clAI). *Clinical Infectious Diseases*, 60(10), 1462-1471. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/290a/4e93e00965f9202ed9f989cb2e71f264bccd.pdf>
- Taketomo, C. (2012). *Manual de Prescripción Pediátrica*. Estados Unidos: Lexi-comp.

The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 2007.

Torres, A. H., Vázquez, E. G., Martínez, J. H., y Gómez, J. G. (2014). Infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. y *Stenotrophomonas maltophilia*. *Medicine*, 11(56), 3311-3316.

Torres, A. H., Vázquez, E. G., Yagüe, G., y Gómez, J. G. (2010). *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. *Revista Española de Quimioterapia*, 23(1). Recuperado de: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/23/1/hernandez.pdf>

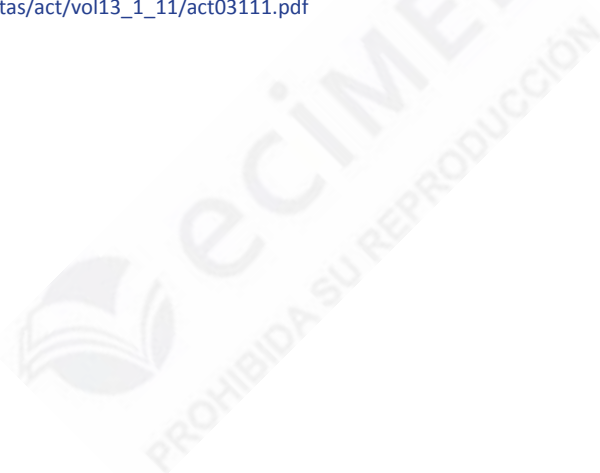
Universitat Autònoma de Barcelona (2015). Nuevo concepto de agente antibacteriano. Recuperado de: <http://www.catalunyavanguardista.com/catvan/nuevo-concepto-de-agente-antibacteriano/>.

Vázquez, J. A., et al. (2012). Efficacy and safety of ceftazidime–avibactam versus imipenem–cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study. *Current Medical Research and Opinion*, 28(12), 1921-1931. DOI: 10.1185/03007995.2012.748653

World Health Organization (2014). WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, world-wide threat to public health. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/>.

World Health Organization. (2014). Antimicrobial resistance. Global report on surveillance. Recuperado de: [http://www.who.int/drugresistance/documents/AMR\\_report\\_Web\\_slide\\_set.pdf](http://www.who.int/drugresistance/documents/AMR_report_Web_slide_set.pdf)

Zamora Marín, R., Espinosa Rivera, F., Halley Posada, M. y Santos Hedman, D. (2011). Política antimicrobiana en un hospital clínicoquirúrgico de tercer nivel. *Revista Acta Médica*, 13(1), 13-29. Recuperado de: [http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol13\\_1\\_11/act03111.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol13_1_11/act03111.pdf)



## PAUTAS PARA EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO DE LAS INFECCIONES EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

*Dr. Moisés Morejón García*

Cada año 18 millones de pacientes presentan una sepsis, de ellos 1400 fallecen diariamente, y la tasa asciende al 1,5 % por año. Este fue el motor impulsor de la “Campaña para Sobrevivir a la Sepsis”, la tasa de mortalidad por sepsis continúa siendo inaceptablemente alta.

La sepsis es una de las primeras causas de morbilidad en las unidades de cuidados intensivos, y representa uno de cada cinco ingresos, llega afectar entre el 40 y el 45 % de los pacientes ingresados, y es la principal causa de muerte, pues alcanza cifras del 30 al 50 % (Álvarez et al., 2010).

La sepsis es un proceso extremadamente complejo que puede conducir al fallo multiorgánico (FMO) y a la muerte, y existen dos factores que definen su evolución: el diagnóstico temprano y el tratamiento precoz y eficaz.

La sepsis es una afección tiempo-dependiente, lo que significa que cuanto menos tiempo transcurra desde el inicio del daño hasta la implementación de las medidas terapéuticas, habrá menos disfunciones orgánicas y como consecuencia menos mortalidad: todo ello refuerza el eslogan “tiempo es tejido”. Pero el hecho de que un alto porcentaje de la antibioticoterapia inicial sea empírica, obliga a crear pautas con respaldo científico para aplicar la medicación, ya que un tratamiento inicial ineficaz tendrá los mismos resultados negativos que un tratamiento tardío. De ahí la importancia del análisis previo que se debe realizar para determinar cuáles serán los antimicrobianos que formarán parte de la antibioticoterapia inicial.

La selección de los antibióticos no debe ser una decisión individual. Por tal motivo se recomienda, en todas las unidades de atención al, la creación de normas y estrategias que reciben el nombre de política de antibióticos. Esta contiene normas (decálogo de normas) y estrategias (de escalación, ciclado de antibióticos, esquemas de tratamiento, guías prácticas, etc.) para tratar de mejorar y optimizar el uso de los antimicrobianos, con el objetivo de conseguir la máxima eficacia y la mínima morbilidad.

### Normas y estrategias para la selección de antibióticos

Varios factores definirán el (o los) antimicrobiano(s) que serán seleccionados para el tratamiento empírico: unos relacionados con el paciente, otros con el posible microorganismo y otros con los antimicrobianos disponibles.

## Factores que se consideran para la selección de la antibioticoterapia empírica

- Procedencia del paciente: comunidad, nosocomio, asistencia sanitaria comunitaria.
- Factores del huésped: edad, comorbilidades, función renal, función hepática, alergias previas, embarazo y lactancia.
- Aislamiento, identificación y sensibilidad del microorganismo causal.
- Selección del antimicrobiano: farmacocinética, farmacodinamia y espectro.
- Vía de administración.
- Dosis e intervalo de dosis.
- Duración del tratamiento.
- Efectos adversos.
- Costo.

### Procedencia del paciente

#### Comunidad

Las infecciones comunitarias que con más frecuencia requieren ingreso en las unidades de cuidados intensivos son las neumonías, meningocelalitis e infecciones del tracto urinario. En las últimas décadas, debido a la multirresistencia bacteriana, la epidemiología de las infecciones comunitarias ha sufrido una variación significativa.

La causa principal de ingreso en la unidad de cuidados intensivos proveniente de la comunidad es la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) grave, y sigue siendo *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) el microorganismo más frecuente, pero en el anciano con comorbilidades los bacilos gramnegativos son otras posibilidades etiológicas, de ahí que la terapia no pueda ir dirigida solo al neumococo, incluso un importante número de agentes patógenos intracelulares (*Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*) pudieran ser la causa de hasta el 20 % de los casos.

Por tal motivo la antibioticoterapia que se recomienda internacionalmente serían betalactámicos (cefalosporinas de tercera generación o amoxicilina/ácido clavulánico) más una quinolona respiratoria (levofloxacino) y un macrólido (azitromicina, claritromicina), estos últimos con determinada prioridad, pues algunos estudios han notificado disminución importante de la mortalidad, en lo que se menciona un efecto inmunomodulador (Blanquer *et al.*, 2010).

También es necesario comentar el problema de la multirresistencia del neumococo, tanto a la penicilina como a los macrólidos, e incluso a las quinolonas respiratorias. Este fenómeno tiene distintos comportamientos geográficos, es decir, mientras en Europa países como España, Portugal y Grecia tienen elevados índices de neumococo resistentes, igual que en Norteamérica, en Latinoamérica según el estudio SENTRY, predominan las cepas medianamente resistentes (CIM = 0,1-1 ug/mL), y menos del 1 % de estas cepas son resistentes a dosis altas de penicilinas, excepto en el sistema nervioso central (bacteriemias, neumonías, otitis media). En muchos países los índices de resistencia a los macrólidos han subido de forma alarmante, por lo que muchos consensos no los recomiendan como monoterapia en el tratamiento ambulatorio de la neumonía adquirida en la comunidad, además, el abuso de las quinolonas respiratorias (levofloxacino, moxifloxacino) ha aumentado los índices de resistencia del neumococo en algunos países (Casellas, 2011).

En los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y factores de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* (bronquiectasias, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave, tratamientos crónicos con esteroides) no debe faltar un tratamiento

antiseudomónico (ceftazidima, piperazilina/tazobactam, cefepime y ciprofloxacino) solo o combinados.

En el caso de la meningoencefalitis cuya causa más frecuente es el neumococo, el tratamiento tiene otro enfoque, ya que por la escasa difusión de la penicilina al sistema nervioso central no permite alcanzar las concentraciones necesarias para vencer la resistencia del neumococo, de ahí que la recomendación sea el empleo de las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima). Incluso en algunos países también ha subido la resistencia del neumococo frente a estas cefalosporinas (9 %), por lo que el tratamiento inicial debe ser la administración de cefalosporinas de tercera generación más vancomicina, hasta que se tenga el resultado del antibiograma (Cataño, 2008).

Otra infección comunitaria que en ocasiones requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos es la infección del tracto urinario, y, aunque la mortalidad por esta enfermedad se considera escasa, en el caso de las urosepsis altas, específicamente las pielonefritis obstructivas agudas por litiasis, pueden provocar hasta el 30 % de mortalidad. Además, la infección del tracto urinario es la causa más frecuente de bacteriemia de origen comunitario, y es uno de los focos infecciosos en los que debe pensar el médico cuando no existe una causa evidente en un paciente séptico, especialmente en los ancianos.

Tampoco *Echerichia coli*, patógeno más frecuente de esta infección comunitaria, queda exenta del fenómeno de la multirresistencia bacteriana. El ascenso en la comunidad de las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), capaces de inactivar las cefalosporinas de tercera generación y el aztreonam, se torna cada vez más preocupante, pues cada vez se halla con más frecuencia en pacientes mayores de 60 años, con sondajes prolongados, procedentes de institución de cuidados, tratados previamente con cefalosporinas y fluorquinolonas. Las infecciones graves por cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido deben ser tratadas con carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem o doripenem). No obstante, cuando la infección no es grave o afecta solo las vías urinarias, los pacientes pueden ser tratados con cefepime, piperazilina/tazobactam, aminoglucósidos, fosfomicina y cefoxitina.

La infección de la piel y las partes blandas no es una causa frecuente de ingreso en la unidad de cuidados intensivos; pero un fenómeno de multirresistencia bacteriana aparecido en la década de 1980 ha creado determinada alarma comunitaria, debido a las cepas de *Stafilococcus aureus* meticilín resistente comunitarias (SARM-CO). Estas cepas producen una exoenzima llamada leucocidina de Pantón-Valentine, que posee un alto poder dermonecrótico, capaz de destruir los leucocitos y provocar complicaciones a distancia, como es el caso de la neumonía necrosante, que puede originar un evento peligroso con una mortalidad que puede alcanzar el 30 % al año y afectaría fundamentalmente a niños y adolescentes sanos. Por tanto, el médico debe tener en cuenta esta complicación ante la aparición súbita de manifestaciones respiratorias en un paciente con infección de la piel y las partes blandas (forúnculos, rasguños infectados e impétigos). Las cepas *Stafilococcus aureus* meticilín resistente comunitarias son el resultado de una mutación genética de la proteína transportadora de penicilina (PBP2), lo cual le confiere resistencia frente a todo betalactámicos, sin embargo, son sensibles a la clindamicina, doxiciclina, minociclina, rifampicina y al sulfametoxazol/trimetoprim; pero en los pacientes graves la recomendación de primera opción son los glicopéptidos (vancomicina o teicoplanina) y como alternativas linezolid, daptomicina, telavancina, tigeciclina y fosfomicina.

## Nosocomio

Las infecciones nosocomiales, definidas como las infecciones adquiridas por el paciente 48 h después de su ingreso, son las complicaciones más comunes del paciente hospitalizado, y aproximadamente un cuarto de estas infecciones ocurren en las unidades de cuidados intensivos, por

lo tanto, representan uno de los problemas más importantes de estas unidades, a pesar de que ellas no representen más que del 5 al 10 % de las camas hospitalarias.

Las infecciones nosocomiales más frecuentes que se presentan en las unidades de cuidados intensivos son la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), las bacteriemias primarias y secundarias y la infección del tracto urinario asociado al sondaje vesical. El fenómeno creciente de la multirresistencia bacteriana ha venido a empeorar el pronóstico de estas afecciones, ya graves.

La neumonía asociada a ventilación mecánica es la principal representante de la enfermedad infecciosa en la unidad de cuidados intensivos, representa el 80 % de las neumonías nosocomiales, y es la causa principal de mortalidad por afecciones infecciosas en las unidades de cuidados intensivos. El tiempo de comienzo de esta infección influye mucho en el enfoque terapéutico, así como en el pronóstico y la evolución de esta afección. La causa de la neumonía asociada a ventilación mecánica que aparece en los cuatro primeros días de la ventilación mecánica es similar a la de la neumonía adquirida en la comunidad, o sea, se trata de los microorganismos que forman parte de la flora o la microbiota de la orofaringe del paciente: *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* meticilín sensible, *E. coli*, y otros. Por tal motivo el tratamiento recomendado es similar al de la neumonía adquirida en la comunidad grave: betalactámicos (cefalosporinas de tercera generación, amoxicilina/ácido clavulánico) más una quinolona respiratoria (levofloxacino) y un macrólido (azitromicina o claritromicina).

Si el evento aparece a partir del quinto día de la ventilación mecánica, se supone que ya el paciente está colonizado con la flora hospitalaria y, por tanto, será distinta su causa. El 80 % se debe a los microorganismos del grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter sp.*). Se trata de una combinación de bacterias grampositivas y gramnegativas que solo el mapa microbiológico de cada unidad con su información de los patógenos más frecuentes y su sensibilidad, podrá permitir elegir la antibioticoterapia inicial; incluso, con esa información habrá que comenzar con una combinación de antibióticos de amplio espectro hasta que se reciba algún resultado microbiológico. Además, a esta gama de posibles microorganismos se suma el gran problema de la multirresistencia bacteriana p. ej., en las unidades de cuidados intensivos el 70 % de los aislamientos de *S. aureus* son SARM, por lo que, si este es uno de los agentes patógenos frecuentes en una determinada unidad de cuidados intensivos, habrá que incluir en la terapéutica inicial la vancomicina o el linezolid. Asimismo, en muchas unidades de cuidados intensivos más del 50 % de las causas de las neumonías asociadas a ventilación mecánica se deben a los bacilos no fermentadores (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*), ambos, grandes productores de betalactamasas de espectro extendido, Amp C, incluso de carbapenemasas, al igual que *K. pneumoniae* y *E. coli*. Otra vez el mapa microbiológico existente en la unidad de cuidados intensivos orientará la antibioticoterapia inicial: si existe un predominio de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido, se debe comenzar con carbapenémicos (imipenem, meropenem o doripenem).

La aparición en 1996 de una enzima capaz de hidrolizar los carbapenémicos (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa [KpC]) y su posterior diseminación ha creado verdadera alarma mundial. América Latina tiene los niveles más elevados de esta enzima, presente en más del 45 % de las cepas de *K. pneumoniae* aisladas en las unidades de cuidados intensivos, incluso cuando son producidas por otras enterobacterias y también por los bacilos no fermentadores. Este hecho complica la evolución del paciente, ya que no existe recomendación terapéutica eficaz contra esta enzima. Se aconsejan combinaciones de colistina, tigeciclina, fosfomicina y aztreonam.

Con estos elementos previos y el análisis del mapa microbiológico de la unidad, se aplicará una combinación de antibióticos que abarque en su espectro todas las posibilidades: vancomi-

cina o linezolid más meropenem con una fluorquinolona o un aminoglucósido. Una vez que se reciba el primer informe microbiológico, se llevará a cabo la de-escalación, siempre teniendo en cuenta que una antibioticoterapia inicial ineficaz sería letal.

Las bacteriemias son junto con la neumonía asociada a ventilación mecánica las infecciones más frecuentes y mortales del paciente en estado crítico, llegan a representar una mortalidad bruta entre el 35 y el 60 %, y su causa principal son los catéteres intravasculares. Los microorganismos más frecuentes causantes de esta infección nosocomial son los estafilococos coagulasa negativos (ECN), *S. aureus* y los enterococos, seguido por los bacilos gramnegativos, entre estos, los primeros son los más frecuentes en la infección relacionada con los catéteres y los últimos con las bacteriemias secundarias a infecciones respiratorias, intraabdominales y del tracto urinario.

En relación con el tratamiento la búsqueda del posible foco de la bacteriemia es indispensable, debido a la posibilidad de remoción quirúrgica y drenaje. Si no hubiera compromiso hemodinámico y si se trata de una bacteriemia primaria o asociada a un catéter intravascular, entonces el estafilococo coagulasa negativo toma el protagonismo y quizás baste la retirada del catéter para eliminar la bacteriemia. Algunos autores recomiendan no retirar el catéter en esta situación, pero otros menos conservadores aconsejan el cambio de catéter bajo guía y, si el cultivo es positivo, se retira el nuevo catéter implantado; si por el contrario, hay inestabilidad hemodinámica, neutropenia o signos de infección en la zona de la punción o metástasis sépticas, se impone la retirada del catéter y la selección de los antibióticos dependerá del mapa microbiológico de cada unidad; pero si se consideran los altos índices de *Staphylococcus aureus* meticilín resistente y una cifra mayor que estafilococo coagulasa negativo meticilín resistentes, la selección de antibióticos no puede prescindir de la vancomicina o linezolid.

Si existe sospecha de bacilos gramnegativos, debe indicarse un tratamiento antiseudomónico combinado: ceftazidima, cefepime, aztreonam o meropenem, unido a ciprofloxacina o aminoglucósidos. Cuando no se pueda determinar el microorganismo más probable, se administrará una triada de antibióticos hasta obtener el resultado del hemocultivo, para luego realizar la de-escalación. Se debe recordar que el tratamiento precoz y eficaz ha demostrado ser un factor fundamental en la disminución de la mortalidad por bacteriemia.

## Asistencia sanitaria comunitaria

Un grupo de pacientes que están recibiendo algún tipo de asistencia sanitaria reciente o continuada (hospitalización domiciliaria, residencias de ancianos, centros de rehabilitación, hemodiálisis, etc.) suelen presentar infecciones adquiridas en la comunidad con características específicas y comparables con las infecciones nosocomiales. Asimismo, tienen un espectro microbiológico e índices de mortalidad similares, y representan hasta el 40 % de las infecciones calificadas hoy día como comunitarias, un elemento que se debe tener en cuenta a la hora de la seleccionar la antibioticoterapia.

## Factores del huésped

La edad, las comorbilidades, la función renal y hepática, las alergias previas, el embarazo y la lactancia son aspectos insoslayables en la decisión de la antibioticoterapia.

La edad de los pacientes admitidos en las unidades de cuidados intensivos es cada vez mayor; la senectud inmunitaria y la presencia de enfermedades inmunodebilitantes son dos factores desfavorables ante la sepsis, lo cual se une a un deterioro orgánico funcional que trae consigo, entre otras dificultades, disminución del filtrado glomerular que es la vía de eliminación de la mayor parte de los antibióticos; esto hará necesario una variación de las dosis e intervalos de dosis de los antibióticos de excreción renal, lo que requiere la aplicación de cálculos para determinar la depuración de la creatinina, mediante la fórmula de Cockcroft-Gault:



$$\text{Depuración de creatinina (mL/min)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina en plasma (mg/dL)}} \times 0,85 \text{ si es mujer}$$

De igual forma, en los pacientes con hepatopatías no se les debe administrar antibióticos de excreción o metabolismo hepático como tetraciclinas, cloramfenicol, macrólidos, etc.

El estado fisiológico del embarazo y la lactancia son otros elementos que se deben tener en cuenta al seleccionar la antibioticoterapia. La mayoría de los antibióticos atraviesa la barrera placentaria y son excretados por la leche materna. Se debe evitar el empleo de antibióticos que pudieran afectar al feto o al lactante como las quinolonas, tetraciclinas, cloramfenicol, metronidazol, sulfamidas y otros, y utilizar en cambio, los más inocuos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y macrólidos que son una mejor opción, siempre teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio.

La *alergia previa* a algún antimicrobiano es interrogante obligatoria, ya que una reacción anafiláctica en un paciente grave empeoraría el pronóstico.

## Aislamiento, identificación y sensibilidad del microorganismo causal

Aunque este aspecto no tiene que ver directamente con la decisión de la antibioticoterapia inicial, no debe olvidarse la toma de muestras previa a la aplicación de los antibióticos. Esto desempeña un papel decisivo en la de escalación futura, por lo que siempre se deben obtener cultivos apropiados para optimizar la identificación de los agentes causales. Al menos deben realizarse dos hemocultivos: uno percutáneo y otro a través de cada vía de acceso vascular. También deben obtenerse cultivos de otros sitios como la orina, el líquido cefalorraquídeo, las heridas, secreciones respiratorias u otras secreciones corporales, antes que la terapia antibiótica sea iniciada.

## Selección del antimicrobiano: farmacocinética, farmacodinamia y espectro

Luego de analizar los acápites anteriores el médico debe pasar a la selección de la antibioticoterapia. Hoy día, además del espectro con las particularidades mencionadas de la multirresistencia bacteriana, piedra angular del tratamiento, son definitorias las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antibióticos. Otros dos elementos básicos para la selección y eficacia de los antibióticos son la difusión a órganos y tejidos, y las concentraciones posibles de alcanzar en el lugar de la sepsis.

## Vía de administración

En el paciente con sepsis se preconiza la administración de los antibióticos por vía intravenosa, y existen varias razones que justifican esta recomendación: una de ellas es la necesidad de alcanzar, lo más rápido posible, concentraciones bactericidas mínimas en sangre, de ahí que se deba administrar en la primera dosis las llamadas dosis de cebamiento o ataque. En ocasiones estas dosis son tan altas que solo pueden aplicarse por esta vía, p. ej., vancomicina a razón de 15 mg/kg, tigeciclina a 100 mg, metronidazol a 15 mg/kg, etc., además, muchos pacientes graves tienen compromisos vasculares que dificultan tanto la absorción como la distribución cuando se aplican por vía oral o intramuscular, ejemplo, los diabéticos, pacientes con insuficiencia cardíaca, en *shock*, etc. Por estas razones, la mayoría de los antibióticos indicados contra la sepsis se aplican solo por vía intravenosa como el meropenem, piperacilina/tazobactam, vancomicina, colistina, tigeciclina, etc.

## Dosis e intervalo de dosis

La aplicación de una adecuada dosis e intervalo de dosis definirá alcanzar o no los objetivos de la antibioticoterapia: mejoría clínica y erradicación microbiológica. En un momento en

que el fenómeno de la multirresistencia bacteriana aumenta y el desarrollo de nuevos antibióticos está enlentecido, una forma para lograr mayor eficacia con los existentes es aprovechar al máximo sus propiedades farmacológicas. De ahí surgen los índices farmacocinético-farmacodinámicos, con ellos se logra un acercamiento más íntimo a la interrelación bacteria-antibióticos, principalmente relacionando las concentraciones de antibióticos alcanzadas en el ser humano (farmacocinética) y su acción sobre la bacteria (farmacodinamia). Desde el punto de vista farmacodinámico existen dos grupos de antibióticos: con efecto antibacteriano tiempo-dependientes y con efecto antibacteriano concentración-dependientes, además existe un tercer grupo con ambas características.

El primer grupo comprende los betalactámicos, glicopéptidos y oxazolidinonas; este grupo ejerce su actividad bactericida cuando las concentraciones bactericidas son mantenidas de cuatro a cinco veces por encima de la concentración inhibitoria mínima del microorganismo, al menos el 50 % del intervalo interdosis; razón por la que se recomienda aplicarlos en infusión, bien podría ser de 24 h o entre 3 y 4 h.

El segundo grupo está integrado por aminoglucósidos, fluorquinolonas, tigeciclina, daptomicina, azitromicina y cetólidos. Estos aumentan su acción en la medida que aumenta su concentración, con la característica de tener un considerable efecto posantibióticos, tanto frente a bacterias grampositivas como gramnegativas; por eso su acción bactericida continúa, a pesar de que los niveles en sangre se encuentren por debajo de la concentración inhibitoria mínima, y se deben administrar en el menor número de dosis, preferiblemente en monodosis diaria.

El tercer grupo abarca los antibióticos bacteriostáticos tiempo-dependientes, que por tener un prolongado efecto posantibiótico también se han considerado como concentración-dependientes, entre estos se encuentran claritromicina, clindamicina, tetraciclinas y estreptograminas.

## Duración del tratamiento

No existe consenso sobre la duración del tratamiento de la sepsis en la unidad de cuidados intensivos, pero todos coinciden en que deben predominar los criterios clínicos, sin dejar de lado otros (microbiológicos, imagenológicos y humorales). Algunos factores inherentes al paciente (estado inmunológico, edad, comorbilidades) y otros a la sepsis (agente causal y sensibilidad, lugar de la sepsis, prótesis, dispositivos intravasculares, ventilación mecánica, etc.) influirán en el tiempo de tratamiento, el cual se debe prolongar hasta 48-72 h después de desaparecidos los signos y síntomas relevantes de sepsis (fiebre, leucocitosis, inestabilidad hemodinámica, polipnea).

Algunos autores recomiendan que el tratamiento de la sepsis provocada por patógenos gramnegativos en pacientes inmunocompetentes debe durar de 10 a 14 días, mientras que las infecciones por microorganismos multirresistentes (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Stafilococcus aureus* meticilín resistente, productores de betalactamasas de espectro extendido) se debe prolongar durante 21 días.

Con el advenimiento de los nuevos reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y procalcitonina) han surgido nuevas recomendaciones, ninguna sustituye el criterio clínico, pero sí lo apoya, por tanto, se recomienda que proteína C reactiva menor que 8 mg/L y procalcitonina menor que 0,5 ng/mL, pudieran ser criterios humorales que respalden el final de una antibioticoterapia.

## Efectos adversos

La Organización Mundial de la Salud ha propuesto en el inicio del tercer milenio la creación de una alianza mundial para la seguridad de los pacientes en su tránsito por la asistencia sanitaria, de acuerdo con el viejo aforismo hipocrático: *ante todo no hacer daño*, esto unido al reporte del Centro de Prevención y Control de Enfermedades de Atlanta, de 142 000 consultas anuales

en servicios de urgencia por reacciones adversas a antibióticos, se tiene la obligación de pensar en las posibilidades de minimizar y vigilar la aparición de estas.

Antibióticos promotores de arritmias como las fluorquinolonas de tercera y cuarta generación, deben ser evitados o utilizados con cautela en pacientes cardiopatas; la aplicación de vancomicina debe ser en la dilución y tiempo indicado para evitar el síndrome del cuello rojo y el espasmo torácico; la vigilancia hematológica con el uso del linezolid no puede ser olvidada; el uso de la daptomicina y la posibilidad de una miopatía debe estar presente; el efecto neurotóxico de los aminoglucósidos debe ser vigilado de cerca, etc.

## Costo

Entre el 30 y el 50 % del presupuesto total de medicamentos de un hospital se dedican a los antibióticos, las políticas para la restricción de antibióticos han logrado ahorros significativos en la atención en salud, sin que esto influya de forma negativa en la morbimortalidad de los pacientes.

La sepsis representa el 40 % del gasto de las unidades de cuidados intensivos, se estima que en dichas unidades el consumo es 10 veces mayor que en la sala de cuidados generales.

Existen varias razones para pensar en costo antes de la antibioticoterapia, este parámetro no debe influir en la selección del antibiótico necesario, pero sí en evitar una mala elección, el decálogo de normas de políticas de antibióticos en pacientes en estados críticos plantea utilizar antibióticos solo cuando existe sospecha clínica y/o microbiología de una infección, incluso en pacientes febriles, un importante grupo de causas no infecciosas deben ser descartadas, aunque en los pacientes críticos puede ser difícil diferenciar entre sepsis (respuesta inflamatoria sistémica debido a la infección) y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica debido a otros estímulos inflamatorios de naturaleza no infecciosa (traumatismo, poliartritis, pancreatitis, hemorragia, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, síndrome pospericardiotomía y otras) que al inicio evolucionan con la misma expresividad clínica, lo que podría conducir a un uso inadecuado y, por supuesto, a un aumento de los costos innecesario.

También resulta gasto innecesario de antibióticos tratar colonizaciones, un importante número de aislamientos microbiológicos en unidades de cuidados intensivos son solo colonizaciones, ocurre en muestras en las que existe de forma habitual una flora endógena (esputo, aspirado traqueal, heces, piel o el aislamiento en sangre) o en muestras pulmonares incluso en las obtenidas con métodos invasivos (catéter telescópico protegido, lavado broncoalveolar, etc.) de patógenos escasamente virulentos (estafilococo coagulasa negativo, *Corynebacterium sp.*). En todos los casos debe hacerse un análisis clínico-humoral, ya que los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, procalcitonina) también podrían ayudar en la definición de colonización o infección.

Alrededor del 50 % de los pacientes hospitalizados reciben antibióticos, de ellos entre el 30-50 % son innecesarios, en el caso de las unidades de cuidados intensivos el uso frecuente sobrepasa el 60 %, un estudio en 14 unidades de cuidados intensivos europeas encontró que el 62 % de los pacientes estaban recibiendo antibióticos, más de la mitad con más de un antibiótico; los antibióticos utilizados en unidades de atención al grave son más potentes, más modernos y más caros debido entre otras cosas al tipo de sepsis y la presencia más frecuente de patógenos multirresistentes. El Decálogo también plantea obtener respuesta rápida del laboratorio de microbiología, lo cual pudiera abaratar los costos de la antibioticoterapia. En el momento actual, con el desarrollo de sistemas automatizados, se pueden obtener resultados de hemocultivos entre 2 y 3 h, lo que sumado a otros métodos rápidos de identificación de antígenos o toxinas, incluso modernas técnicas de biología molecular, se puede realizar rápida de escalación y así abaratar con creces el tratamiento con antibióticos.

En resumen, la adecuada antibioticoterapia empírica precoz es determinante en el pronóstico del enfermo con sepsis, ya que su selección inadecuada se puede asociar con mayor incidencia de disfunción multiorgánica y mayores tasas de letalidad. Para alcanzar este objetivo, es necesario tener en cuenta varios factores como: condiciones del huésped, tipo de sepsis, farmacocinética, farmacodinamia y espectro de los antimicrobianos seleccionados, vía de administración, dosis e intervalos de la misma, así como la microbiología local. La confección de protocolos de actuación adaptados a las características de cada unidad es imprescindible para lograr los resultados deseados.

## Bibliografía

- Álvarez Lerma, F., Sierra Camerino, R., Álvarez Rocha, L., Rodríguez Colomo, O. (2010). Política de antibióticos en pacientes críticos. *Medicina Intensiva*, 34(9), 600-608. Recuperado de: <http://public-files.prbb.org/publicacions/b758f560-faea-012d-a845-000c293b26d5.pdf>
- Aranaz, J. M., et al. (2006). La asistencia sanitaria como factor de riesgo: los efectos adversos ligados a la práctica clínica. *Gaceta Sanitaria*, 20(Supl 1), 41-47. Recuperado de: <http://www.sespas.es/informe2006/p1-5.pdf>
- Arencibia, F. y Ugarte, S. (2011). *Emergencias médicas y paciente crítico. Consideraciones previas a la terapia antibiótica.*, Chile, Mediterráneo.
- Blanquer, J., Solé Violán, J., Carvajal, J. y Lucena, F. (2010). Infecciones comunitarias que requieren ingreso en UCI. *Medicina Intensiva*, 34(6), 388-396. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Jordi\\_Violan/publication/229022737\\_Infecciones\\_comunitarias\\_que\\_requieren\\_ingreso\\_en\\_UCI/links/004635213a92b2cd35000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Jordi_Violan/publication/229022737_Infecciones_comunitarias_que_requieren_ingreso_en_UCI/links/004635213a92b2cd35000000.pdf)
- Casellas, J. M. (2011). Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Revista Panameña Salud Pública* 30(6), 519-528. Recuperado de: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v30n6/a04v30n6>
- Cataño, J. C. (2008). Impacto económico y ecológico del infectólogo en los hospitales. *Acta Médica Colombiana*, 33(2), 58-62. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v33n2/v33n2a3.pdf>
- De La Lastra, V., Ulloa, M. T., Pinto, M., Vidal, M. y Silva, F. (2010). Serinocarapenemas de clase A en enterobacterias. *Revista Hospital Clínico Universidad Chile*, 21232-237. Recuperado de: [http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/124191/serinocarapenemas\\_clase\\_a.pdf?sequence=1](http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/124191/serinocarapenemas_clase_a.pdf?sequence=1)
- Dellinger, R., et al. (2013). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Medicine*, 39, 165-228. Recuperado de: <https://evidence-basedpractice.osumc.edu/Documents/Guidelines/2012%20Surviving%20Sepsis.pdf>
- Delotte, J., Isnard, V. y Bongain, A. (2007). Uso de antibióticos en la mujer durante el embarazo y la lactancia. *EMC-Tratado de Medicina*, 11(2), 1-5.
- Díaz, E., Lorente, L., Valles, J. y Rello, J. (2010). Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Medicina Intensiva*, 34(5), 318-324. Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/medinte/v34n5/puesta.pdf>
- Gales, A. C., Castanheira, M., Jones, R. N., Sader, H. S. (2012). Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: Results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). *Diag Microbiol Infect Dis*, 73:354-60. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889312001563?via%3DIihub>
- Izzedine, H. y Launay-Vacher, V. (2007). Antibióticos y riñón. *EMC - Tratado de Medicina*, 11(4), 1-5. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541007706256>
- León Gil, C., et al. (2007). Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias hospitalarios. *Medicina Intensiva*, 31(7), 375-387. Recuperado de: [http://www.semes-cv.es/pdfconsenso/pdf\\_13\\_ODxz.pdf](http://www.semes-cv.es/pdfconsenso/pdf_13_ODxz.pdf)
- Luppi, M. (2008). Nuevas formas de terapia antibiótica en unidad de cuidados intensivos. *Medwave*, 8(10). Recuperado de: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Congresos/1784>

- Morejón García, M. (2012). Panorama infeccioso actual en América Latina. *La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica Latinoamericana*, 2(2), 4-10. Recuperado de: <http://sdir.org/pdf/gacetainfmicrobiol-clinvol2n2.pdf#page=7>
- Olaechea, P. M. (2009). Infecciones bacterianas en el paciente crítico: revisión de los estudios publicados entre 2006 y 2008. *Medicina Intensiva*, 33(4), 196-206. Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/medinte/v33n4/revision2.pdf>
- Paterson, D. L. (2007). Tratamiento de las infecciones por microorganismos productores de BLEE. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 25(Supl. 2), 60-63. Recuperado de: <http://apps.wl.elsevier.es/publicaciones/item/pdf?idApp=UINPBA00004N&pii=13112091&origen=zonadelectura&web=zonadelectura&urlApp=http://www.elsevier.es&estadotem=5300&idiomatem=es>
- Rodríguez Colomo, O., et al. (2008). Utilización de antibióticos en el tratamiento de infecciones por cocos grampositivos multirresistentes en pacientes críticos. *Medicina Intensiva*, 32(6), 263-271. Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/medinte/v32n6/original1.pdf>
- Sabatier, C., Peredo, R. y Vallés, J. (2009). Bacteriemia en el paciente crítico. *Medicina Intensiva*, 33(7), 336-345. Recuperado de: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-56912009000700004&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912009000700004&lng=es).
- Sandiumenge, A. and Rello, J. (2012). Ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms: cause, clinical features, and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 18(3), 187-193. Recuperado de: <http://ovidsp.tx.ovid.com/ovftpdfs/FPDDNCLBIDPHHE00/fs047/ovft/live/gv024/00063198/00063198-201205000-00005.pdf>
- Waterer, G. W. (2010). Are macrolides now obligatory in severe community-acquired pneumonia? *Intensive Care Medicine*, 36(4), 562-564. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Grant\\_Waterer/publication/40046222\\_Editorial\\_Are\\_macrolides\\_now\\_obligatory\\_in\\_severe\\_community-acquired\\_pneumonia/links/00463528e06e5dd78e000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Grant_Waterer/publication/40046222_Editorial_Are_macrolides_now_obligatory_in_severe_community-acquired_pneumonia/links/00463528e06e5dd78e000000.pdf)

## TRATAMIENTO DE LA CANDIDIASIS INVASIVA EN CUIDADOS INTENSIVOS

*Dr. Reynol Rubiera Jiménez*

La candidiasis invasiva agrupa una variedad de enfermedades graves oportunistas que incluyen candidemia, endocarditis, meningitis, endooftalmitis y afección de diversos órganos profundos.

La candidiasis invasiva representa el 75 % de las infecciones por hongos en pacientes hospitalizados en EE.UU., su frecuencia varía de acuerdo con el servicio de hospitalización y los factores de riesgo del paciente. Se estima que el 5 % de los pacientes hospitalizados en las UCI van a desarrollar una enfermedad por hongos, especialmente candidiasis invasiva (3-6 %) con el consiguiente aumento de la morbimortalidad. Al mismo tiempo se han venido observando cambios en la epidemiología de las especies de *Candida* y existen, además, variaciones en su prevalencia y en la resistencia de algunas especies a los antimicóticos según su localización geográfica.

Los hongos pueden inducir un amplio espectro respuestas en el huésped, que varía desde colonización a la infección cuya expresión sería la candidemia, candidiasis diseminada y la sistémica.

### Conceptos

**Colonización.** Detección de una o más cepas de especies de *Candida* en muestras no estériles, p. ej., orina, heces, exudados de heridas o mucosas, líquido gástrico, aspirado bronquial, drenajes, catéteres, etc.

**Infección.** Presencia de una o más cepas de especies *Candida* en muestras que deben obtenerse mediante un procedimiento estéril como biopsia, punción percutánea, intervención quirúrgica, con sospecha clínica o radiográfica de infección. Las muestras son obtenidas de sangre, líquidos (cefalorraquídeo, pleural, pericárdico, peritoneal, articular), biopsias de tejidos, pus o exudado de cavidades o abscesos.

**Candidemia.** Aislamiento de especies de *Candida* en hemocultivo.

**Candidiasis sistémica.** Infección de uno o más órganos que puede producirse por vía hematogena o alteraciones locales de la anatomía o cuerpos extraños que permiten la entrada del hongo.

**Candidiasis diseminada.** Candidiasis sistémica con afección de dos o más órganos sin relación de contigüidad, donde se produce la extensión vía hematogena.

El inicio rápido de la adecuada terapia antifúngica es esencial para el control de las infecciones invasivas por *Candida*, y se ha demostrado que reduce la mortalidad, sin embargo, el diagnóstico

precoz de la candidiasis invasiva sigue siendo un desafío, y los criterios para comenzar la terapia antifúngica empírica en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos no están bien definidos.

## Epidemiología

Existen más de 150 especies de *Candidas* de las cuales 15 son patógenas para el hombre (Véase tabla 138.1) capaces de producir candidiasis invasiva. Las mismas forman parte de la flora endógena del hombre y animales domésticos. Aunque la cepa infectante es más frecuente parte de la flora endógena del huésped, la adquisición nosocomial se ha descrito.

**Tabla 138.1.** Especies de *Candida* patógenas para el humano

<i>C. albicans</i>	<i>C. dubliniensis</i>
<i>C. glabrata</i>	<i>C. pelliculosa</i>
<i>C. tropicales</i>	<i>C. kefyr</i>
<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. lipolytica</i>
<i>C. krusei</i>	<i>C. famata</i>
<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. inconspicua</i>
<i>C. lusitaniae</i>	<i>C. rugosa</i>
	<i>C. norvegeni</i>

Adaptado de: Ostrosky Zeichner, L., *et al.* (2007). Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 26(4): 271-76.

Aunque *C. albicans* es la causa más común de candidemia, especies no albicans (Véase fig. 138.1) de *Candida* como las *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y la *C. krusei* han sido aisladas en hemocultivos con mayor frecuencia. La incidencia de cada especie varía en diferentes poblaciones de pacientes y regiones geográficas, en América Latina las especies más comunes son: *C. albicans* (más frecuente), *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, así como *C. glabrata* con menos frecuencia.

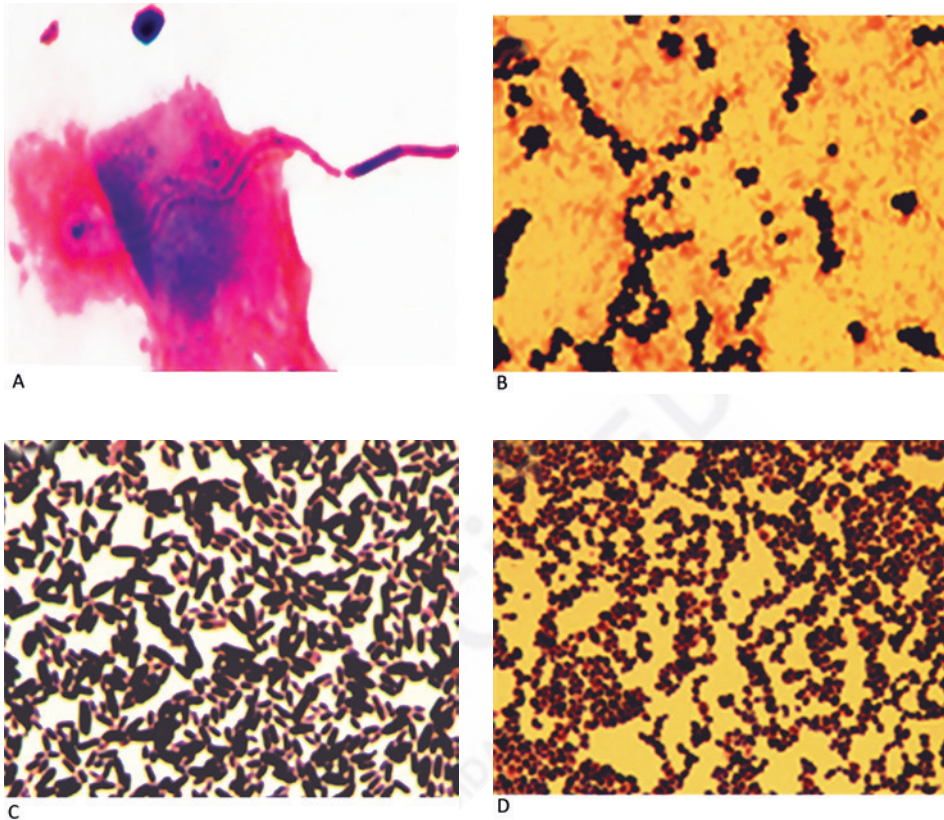
El conocimiento de lo expuesto es importante, la susceptibilidad a los antimicóticos varía según las especies de *Candidas*, p. ej., tanto *Candida glabrata* como *C. krusei* son especies poco sensibles al fluconazol; *C. krusei* es de manera intrínseca resistente a este antifúngico. La *C. glabrata* se ha aislado en pacientes neutropénicos, masculinos, con enfermedad renal y/o respiratoria crónica, además de antecedentes de exposición previa a drogas antimicóticas. En el caso de *Candida tropicalis* tiene gran capacidad invasiva y *C. parapsilosis* se relaciona con el manejo inadecuado de los catéteres, contaminación de material quirúrgico o transmisión horizontal a partir de infecciones del personal en la unidad de cuidados intensivos.

El uso previo de fluconazol y la cateterización venosa central constituyen factores de riesgo para candidemia por especies de *Candida* no albicans.

En el periodo de 1979 al 2000 se realizó estudio epidemiológico en EE.UU., que identificó la candidemia como la tercera causa de aislamiento de infecciones nosocomiales en hemocultivos de pacientes en estado crítico, tendencia que se evidenció en los años sucesivos con lo cual se demostró incidencia 10 veces superior en las unidades de cuidados intensivos con respecto a otras salas de hospitalización.

## Factores de riesgos

Los pacientes inmunodeprimidos y aquellos en estado crítico hospitalizados en unidades de terapia intensiva tienen mayor riesgo de presentar candidiasis invasiva. (Véase tabla 138.2).



Tomado de: Laboratorio de Microbiología. Hospital Cubano en Catar, 2014.

**Fig. 138.1.** Algunas especies de Candidas. A: *Candida albicans*. B: *Candida glabrata*. C: *Candida krusei*. D: *Candida parapsilosis*.

**Tabla.138.2. Factores de riesgo para candidiasis invasiva**

Índices de colonización	APACHE score II>20
Uso de antibióticos de amplio espectro	Catéter central
Inmunodeprimidos	Candiduria>105 ufc/mL
Neutropenia	Edades extremas
Pacientes con el 50 % o más de quemadura	Diabetes
Pérdida de la barrera fisiológica del tracto digestivo	Fallo renal
Cirugía mayor	Cirugía reciente
Cirugía del tracto urinario en presencia de candiduria	Sonda urinaria



**Tabla 138.2.** Continuación.

Índices de colonización	APACHE score II>20
Trauma severo (ISS>20)	Catéteres vasculares
Nutrición parenteral	Estadía mayor que 7 días en unidad de terapia intensiva
Hemodiálisis	Múltiples transfusiones

Adaptado de: Eggimann, P., Bille, J., and Marchetti, O. (2011). Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Annals of Intensive Care*, 1(1): 37.

- Los pacientes inmunodeprimidos conforman un riesgo especial para la candidemia e incluyen:
- Enfermedades hematológicas.
  - Los receptores de trasplantes de órganos o de células madre hematopoyéticas.
  - Los que reciben agentes quimioterapéuticos especialmente asociados con daño de la mucosa gastrointestinal.

En las unidades de terapia intensiva se registra el mayor número de candidiasis invasiva y se destacan las que atienden grandes quemados, posoperados de cirugía abdominal y trauma; además, se deben considerar otros factores como la presencia de catéter venoso central, el uso de nutrición parenteral, aquellos en estado crítico que muestran una puntuación APACHE II por encima de los 20 puntos, entre otros.

Dentro de los factores de riesgos más importantes para la candidemia por especies no albicans se encuentran el uso de catéter venoso central y uso profiláctico de fluconazol en el caso específico de la *Candida glabrata*, edad por encima de 60 años, cirugía abdominal reciente, uso de cefalosporinas y presencia de tumores sólidos cuentan como características más frecuentes. La mayoría de las especies de *Candida* no albicans muestra resistencia al fluconazol, por lo que el conocimiento de los factores de riesgos antes mencionados es vital para iniciar la terapéutica empírica.

## Patogenia

En el desarrollo de la candidiasis invasiva hay que tener presente diferentes factores como: grado de colonización, estado de la barrera mucocutánea e inmunidad del huésped. Las vías de ingresos serán a partir de la flora habitual, en este caso vía endógena o la llamada vía exógena por penetración a la sangre en el uso de catéteres venosos centrales o contaminación de los fluidos suministrados. Por último y no menos importante se encuentran los factores de virulencia de la especie, que incluye capacidad de adherencia, producción de hifas y pseudohifas, y de enzimas extracelulares.

La colonización con especies de *Candida* es un predictor independiente de la candidiasis invasiva. La candidemia es muy poco frecuente en un paciente que está libre de la colonización de levaduras.

Se considera que la *Candida* alcanza el torrente sanguíneo mediante tres vías fundamentales: a través de la mucosa del tracto gastrointestinal, mediante un catéter vascular y a partir de un foco localizado de infección, como la pielonefritis.

La penetración a través de la mucosa del tracto gastrointestinal es probablemente el mecanismo más común para las especies de *Candida* en el torrente sanguíneo de los pacientes en estado crítico. Las especies de *Candida* son parte de la flora normal del intestino, muchos de los factores ya indicados conducen al crecimiento excesivo de levaduras y ulterior salida del intestino hacia la sangre. La infección del torrente sanguíneo asociada con catéteres vasculares es cada vez más importante.

En el lugar de la inserción puede ocurrir colonización por *Candida* de dispositivos vasculares permanentes, especialmente los catéteres centrales, y provocar más tarde candidemia.

La nutrición parenteral total es un factor de riesgo importante para la candidemia, aunque su mecanismo por el cual aumenta el riesgo de la candidemia no se entiende bien, un estudio *in vitro* sugiere que la emulsión de lípidos presentes en las soluciones de nutrición parenteral total aumenta la producción de la biopelícula en los catéteres de elastómero de silicona, y facilita el crecimiento de *C. albicans*.

## Clínica

No existe un cuadro clínico específico de candidiasis invasiva, la elevada sospecha clínica teniendo en cuenta los factores de riesgos antes mencionados, la colonización de varios sitios y la estadía en terapia intensiva contribuyen a la identificación precoz. Puede simular la clínica de una infección bacteriana grave y expresarse como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con intensidad variable, o de forma aislada como un *shock* séptico con una incidencia elevada de fallo multiorgánico y mortalidad.

La fiebre como elemento inespecífico está presente, puede aparecer en pacientes con estadias con más de una semana en la unidad de cuidados intensivos, con los factores de riesgos mencionados, o modificar sus características a pesar de la antibioticoterapia indicada. El cuadro clínico puede evolucionar por todo el espectro de un síndrome de sepsis.

Los indicios clínicos en el examen físico de la diseminación hematógena de *Candida* incluyen lesiones características oculares, lesiones en la piel y con menos frecuencia abscesos musculares. La frecuencia de lesiones oculares en pacientes con candidemia es variable, del 2 al 26 % en los diferentes estudios. Todos los pacientes con candidemia deben ser sometidos a un examen oftalmológico por un oftalmólogo, para buscar evidencias de endooftalmítis, con síntomas oculares o sin ellos, en la primera semana del diagnóstico, como se recomienda en las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (siglas en inglés IDSA) para el tratamiento de la candidiasis.

Las lesiones cutáneas tienden a aparecer de repente como grupos de pústulas dolorosas en una base eritematosa, pueden ocurrir en cualquier área del cuerpo. Las lesiones varían desde pequeñas pústulas, que pueden ser fácilmente perdidas, hasta otras nodulares con varios centímetros de diámetro, y aparecen necróticas en el centro. Con menor frecuencia los pacientes refieren dolor en un grupo muscular causado por microabscesos.

## Diagnóstico

El diagnóstico de certeza es complejo, para definirlo es necesario que exista correlación entre: examen directo, cultivos y cuadro clínico. Cuando se aíslan de una muestra clínica es necesario determinar si es un contaminante, está colonizando o está causando infección (Véase fig. 138.2).

## Sospecha clínica

- Criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica persistente en pacientes no neutropénicos que estén recibiendo antibioticoterapia de amplio espectro con cultivos bacterianos negativos.
- Exploración clínica general que oriente hacia un foco posible de infección, y permita estratificar la gravedad del paciente.
- Buscar lesiones cutáneas y en mucosas que sugieran infección superficial o colonización, que pueden orientar sobre la presencia de una infección profunda.

- Examen del fondo de ojo para buscar la presencia de endoftalmitis, la cual debe considerarse como un signo de infección diseminada por levaduras.

La estratificación de la gravedad se realiza basado en la presencia o ausencia de sepsis, sepsis y *shock* séptico.

La presencia de factores de riesgo incrementa la sospecha clínica y la decisión de iniciar tratamiento antifúngico empírico en pacientes en estado crítico.

De los estudios microbiológicos recomendados, ante la sospecha de candidemia y candidiasis diseminada, la “regla de oro” es el hemocultivo, estos son fundamentales en el diagnóstico. Para optimizar su rendimiento deben obtenerse dos o tres muestras mediante punción de vía periférica, en cantidad superior a 20 mL, y ser procesadas mediante métodos automatizados. Independientemente del número de hemocultivos obtenidos, el valor predictivo de candidemia solo en un cultivo positivo es alto y requiere tratamiento. Si el hemocultivo está asociado a la presencia de catéter venoso central, este debe ser retirado. En pacientes neutropénicos existe clara evidencia de mayor mortalidad si los dispositivos vasculares se preservan y, en el paciente en estado crítico, el manejo no difiere.

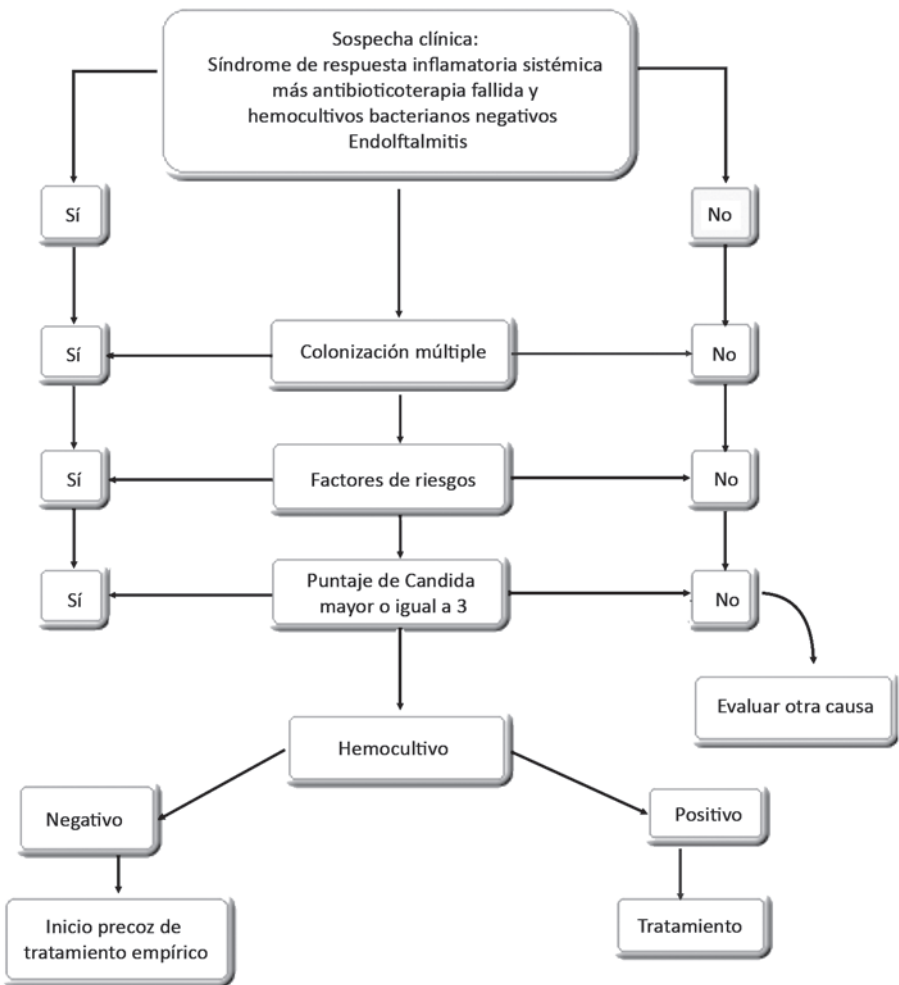


Fig. 138.2. Algoritmo diagnóstico de la candidiasis sistémica.

Los cultivos de muestras no estériles (exudados de heridas o mucosas, aspirado bronquial, orina o líquido gástrico, drenajes) son útiles para conocer el grado de colonización que constituye un factor de riesgo importante. Siempre se debe especificar que se solicita búsqueda de hongos para el procesamiento adecuado de las muestras por microbiología; los hongos tienen un crecimiento más lento que las bacterias y a veces precisan medios de cultivo selectivos, y realizar pruebas de sensibilidad si procede. Un inconveniente de todos los sistemas de cultivo de sangre para el diagnóstico de la candidemia es que se requieren de uno a tres días para el crecimiento y de uno a dos días como adicional para la identificación del organismo después del cultivo en medio Aggar.

En pacientes con signos focales, la biopsia se debe realizar para tinción, cultivo y evaluación histopatológica. Métodos de diagnóstico basados en el no uso de medios de cultivo incluyen la detección en la circulación de metabolitos fúngicos antigénicos, componentes de la pared celular de hongos, anticuerpos y el ADN de hongos. Si se encuentran disponibles el uso de 1,3 beta-D-glucano D (componente de la pared celular de *Candida*, propuesto como marcador biológico de las infecciones fúngicas invasivas), técnicas de medicina molecular (reacción de polimerasa en cadena) y ensayos de anticuerpos manano y antimanano, pueden agilizar el diagnóstico de candidiasis invasiva como causa de la infección. No obstante, el diagnóstico precoz de la candidiasis invasiva sigue siendo un desafío, y los criterios para iniciar la terapia antifúngica empírica descansan en la sospecha clínica.

Las recientes directrices de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas sugieren que la terapia antifúngica empírica se debe considerar en los pacientes en estado crítico con factores de riesgo para la candidiasis invasiva y ninguna otra conocida causa de la fiebre.

Generalizar el uso de agentes antifúngicos sería insostenible por los costos y la aparición de resistencia. Para garantizar la terapia adecuada y oportuna, así como evitar el uso innecesario de agentes antifúngicos, algunos autores han desarrollado reglas de predicción clínica que identifica los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos con alto riesgo de candidiasis y para quienes el inicio de la terapia antifúngica empírica podría ser justificada. Sin embargo, hay muchas preocupaciones sobre estas reglas: elevada especificidad, pero baja sensibilidad, no validación prospectiva y el uso complicado.

En el 2006 un grupo español, mediante la base de datos del Estudio Proyecto de Prevalencia de Candidiasis, identificó cuatro predictores de infección por *Candida* invasiva comprobada, sobre la base de estos, fue construido un puntaje llamado *Candida score*. En el 2009 el mismo grupo demostró significativa asociación lineal entre los valores crecientes de la puntuación *Candida* y la tasa de infecciones invasivas por *Candida*, al demostrar un elevado valor predictor negativo de este sistema de puntuación, lo cual indica que en presencia de menos de tres puntos en este sistema es muy improbable que un paciente muestre esta condición.

Es necesario considerar, en todos los sistemas de puntuación estudiados para estratificar el riesgo de candidiasis invasiva, la búsqueda de colonización por *Candida* se efectúa mediante vigilancia microbiológica sistemática de los sitios colonizados, lo que incorpora sitios no evaluados casi siempre por el médico clínico. En este score en particular, al ingreso y cada semana hasta el egreso, se evalúan los sitios o muestras siguientes: aspirado traqueal, exudado orofaríngeo, aspirado gástrico y orina. Pueden considerarse además muestras tales como deposiciones, exudados de heridas, drenajes y algunos más evidentes como sangre y catéteres vasculares.

## Tratamiento

En el enfoque terapéutico de la candidiasis invasiva se debe tener en consideración que la instauración precoz del tratamiento determinará menor mortalidad, de ahí que la mayoría de

los autores lo recomiendan de manera empírica basados, como se ha venido comentado, en la presencia de factores de riesgos, el grado de colonización y mediante índices pronósticos desarrollados para tal efecto, como el puntaje de Candida desarrollado por el grupo español (León y colaboradores) con elevado valor predictivo negativo.

La demora para obtener un aislamiento por hemocultivos hasta 96 h, unido a que solo el 60 % de ellos serían positivos y la mortalidad elevada de esta entidad, permiten la conducta rápida ante la sospecha. Se recomienda elegir el antifúngico en función de: gravedad del paciente, toxicidad relativa, posibles alteraciones en la depuración por presencia de disfunción orgánica, exposición previa a antifúngicos y resultados previos de cultivos positivos de colonización; en caso de pacientes graves el uso de antimicóticos de amplio espectro es recomendable.

Según la frecuencia de reacciones adversas y nefrotoxicidad asociada a la anfotericina B dexosicolato, se recomienda utilizar formulaciones lipídicas que reducen ambos tipos de eventos (particularmente con la anfotericina liposomal que consigue además mayor biodisponibilidad en tejidos infectados con dosis menores que la anfotericina complejo lipídico).

En la actualidad se dispone de amplia gama de fármacos antifúngicos. No existe el fármaco antifúngico ideal que reúna todas las cualidades de un tratamiento óptimo, más aún en los pacientes en estado crítico por su complejidad. Los grupos de antimicóticos utilizados en el tratamiento de la candidiasis invasiva son los polienos (anfotericina B), los azoles (fluconazol) y las equinocandinas (casposfungina) con eficacia similar, pero la mejor tolerancia y menor toxicidad de los azoles y en especial de las candinas, favorece su empleo frente a las distintas formulaciones de anfotericina B. De acuerdo con las recomendaciones del consenso de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas para el tratamiento de la infección por *Candida spp.*, las anfotericina se consideran entre los tratamientos de segunda elección.

Los mecanismos de acción de estos grupos de antifúngicos, así como los fármacos prototipos y sus dosis habituales se exponen a continuación.

## Polienos

Este es el grupo más antiguo. El prototipo de los polienos es la anfotericina B desoxicolato.

*Mecanismo de acción.* La anfotericina B se une a los esteroides de las membranas celulares de los hongos y humanas, deteriorando la integridad de estas, lo cual significa una pérdida de potasio y otros contenidos celulares. La mayor afinidad de la anfotericina B hacia el ergosterol, un esteroide encontrado en las membranas de los hongos es la clave de su acción antifúngica, sin embargo, como el fármaco se une también al colesterol (esteroide preferente de las membranas de las células humanas) la anfotericina B presenta algunos efectos tóxicos, en particular a nivel renal.

La anfotericina B se administra por vía intravenosa, tiene amplio espectro antifúngico pero se asocia con una extensa gama de efectos secundarios, lo que implica el desarrollo de derivados con base lipídica, el más usado es la anfotericina B liposomal.

*Dosis recomendadas para la candidiasis:*

- Anfotericina B liposomal: de 3 a 5 mg/kg por vía i.v. diaria.
- Anfotericina B desoxicolato: de 0,5 a 1 mg/kg, vía i.v. diaria.

## Azoles

Entre los azoles se encuentran: fluconazol, voriconazol, posaconazol e itraconazol, estos dos últimos no están aprobados para su uso en la candidiasis invasiva (CI).

**Mecanismo de acción.** Inhiben la enzima dependiente del complejo citocromo P450, lanosterol 14 alfa demetilasa que favorece la conversión de lanosterol a ergosterol componente fundamental de la membrana celular. Vale acotar que la actividad del voriconazol frente a las especies de *Candida* es superior a la del fluconazol, pero la resistencia cruzada entre ambos fármacos se observa con frecuencia especialmente frente a la *C. glabrata*; igual está demostrada la unión más efectiva del voriconazol a la isoenzima del complejo citocromo P450 antes mencionada, por lo que in vitro tiene mayor actividad que el fluconazol frente a la *C. krusei*, especie por demás intrínsecamente resistente al fluconazol.

**Dosis empleadas en la candidiasis invasiva:**

- Fluconazol. Dosis de ataque: 800 mg o 12 mg/kg. Mantenimiento 400 mg o 6 mg/kg, por vía oral. El que constituye adecuada alternativa para el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos.
- Voriconazol. Intravenoso previa reconstitución y dilución, no en bolo durante 1-2 h, velocidad máxima 3 mg/kg/h; dosis de carga: 6 mg/kg/12 h; mantenimiento: 4 mg/kg dos veces/día, si no se tolera, reducir a 3 mg/kg dos veces/día.

## Equinocandinas

Se incluyen en este grupo: caspofungina, anidulafungina y micafungina. Se destacan por su amplio espectro ante las especies de *Candida* con escasa resistencia reportada que, según la evidencia actual, la terapia de elección sigue siendo el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos.

**Mecanismo de acción.** Actúan inhibiendo de forma no competitiva la síntesis del 1,3 D beta-glucano, componente fundamental de la pared celular.

**Dosis recomendadas:**

- Caspofungina: por vía i.v. lenta (1 h) previa reconstitución y dilución. Dosis de carga inicial (día 1) 70 mg, seguida de 50 mg/día; pacientes con más de 80 kg y con insuficiencia hepática 70 mg/día como dosis de carga y 35 mg/día de mantenimiento.
- Anidulafungina: 200 mg el primer día seguido de 100 mg diarios.
- Micafungina: no requiere dosis de ataque, se administran 100 mg diarios.

La terapéutica recomendada por grupos de expertos internacionales para la candidiasis invasiva, en el caso del tratamiento empírico precoz (Véase fig. 138.3) o cuando se logra aislar la especie de *Candida* en cuestión (Véase fig. 138.4), siempre se debe comenzar por la evaluación del estado del paciente, si es inestable dado por elementos de sepsis: hipotensión (tensión arterial sistólica menor que 90 mmHg o disminución mayor o igual que 40 mmHg) más algún dato de disfunción de órgano o alteraciones relacionadas con hipoperfusión (acidosis metabólica, hipoxemia arterial, oliguria [menor que 0,03 L/h durante 3 h o menor que 0,7 L/h durante 24 h]), coagulopatía (aumento en tiempo de protrombina o disminución de plaquetas del 50 %, o menor que 100 000/mm<sup>3</sup>) o encefalopatía (escala Glasgow menor que 14 puntos) o en caso opuesto, cuando el paciente está estable ya sea con posible riesgo de infección por *Candida* resistente al fluconazol o sin este riesgo.

En ambos casos siempre que el paciente muestre evidencias de inestabilidad hemodinámica, lo recomendado es iniciar terapéutica inmediata con alguna de las equinocandinas en las dosis aconsejadas, teniendo como tratamiento alternativo la anfotericina B liposomal. En caso de riesgo de resistencia a las equinocandinas (p. ej., la exposición reciente previa a una equinocandina), debe utilizarse una formulación de anfotericina B hasta que los resultados de las pruebas de sensibilidad antifúngica estén disponibles. El tratamiento se puede cambiar a fluconazol (o una equinocandina) si el aislamiento demuestra susceptibilidad.

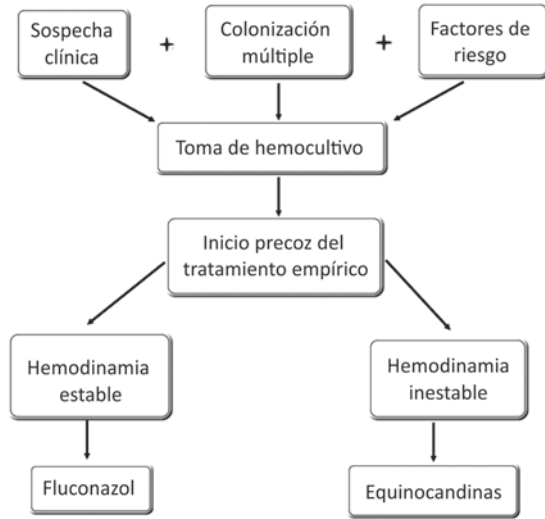


Fig. 138.3. Tratamiento empírico de la candidiasis invasiva.

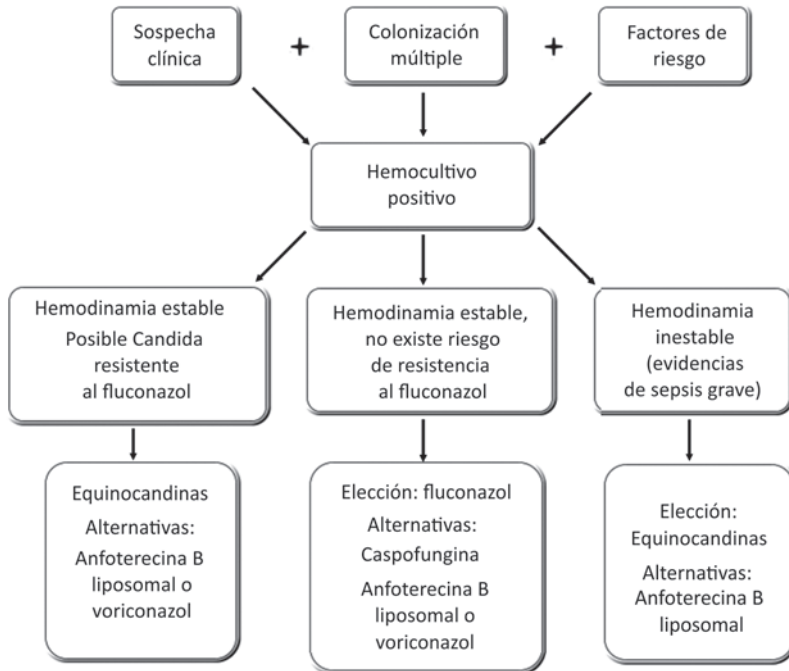


Fig. 138.4. Manejo de la candidiasis invasiva con hemocultivo positivo.

En aquellos pacientes con estabilidad hemodinámica y posible resistencia al fluconazol, la opción de las equinocandinas y la anfotericina B liposomal antes mencionada es apropiada, aunque exista otra posibilidad terapéutica como el voriconazol, por su actividad explicada antes. Por último, los pacientes con candidemia que están clínicamente estables, que no han estado expuestos a tratamiento con azoles reciente, y que están en unidades médicas en los que *C. glabrata* o *C. krusei* se aíslan en menos del 15 % de todas las especies que causan candidemia, se sugiere fluconazol de elección, seguidos de las equinocandinas, la anfotericina B liposomal y el voriconazol.

## Duración del tratamiento

En la mayoría de los estudios realizados, así como en las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, la duración del tratamiento se mantuvo hasta dos semanas después de que los resultados de los hemocultivos fueran negativos, así como la resolución de todos los signos y síntomas de candidemia, lo cual se asoció con pocas recaídas y complicaciones. Los hemocultivos se deben comprobar todos los días después de iniciar el tratamiento antifúngico hasta que resulten negativos. Los pacientes con candidemia y focos metastásicos de infección asociados (p. ej., ojo, hueso, corazón, hígado, bazo) requieren mayor duración de la terapia antifúngica.

En resumen, el manejo satisfactorio de la candidiasis invasiva descansa en el alto grado de sospecha clínica de esta entidad, basado en los pocos elementos clínicos descritos teniendo en cuenta:

- Grado de colonización de muestras de sitios no estériles por *Candida*.
- Factores de riesgos implicados como las largas estadías en la terapia.
- Cirugías de abdomen.
- Uso de catéteres vasculares.
- Nutrición parenteral, entre otros ya mencionados.

El aislamiento de la *Candida* aún resulta un reto por la demora que toma, y porque no siempre se obtiene un resultado positivo, además de la poca disponibilidad de las pruebas de diagnóstico rápido, por lo que el tratamiento precoz resulta vital.

Dentro de la amplia gama de antifúngicos disponibles, el uso de uno u otro grupo descansará en la estabilidad del paciente y la sospecha de especies resistentes. El alto grado de mortalidad descrita en la candidiasis invasiva solo puede reducirse con seguimiento de las pautas de aproximación diagnóstica y terapéutica precoz recomendadas.

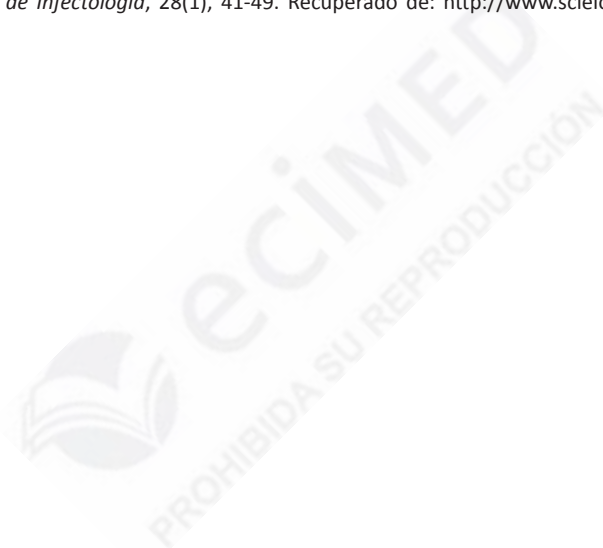
## Bibliografía

- Aguado, J. M., et al. (2011). Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(5), 345-361. Recuperado de: [http://www.infectologia.edu.uy/images/stories/pdf/4\\_guias\\_clinicas/rec\\_tto\\_candidiasis\\_invasiva\\_2011.pdf](http://www.infectologia.edu.uy/images/stories/pdf/4_guias_clinicas/rec_tto_candidiasis_invasiva_2011.pdf)
- Al Thaqafi, A. H. O., Farahat, F. M., Al Harbi, M. I., Al Amri, A. F. W. and Perfect, J. R. (2014). Predictors and outcomes of *Candida* bloodstream infection: eight-year surveillance, western Saudi Arabia. *International Journal of Infectious Diseases*, 21, 5-9. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971214000265>
- Andes, D. R., et al. (2012). Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clinical Infectious Diseases*, 54(8), 1110-1122. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Dr\\_Peralam\\_Prakash/publication/265843028\\_M\\_Impact\\_of\\_Treatment\\_Strategy\\_on\\_Outcomes\\_in\\_Patients\\_with\\_Candidemia\\_and\\_Other\\_Forms\\_of\\_Invasive\\_Candidiasis\\_A\\_Patient-Level\\_Quantitative\\_Review\\_of\\_Randomized\\_Trials\\_for\\_the\\_Mycoses\\_Study\\_Group\\_a/links/541c7d990cf203f155b844cd.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Dr_Peralam_Prakash/publication/265843028_M_Impact_of_Treatment_Strategy_on_Outcomes_in_Patients_with_Candidemia_and_Other_Forms_of_Invasive_Candidiasis_A_Patient-Level_Quantitative_Review_of_Randomized_Trials_for_the_Mycoses_Study_Group_a/links/541c7d990cf203f155b844cd.pdf)



- Bajwa, S. and Kulshrestha, A. (2013). Fungal infections in intensive care unit: challenges in diagnosis and management. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 3(2), 238. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3728870/>
- Blot, S. I., Vandewoude, K. H., Hoste, E. A., and Colardyn, F. A. (2002). Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *The American Journal of Medicine*, 113(6), 480-485. Recuperado de: [www.iqg.com.br/pbsp/img\\_up/01322850136.pdf](http://www.iqg.com.br/pbsp/img_up/01322850136.pdf)
- Bow, E. J., et al. (2010). Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 21(4), e122-e150. Recuperado de: <http://downloads.hindawi.com/journals/cjidmm/2010/357076.pdf>
- Cortés, J. A., Jaimes, J. A. y Leal, A. L. (2013). Incidencia y prevalencia de candidemia en pacientes críticamente enfermos en Colombia. *Revista Chilena de Infectología*, 30(6), 599-604. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Aura\\_Leal-Castro/publication/260169420\\_Incidencia\\_and\\_prevalence\\_of\\_candidemia\\_in\\_critically\\_ill\\_patients\\_in\\_Colombia/links/54b541d70cf2318f0f973fc2.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Aura_Leal-Castro/publication/260169420_Incidencia_and_prevalence_of_candidemia_in_critically_ill_patients_in_Colombia/links/54b541d70cf2318f0f973fc2.pdf)
- De Bedout, C. y Gómez, B. L. (2010). Candida y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. *Infectio*, 14(Supl 2), 159-171. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Beatriz\\_Gomez/publication/262428367\\_Candida\\_and\\_candidiasis\\_the\\_challenge\\_continues\\_for\\_an\\_early\\_diagnosis/links/57cd89c808ae057987aaace7.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Beatriz_Gomez/publication/262428367_Candida_and_candidiasis_the_challenge_continues_for_an_early_diagnosis/links/57cd89c808ae057987aaace7.pdf)
- Delaloye, J., and Calandra, T. (2014). Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*, 5(1), 161-169. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/9221/6ef8fb9a789e7b43f42bed4e801d2d7c98dd.pdf>
- Eggimann, P., Bille, J., and Marchetti, O. (2011). Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Annals of Intensive Care*, 1(1), 37. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Philippe\\_Eggimann/publication/51637777\\_Diagnosis\\_of\\_invasive\\_candidiasis\\_in\\_the\\_ICU/links/00b4952825f585c3f6000000/Diagnosis-of-invasive-candidiasis-in-the-ICU.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Philippe_Eggimann/publication/51637777_Diagnosis_of_invasive_candidiasis_in_the_ICU/links/00b4952825f585c3f6000000/Diagnosis-of-invasive-candidiasis-in-the-ICU.pdf)
- González De Molina, F. J., León, C., Ruiz-Santana, S., and Saavedra, P. (2012). Assessment of candidemia-attributable mortality in critically ill patients using propensity score matching analysis. *Critical Care*, 16(3), R105. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/fb9f/539cbb0083acd9da166c7914067cd781383a.pdf>
- Kauffman, C. A., Marr, K. A., and Thorner, A. R. (2016). Treatment of candidemia and invasive candidiasis in adults. 8, 1-150. Recuperado de: <http://www.uptodate.com/contents/topic.do?topicKey=ID/2430>
- Kollef, M., Micek, S., Hampton, N., Doherty, J. A., and Kumar, A. (2012). Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clinical Infectious Diseases*, 54(12), 1739-1746. Recuperado de: <http://eds.b.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=392bf70f-bdad-46a9-b009-4125afc1159c%40sessionmgr104>
- León, C., et al. (2009). Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Critical Care Medicine*, 37(5), 1624-1633.
- Leroy, G., et al. (2011). Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Annals of Intensive Care*, 1(1), 50. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Olivier\\_Leroy/publication/51841578\\_Evaluation\\_of\\_Candida\\_score\\_in\\_critically\\_ill\\_patients\\_a\\_prospective\\_multicenter\\_observational\\_cohort\\_study/links/0deec52542442eab97000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Olivier_Leroy/publication/51841578_Evaluation_of_Candida_score_in_critically_ill_patients_a_prospective_multicenter_observational_cohort_study/links/0deec52542442eab97000000.pdf)
- Lingappan, A., et al. (2012). Endogenous fungal endophthalmitis: causative organisms, management strategies, and visual acuity outcomes. *American Journal of Ophthalmology*, 153(1), 162-166. Recuperado de: [http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/42066583/Endogenous\\_Fungal\\_Endophthalmitis\\_Causat20160204-30232-1hvh5ue.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1499093519&Signature=OM1dIRqF5wOSYyKJtZi4IdI5Ib0%3D&response-content-disposition=inlinen%3B%20filename%3DEndogenous\\_Fungal\\_Endophthalmitis\\_Causat.pdf](http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/42066583/Endogenous_Fungal_Endophthalmitis_Causat20160204-30232-1hvh5ue.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1499093519&Signature=OM1dIRqF5wOSYyKJtZi4IdI5Ib0%3D&response-content-disposition=inlinen%3B%20filename%3DEndogenous_Fungal_Endophthalmitis_Causat.pdf)
- Mermel, L. A., et al. (2009). Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 49(1), 1-45. Recuperado de: <https://academic.oup.com/cid/article/49/1/1/369414/Clinical-Practice-Guidelines-for-the-Diagnosis-and>
- Nguyen, M. H., et al. (1995). Therapeutic approaches in patients with candidemia: evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Archives of Internal Medicine*, 155(22), 2429-2435.
- Nieto, M., y Escudero, E. (2012). Infección fúngica en el paciente crítico: papel de micafungina. *Revista Española de Quimioterapia*, 25(1), 4-9. Recuperado de: <http://seq.es/seq/0214-3429/25/1/nieto.pdf>
- Noriega Iriando, M. F., Vázquez Elizondo, G., y Carrillo Esper, R. (2008). El espectro de la candidiasis en la Unidad de Terapia Intensiva. *Revista de Investigación Médica Sur*, 15(3), 200-208. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2008/ms083e.pdf>

- Ostrosky Zeichner, L., et al. (2007). Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 26(4), 271-276. Recuperado de: [http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/39786150/Multicenter\\_retrospective\\_development\\_an20151107-2458-1cdd9jk.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1499096695&Signature=Jna%2BqRRhuEtEP-OfqpMSByseRV6w%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DMulticenter\\_retrospective\\_development\\_an.pdf](http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/39786150/Multicenter_retrospective_development_an20151107-2458-1cdd9jk.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1499096695&Signature=Jna%2BqRRhuEtEP-OfqpMSByseRV6w%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DMulticenter_retrospective_development_an.pdf)
- Pappas, P. G. et al. (2016). Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America.
- Quindós, G. (2010). Nosocomial candidemias and invasive candidiasis. *Medicina Clinica*, 134(1), 17-19.
- Ramana, K., et al. (2013). Invasive fungal infections: a comprehensive review. *American Journal of Infectious Diseases and Microbiology*, 1(4), 64-69. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Venkata\\_Pinnelli/publication/264333656\\_K\\_V\\_Ramana\\_Sabitha\\_Kandi\\_Venkata\\_Bharatkumar\\_P\\_CH\\_V\\_Sharama\\_Ratna\\_Rao\\_Ratna\\_mani\\_Sanjeev\\_D\\_Rao\\_Invasive\\_Fungal\\_Infections\\_A\\_comprehensive\\_review\\_American\\_journal\\_of\\_infectious\\_diseases\\_and\\_microbiolog/links/5718a11808aed43f632217db.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Venkata_Pinnelli/publication/264333656_K_V_Ramana_Sabitha_Kandi_Venkata_Bharatkumar_P_CH_V_Sharama_Ratna_Rao_Ratna_mani_Sanjeev_D_Rao_Invasive_Fungal_Infections_A_comprehensive_review_American_journal_of_infectious_diseases_and_microbiolog/links/5718a11808aed43f632217db.pdf)
- Ostrosky Zeichner, L., et al. (2007). Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 26(4): 271-276.
- Tobar, E., Silva, F., Olivares, R., Gaete, P., y Luppi, M. (2011). Candidiasis invasoras en el paciente crítico adulto. *Revista Chilena de Infectología*, 28(1), 41-49. Recuperado de: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v28n1/art08.pdf>



## INFECCIONES GRAVES DE TEJIDOS BLANDOS

Dr. Alfredo Lázaro Marín Pérez

Las infecciones de los tejidos blandos en general están localizadas, no ofrecen peligro para la vida ejemplos de ello son: el forúnculo, la celulitis, la hidradenitis y el carbunco. Otras infecciones de partes blandas provocan necrosis extensas de los tegumentos, progresan rápidamente y terminan en un *shock* séptico con elevada mortalidad; casi la totalidad de ellas son poli-microbianas, aunque su causa se le atribuye a un germen. Estas graves afecciones se clasifican por:

- Su mecanismo o puerta de entrada.
- El plano de tejido que afectan.
- El germen causal.
- La región anatómica tomada.

La prensa (como medio masivo de divulgación) y la intuición popular han “acuñado” a estos gérmenes con el seudónimo de “devoradores de carne”.

Muchos tipos de afecciones se han descrito con semejantes características, este capítulo tratará la miositis necrotizante conocida como gangrena gaseosa, la fascitis necrotizante y la gangrena de Fournier.

### Gangrena gaseosa

La palabra gangrena desde el punto de vista etimológico se deriva del término latín *gan-graena* y del griego *gangraina*, que significa putrefacción de los tejidos.

La gangrena gaseosa (GG) o mionecrosis por clostridios es una infección aguda grave primordialmente de los planos musculares, que pone en riesgo la vida del paciente y puede desarrollarse a partir de puertas de entradas cutánea o en raros casos por vía hematógena, desde el tubo digestivo u otra parte de la economía humana con siembra muscular de gérmenes a distancia. El diagnóstico temprano y la conducta terapéutica medicoquirúrgica agresiva son vitales.

Existen dos tipos fundamentales de mionecrosis por clostridios: la traumática, causada en casi la totalidad de los casos por *C. perfringens* (se han descrito cuatro tipos: el A, patógeno para el hombre, y los tipos B, C y D que ocasionan otras enfermedades en animales) y la mionecrosis espontánea, generalmente causada por *Clostridium septicum*.

La gangrena gaseosa se ha denominado la enfermedad de las “3 E” (edema, enfisema y esfa-celos). Clásicamente se clasificaban por el signo clínico predominante en: crepitante, edematosa y tóxica. En este capítulo se emplea otra clasificación.

## Gangrena gaseosa por causa traumática (mionecrosis por clostridios)

Cualquier herida que propicie un ambiente anaerobio, profunda, con tejidos desvitalizados, cuerpos extraños, tiempo de evolución prolongado, etc., es ideal para la proliferación de clostridios, p. ej., heridas por accidentes automovilísticos o industriales, con tierra o ropas en su interior, fracturas abiertas, heridas por armas blancas sucias y herrumbrosas, heridas por arma de fuego desatendidas, etc.

Las especies de *Clostridium* tienen capacidad para formar esporas, por lo que están muy diseminadas en la naturaleza, el suelo, los sedimentos marinos, el tubo digestivo de animales y humanos, instrumentos de trabajos cortantes, en maquinarias industriales y agrícolas, etc. Aunque la colonización de heridas por clostridios no es rara, menos del 1 % de heridas favorables tratadas, desarrollan miositis necrotizante o gangrena gaseosa. En ocasiones el proceso queda limitado a celulitis anaerobia local. En raras ocasiones existen otros clostridios involucrados en el proceso (*C. septicum*, *C. novyi*, *C. histolyticum*, *C. bifermentans*, *C. tertium* y *C. fallax*).

Las esporas clostridianas son su forma de reproducción y también un modo de resistencia al medio adverso, además, son muy termorresistente, soportan hasta 121 °C durante 3 min, preservan el ADN bacteriano y permanecen vivas, pero inactivas. Una espora puede generar un bacilo patógeno, incluso, transcurridas varias décadas.

Otras condiciones donde pueden proliferar clostridios son:

- Cirugía biliodigestiva.
- Cánceres digestivos especialmente colorrectales.
- Abortos sépticos.
- Placenta retenida.
- Ruptura de membranas fetales prolongada.
- Óbito fetal.
- Aplastamiento de miembros (*crush syndrome*).
- Inyecciones intramusculares no institucionales.
- Inyecciones subcutáneas de heroína (*C. sordellii*, *C. novyii*) y otras drogas alquitranadas (*skin popping*).
- Inserción de prendas colgantes (*Piercing*).
- Uso prolongado de torniquetes.
- Circuncisiones tradicionales.
- Recurrencias locales de gangrena gaseosa en zonas donde quedaron esporas (la quiescencia de estas puede ser durante décadas).
- Algunas quemaduras y heridas de guerra.

Aunque la gangrena gaseosa traumática se presenta casi siempre en individuos previamente sanos, algunos autores señalan los factores de riesgo clínicos siguientes:

- Diabetes mellitus.
- Malnutrición.
- Obesidad.
- Alcoholismo crónico.
- Enfermedades vasculares periféricas.
- Leucemia linfocítica crónica.
- Uso de medicamentos, esteroides, azatioprina, ciclosporina, etc.
- Cirrosis hepática.
- Insuficiencia renal.
- Inmunodeficiencias.

## Patogenia de la miositis por *Clostridium*

*Clostridium perfringens* (secuencia genética completada en el 2002) o sus esporas penetran mediante los traumas o heridas y, si las condiciones locales son favorables (isquemia, cuerpos extraños, tejidos desvitalizados, etc.), se crea un ambiente anaerobio ideal, con bajo potencial oxidación-reducción y un pH ácido que favorece la multiplicación clostridiana. La necrosis progresa en 24 h. La isquemia y el edema reducen la  $PO_2$ , permiten el crecimiento de los anaerobios estrictos al tiempo que estimulan el metabolismo anaerobio de organismos facultativos (como *E. coli*), el cual suele producir hidrógeno y nitrógeno como subproductos, gases relativamente insolubles que se acumulan en los tejidos, hacen que crepiten, que emerjan burbujas por las heridas y que aparezca gas detectable en las imágenes. Las bacterias aerobias presentes en la herida favorecen este proceso al consumir el oxígeno tisular local.

La isquemia y algunas toxinas ocasionan aumento precoz de calcio, pérdida de nucleótidos mitocondriales de piridina, depleción de ATP, fragmentación de la cromatina y se pierde la integridad de la membrana de los miocitos.

Al clostridio se le atribuye la producción de más de 17 toxinas extracelulares; la alfa ( $\alpha$ ), la theta ( $\theta$ ) y la miu ( $\mu$ ) tienen importancia en la fisiopatología de la mionecrosis; otras con menor importancia son: la delta ( $\delta$ ), épsilon ( $\epsilon$ ), eta ( $\eta$ ), iota ( $\iota$ ), kappa ( $\kappa$ ), lambda ( $\lambda$ ), mi ( $\mu$ ), etc.

**Alfatoxina ( $\alpha$ ).** Es esencial en la producción de la enfermedad y tiene actividad hemolítica (fosfolipasa y esfingomielinasa). Destruye las membranas celulares; provoca lisis de las plaquetas, daño capilar y de las miofibrillas musculares.

**Thetatoxina ( $\vartheta$ ).** Es miembro de la familia citolisinas dependientes del colesterol, y contiene estreptolisina O, neumolisina, etc. También produce lisis celular. No se considera esencial para el desarrollo de la mionecrosis.

**Miutoxina ( $\mu$ ).** Es una hialuronidasa, facilita la diseminación de las bacterias por los tejidos y se cree que sea la responsable del gran edema que se asocia a la mionecrosis.

En la gangrena gaseosa la necrosis muscular es severa y, en contraste, la presencia de polimorfonucleares y neutrófilos en el sitio de infección es casi nula. Este hecho marca gran diferencia con infecciones causadas por otros gérmenes. Los polimorfonucleares llegan al sitio de la infección, se adhieren al endotelio vascular de arteriolas, capilares y vénulas dañado, pero no son capaces de cruzar la barrera endotelial y pasar a los tejidos. Se cree que la alfatoxina sea la responsable de la necrosis tisular y de la ausencia de respuesta inflamatoria.

La inyección de alfatoxina en animales de experimentación provoca oclusión vascular por agregados de plaquetas activadas, leucocitos y fibrina, y conduce a una disminución rápida e irreversible de la perfusión muscular (isquemia). El proceso produce como resultado la necrosis por coagulación, principalmente de la masa muscular y, en menor escala, de los tejidos vecinos. El déficit de perfusión se extiende rápidamente ampliando las fronteras del proceso, característica fundamental de la gangrena gaseosa. La destrucción de masa muscular libera pigmentos de mioglobina con gran efecto nefrotóxico.

A las toxinas se le atribuye el *shock* concomitante con la gangrena gaseosa. La alfatoxina causa un efecto directo sobre la fibra cardíaca, suprimiendo su contractilidad y disminuyendo el gasto cardíaco, lo cual resulta en significativa hipotensión arterial. La thetatoxina es responsable de disminuir la resistencia vascular periférica, el mecanismo compensador de aumentar el gasto cardíaco, aunque en estos casos no tiene lugar debido al gran efecto inotrópico negativo de las alfatoxinas.

## Manifestaciones clínicas

Los antecedentes y los factores de riesgo son importantes en la sospecha del proceso. La gangrena gaseosa es de comienzo brusco, con periodo de incubación corto entre 6 y 24 h, pudiera ser mayor o menor según el inóculo bacteriano, la extensión del compromiso vascular y la defensa del huésped.

La piel de la región afectada al inicio es pálida y rápidamente se torna bronceada, púrpura, vinosa y rojiza. La consistencia es tensa, dolorosa con flictenas o bulas de contenido al inicio claro, que con el avance de la enfermedad toma colores más oscuros y se hace más turbio. Puede haber salida de líquido oscuro y de burbujas de gas por la herida, este líquido tiene un olor putrefacto y dulzón característico (a ratón muerto); la crepitación de los tejidos a la presión casi siempre está presente, pero no es el signo más precoz. El músculo edematoso puede herniarse por la herida. El dolor al comienzo es intenso y progresa rápido, se debe a la isquemia y es desproporcional a la lesión. Cuando la necrosis se establece en los tejidos, estos son indolores a los estímulos.

Los efectos sistémicos de la infección se ven desde muy temprano: malestar general, taquicardia, fiebre, sudación, confusión mental que puede llegar al delirio, polipnea, irritabilidad, signos de *shock*, íctero, coagulación intravascular, insuficiencia renal aguda y fallo secuencial de otros órganos. Algunos autores reportan hasta el 50 % de pacientes con *shock* en el momento de la presentación. La bacteriemia por clostridios ocurre solo entre el 10 y el 15 % de los casos.

## Elementos diagnósticos

- Herida o condiciones favorables a la anaerobiosis.
- Cambio a nivel de la piel (*vide supra*).
- Dolor desproporcional al trauma.
- Toxicidad sistémica.
- Crepitación (signo clave para algunos autores).
- Imágenes de gas en los tejidos (rayos X simples, tomografías, resonancia magnética nuclear):
  - Gas exógeno: aire atrapado en una herida anfractuosa, agua oxigenada de una cura previa, cirugía con grandes decoloraciones, neumoperitoneo fallido para mínimo acceso, enfisema producido al destupir una sonda vesical con jeringuillas de aire en operados de próstata y vejiga, etc.
  - Gas endógeno: tiene lugar en perforaciones de vísceras huecas (esófago, duodeno, recto), alrededor de sondas torácicas por neumotórax. Este gas guarda relación con la perforación, existen los antecedentes y otros elementos diagnóstico.
  - Gas bacteriano: se produce por bacterias anaerobias en los tejidos blandos. Aunque están en relación con la herida, se ven las burbujas avanzar hacia zonas distantes, estas son pequeñas debido a la presión a que están sometidas, y toman forma de “sarta de perlas”; en la gangrena gaseosa están profundas, subfasciales y adyacentes al hueso.
- Tinción de Gram (médico danés, Hans Christian Joachim Gram, la desarrolló en 1884). Bacilos grampositivos esporulados característicos, miden casi siempre de 1 a 5  $\mu\text{m}$  de largo por 0,5  $\mu\text{m}$  de ancho, en ocasiones cuando las muestras se toman de las secreciones pueden parecer gramnegativos o gramvariables.
- Cultivos con técnicas especiales para anaerobios (es importante la destreza exquisita al tomar, transportar y cultivar las muestras).
- Aislamiento de los gérmenes por inmunofluorescencia.
- Hemocultivos.
- Músculo desvitalizado que no sangra ni se contrae a los estímulos durante la exploración.

- Biopsia de los tejidos desbridados (necrosis de coagulación, clostridios entre las bandas de músculo degenerado y ausencia o mínima respuesta inflamatoria).

Cuando existe sospecha clínica evidente no es preciso demorar el tratamiento quirúrgico en espera de los resultados de estudios complementarios.

Existen otras entidades que pueden simular la gangrena gaseosa, al menos al comienzo del proceso:

- Celulitis anaerobia: es la irrupción de los clostridios en el tejido celular subcutáneo y el desarrollo de un cuadro clínico por encima de la aponeurosis o de sepsis suprafascial. Existe por lo general antecedente de herida, ulceración o pinchazo. Aparece febrícula y toma moderada del estado general. En la zona afectada hay aumento de volumen, dolor y crepitación. En ocasiones una radiografía mediante la técnica de partes blandas pudiera mostrar el gas limitado al tejido celular subcutáneo, sin invasión de los planos profundos, es decir, de los músculos. El desbridamiento y la limpieza quirúrgica de la zona confirman el diagnóstico y resuelven el problema.
- Entrada mecánica de aire en los tejidos. Las burbujas gaseosas se introducen a través de una solución de continuidad de la piel, aparecen al inicio y están situadas cerca del sitio de la herida, tienden a desaparecer con rapidez, a las 24 h han disminuido de manera considerable y desaparecen por lo general a las 72 h, son de gran tamaño, de forma irregular y ocupan el intersticio del tejido traumatizado. En la forma bacteriana las burbujas de gas aparecen más tarde, lejos del sitio de la herida, no desaparecen de manera espontánea, y aumentan de forma progresiva y rápida, son pequeñas y redondeadas u ovals "en sarta de perlas".
- Fascitis necrotizante (*vide infra*).

Otras entidades son:

- Piomiositis por estafilococo.
- Rabdomiólisis por virus de la influenza tipo A.

## Tratamiento

El tratamiento consiste en:

- Medidas de sostén.
- Tratamiento quirúrgico.
- Antibioticoterapia.
- Aumento del tenor de oxígeno en los tejidos.

## Medidas de sostén

Son las usuales en el ámbito de terapia intensiva, que se irán individualizando con el avance la enfermedad. Mantener alta la entrega de oxígeno a los tejidos es importante, el uso de los productos de la sangre y el manejo de la hemólisis son también importantes. Se han usado antitoxinas específicas, y se cree que en el futuro los inhibidores de las toxinas y otras sustancias que atenúen la leucostasia intravascular, desempeñen un papel fundamental en la terapéutica contra la gangrena gaseosa. Las antitoxinas polivalentes son controversiales y en general no se recomiendan.

## Tratamiento quirúrgico

Este tratamiento consta de tres etapas.

*Etapas profiláctica o prevención.* Es la cirugía inicial de rigor que se hace en cualquier herida o trauma favorable para el desarrollo de gangrena gaseosa, heridas sucias con cuerpos extraños, tejidos desvitalizados y compromiso vascular. Estas heridas deben ser atendidas de urgencia, y

son tributarias de desbridamientos amplios, reseca los tejidos no viables hasta llegar al nivel donde se compruebe el sangrado y la contracción muscular, además, se realiza lavado con soluciones antisépticas, agua oxigenada diluida (no abusar de esta solución), extracción de cuerpos extraños, fasciotomías si fueran necesarias, nunca suturar estas heridas ni usar pomadas; es razonable colocar drenes y revisar el área quirúrgica en cortos intervalos de tiempo. Atención especial merecen el síndrome por aplastamiento, las lesiones cubiertas por férulas o yesos y la presencia de torniquetes. En esta fase aún no aparece la enfermedad.

*Etapa de tratamiento.* Se realiza en cuanto se sospecha el diagnóstico de gangrena gaseosa, no es redundancia destacar el hecho de no perder minutos en esperas de la confirmación del diagnóstico. Los desbridamientos siguen las características de la fase profiláctica y se refuerzan los criterios de rigor. Los límites de las resecciones deben ser en tejido francamente viable. En esta fase se toman muestras para biopsia y se repiten los cultivos. Casi siempre se necesita más de un desbridamiento. También se toman las decisiones más importantes a la hora de marcar los niveles de amputaciones o desarticulaciones de los miembros, el nivel de las fasciotomía, etc. Es frecuente la concurrencia de varias especialidades en estas intervenciones. La histerectomía está indicada en el caso de gangrena gaseosa de causa ginecoobstétrica.

*Etapa de recuperación.* Los casos en que se logra detener el proceso y no fallece el paciente, necesitan otras intervenciones para ganar funcionalidad en los miembros afectados, o mejorar la apariencia estética de las zonas desbridadas. Se realizan plastias de tendones, capsulotomías, liberación de retracciones, injertos libres o colgajos miocutáneos, etc. De manera simultánea, en esta fase se planifican las modalidades de fisioterapia y las sesiones a que debe someterse el paciente para lograr su recuperación lo más fisiológica posible.

## Antibióticoterapia

Se comienza con la elección empírica de la combinación de antibióticos más recomendada según las autoridades internacionales, que incluyen antibióticos contra gérmenes aerobios y anaerobios de eficacia probada contra los clostridios y los estreptococos del grupo A:

- Penicilina 3 o 4 millones por vía i.v. cada 4 h más clindamicina 900 mg i.v. cada 8 h o tetraciclinas 500 mg i.v. cada 6 h. En pacientes alérgicos a la penicilina es lícito usar clindamicina sola. Estudios en animales de experimentación indican que la clindamicina es varias veces más activa que la penicilina contra los clostridios. La combinación penicilina/clindamicina parece ser la más eficiente en estudios in vitro. Otros antibióticos con excelente efecto anti-clostridios in vitro son: tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol, metronidazol y un grupo de cefalosporinas con actividad antianaerobia.
- La mayor eficacia de la clindamicina y la tetraciclina in vivo puede estar relacionada con sus efectos antitoxina, y no la acción contra la pared celular bacterias, p. ej., penicilinas. Es importante considerar este hecho en el momento de la elección de los antibióticos. La antibióticoprofilaxis en las heridas favorables para la gangrena gaseosa no protege, si se obvia el desbridamiento quirúrgico profiláctico, se sutura la herida o existen fracturas complejas.

## Aumento del tenor de oxígeno en los tejidos

Se han usado sustancias que aportan oxígeno a los tejidos como el H<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> y el ozono sin obtenerse mejoría significativa en los resultados. Se pensó al inicio que el uso de oxígeno hiperbárico (OHB) detendría el proceso, modalidad que ha tenido resultados controversiales; algunas series lo recomiendan y otras dudan de su eficacia. Los pacientes con deterioro cardiovascular no son buenos candidatos para la terapéutica con oxígeno hiperbárico.



Los pacientes con grandes áreas a desbridar (extremidades proximales o el torso, que impliquen mutilaciones privativas) pueden ser los mejores candidatos para el uso de oxígeno hiperbárico como alternativa; su uso certero pudiera reducir el área a desbridar.

El pronóstico de la miositis necrotizante no es bueno, empeora en los casos con gangrena del torso, de las extremidades proximales, gangrena de los órganos (útero, vesícula, etc.) y cuando el *shock* está presente desde el inicio. El pronóstico es más favorable en los casos con gangrena distal de los miembros.

## Gangrena espontánea

Esta gangrena se presenta generalmente por la siembra muscular vía hematógena de gérmenes procedentes del tubo digestivo. El agente causal principal es el *Clostridium septicum*. Estos pacientes padecen lesiones digestivas conocidas o desconocidas, como cáncer de colon, diverticulitis, colitis, etc. Su diagnóstico es difícil ya que con frecuencia no se sospecha esta enfermedad.

El *Clostridium septicum* se ha transmitido en raras ocasiones por aloinjertos de donantes cadáveres. El *Clostridium tertium* también puede provocar la gangrena espontánea, este germen puede crecer en ambientes aerobio.

Los factores de riesgo de la gangrena espontánea son semejantes a la mayoría de los factores de la gangrena traumática, y además incluyen:

- Radiación previa en el abdomen debida a malignidades.
- Leucosis y otras causas de neutropenia.
- Uso prolongado de antibióticos.
- Quimioterapia.
- Enfermedad inflamatoria del tubo digestivo.
- Diverticulitis.
- Cirugía digestiva reciente.
- Sida.
- Enteritis necrotizante.

## Fisiopatología

El *Clostridium septicum* no requiere condiciones anaerobias para multiplicarse, como es el caso del *C. perfringens*. Las lesiones del aparato digestivos son las puertas de entrada a la sangre y de ahí se siembran en otros tejidos. Este germen también produce un grupo importante de exotoxinas:

- Alfatoxina ( $\alpha$ ): necrotizante, hemolítica, letal.
- Betatoxina ( $\beta$ ): ADN-asa.
- Gammatoxina ( $\gamma$ ): hialuronidasa.
- Deltatoxina ( $\delta$ ): septicolisina, hemolisina.
- Otras toxinas con actividad proteasa y neuraminidasa.

En mayor o menor grado estas toxinas actúan sobre los tejidos de manera semejante a como ocurre en la gangrena traumática, lo cual provoca el desarrollo de la enfermedad.

## Diagnóstico

La fiebre y el dolor en la masa muscular sin trauma indica sospecha, a lo que se añaden los signos locales de crepitación, piel tensa, flictenas de líquido, etc.

La tinción de Gram muestra bacilos gram/variables; los hemocultivos son más positivos que en la gangrena traumática porque desde el punto de vista fisiopatológico, la bacteriemia precede en varias horas a la mionecrosis y a las lesiones de la piel. La demostración imagenológica de gas en los tejidos apoya el diagnóstico.

El diagnóstico diferencial más difícil es con la miositis por *Estreptococos*; la presencia de crepitación y los antecedentes indican hacia la gangrena espontánea.

## Tratamiento

El tratamiento de la gangrena espontánea puede extrapolarse del tratamiento de la gangrena traumática, solo se hace referencia a algunos detalles característicos.

La sensibilidad antibiótica in vitro e in vivo del *C. septicum* y *C. perfringens* son muy semejantes, se recomiendan los mismos antibióticos y se prefieren los que presentan actividad antitoxina sobre los de actividad contra la pared celular: penicilina 3 o 4 millones i.v. cada 4 h más clindamicina 900 mg i.v. cada 8 h o tetraciclina 500 mg i.v. cada 6 h. También pueden usarse eritromicina, cloranfenicol y metronidazol.

El *Clostridium tertium* es resistente a penicilina, clindamicina y cefalosporina. Cuando este germen es el causante de la gangrena espontánea, debe usarse vancomicina 1 g i.v. cada 12 h o metronidazol 500 mg i.v. cada 8 h.

El uso de oxígeno hiperbárico en estos casos es más controversial, porque los gérmenes causantes pueden vivir en ambientes aerobios.

La mortalidad de la gangrena gaseosa espontánea es alrededor del 70 %, la mayoría de los pacientes mueren en las primeras 24-48 h. Factores de mal pronóstico incluyen los cánceres del tubo digestivo y la inmunodeficiencia. Los pacientes que sobreviven deben someterse a estudios diagnósticos de cáncer de colon o enfermedades inflamatorias intestinales.

## Fascitis necrotizante

La fascitis necrotizante es una infección grave en los planos profundos de los tegumentos, al inicio afecta la fascia y el tejido subcutáneo vecino. Los planos musculares se respetan hasta avanzado el proceso. La piel y los tejidos superficiales, que al inicio tienen aspecto normal, también se necrosan al final.

La fascitis necrotizante es una entidad aguda y constituye una emergencia quirúrgica. En raras oportunidades tiene evolución subaguda.

## Epidemiología

En EE.UU. se reportan anualmente entre 500 y 1500 casos de infecciones necrotizantes de tejidos blandos (4,3x100 mil habitantes), aunque la experiencia clínica supone que existe un subregistro en estas cifras. La dificultad en recopilar los datos exactos de incidencia se debe en parte a la carencia de sistemas de clasificación bien definidos para las infecciones necrotizantes. La mortalidad global reportada en EE. UU. es de más del 35 % a pesar de los avances médicos recientes, lo cual produce una carga financiera muy elevada, con una estadía hospitalaria media de 36 días y un coste promedio por pacientes de 62 846 dólares estadounidenses.

La fascitis necrotizante, como otras infecciones de partes blandas, es de causa variada. Bacteriológicamente se distinguen dos tipos fundamentales.

## Fascitis necrotizante tipo I

Se produce por infecciones polibacterianas. Al menos una especie anaerobia se combina con una o varias aerobias. Los gérmenes aerobios más habituales son: enterobacterias (*Echerichia coli*, *Enterobacter* y *Klebsiella proteus*, etc.). Las especies anaerobias más frecuentes son Bacteroides, Peptoenterococos y Clostridios. También los facultativos anaerobios Estreptococos no grupo A se aíslan con relativa frecuencia. Los aerobios estrictos como *Pseudomona aeuruginosa* son raros en estas infecciones.

Otros gérmenes que se han descrito son *Aeromona hidrofila* en traumas ocurridos en ríos y lagos de agua dulce; este germen es un bacilo aerobio no esporulado gramnegativo oxidasa positivo, que puede vivir tanto en aguas albañales como en agua clorada de las pilas de viviendas y hospitales; es resistente a las penicilinas y al ampicillin y sensible a aztreonam, carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación. El *Vibrio vulnificus* causante también de fascitis necrotizante se asocia a pequeños traumas en el mar o en aguas costeras o en heridas bucales ocurridas al abrir con los dientes conchas y comer ostras, así como otros mariscos crudos, especialmente en pacientes con hepatopatías. Otros gérmenes causantes son el *Streptococcus iniae*, en el personal dedicado a la acuicultura de alevines y el *Erysipelothrix rhusiopathiae* en carniceros, veterinarios y vendedores de pescado.

También se han descrito infrecuentes infecciones necrotizantes de partes blandas por hongos del tipo zigomicosis. En una serie de 18 de estos casos, 15 eran inmunodeficientes. Tomar muestras de cultivos para hongos no parece desacertado en esta población de paciente, aunque no se recomienda la profilaxis antimicótica de rutina.

Además, dentro de las fascitis necrotizante tipo I coexisten tipos especiales como se describen a continuación.

### Fascitis necrotizante del sitio quirúrgico

Como su nombre indica, comienza en la herida quirúrgica o en su vecindad, secreción copiosa de líquido mal oliente, dolor local, puede palparse crepitación en los bordes de la herida o en sitios más alejados.

### Fascitis necrotizante de cabeza y cuello (angina de Ludwig)

Se ve en lesiones bucofaríngeas después de la cirugía o la instrumentación, o como resultado de infecciones odontológicas. Provocan estridor y obstrucción de las vías aéreas, los enfermos con pocas defensas pueden desarrollar mediastinitis. Los diabéticos tienen especial predisposición. Los gérmenes causales son anaerobios provenientes de la boca y la orofaringe (fusobacterias), estreptococos anaerobios, bacteroides y espiroquetas.

### Fascitis necrotizante perineal

*Gangrena de Fournier*. Se conoce desde la antigüedad. Según Litchfiel es probable que el rey Herodes el Grande de Judea la hubiese padecido asociada con su diabetes mellitus, y según las observaciones de Nathan, el famoso médico persa Avicena la observó en el año 877 d.C. Baurienne, en 1764, realizó por primera vez la descripción clínica de la enfermedad que, a finales del siglo XIX, el dermatólogo francés Jean Alfred Fournier (1832-1915) la acuñó como la “gangrena fulminante de los genitales” (Véase fig. 139.1), al describir esta entidad clínica en cinco varones

jóvenes con gangrena escrotal. Se trata de una fascitis necrotizante aguda, grave y mortal, producida por sinergismo bacteriano, que incluye la piel, tejidos subcutáneos y fascias de escroto, pene o vulva y región perineal.



A



B

**Fig. 139.1.** Gangrena de Fournier. A: paciente con VIH positivo, de África Subsahariana. Se observan las cicatrices por incisiones de adenopatías inguinales abscedadas. Generalmente la irrigación testicular se preserva. B: Lesiones úlceronecrosantes del pene.

Los varones se afectan más que las hembras en proporción de 10:1. El dolor puede ser intenso al comienzo del proceso y la gangrena avanza rápido, puede llegar a la pared abdominal y a las regiones glúteas. La infección por *Clostridium perfringens* en estos casos debe sospecharse en pacientes con gangrena de Fournier por causa colorrectal o cuando exista necrosis muscular o ambas. Es importante tener en cuenta que los pacientes con gangrena de Fournier en etapas tempranas pueden presentar pocas manifestaciones de infección, lo cual hace más difícil el diagnóstico precoz.

Desde el punto de vista clásico se asocia a traumas o procedimientos quirúrgicos y a otras lesiones de esa área anatómica, en especial urogenitales, colorrectales, sexuales, chancros, úlceras perianales, herpes genital, adenopatías abscedadas, *piercings*, circuncisiones, mordeduras

humanas, etc. También se acepta la forma idiopática con presentación sin puerta de entrada demostrable. Puede ocurrir en cualquier edad, pero es más común en el adulto varón (grupo en que la describió Fournier). Los pacientes diabéticos y los inmunodeprimidos tienen especial predisposición por esta entidad.

El ultrasonido de escroto (USE) es una herramienta útil en el diagnóstico, ya que permite diferenciar la gangrena de Fournier de las afecciones intraescrotales, que comúnmente produce dolor, eritema y edema (orquitis, torsiones, abscesos, tuberculosis).

La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética son útiles para delimitar la extensión de la infección y pueden revelar su origen rectal o urogenital.

Paty y Smith enfatizan la importancia de la proctoscopia y de la uretrografía retrograda, en la valoración de todos los pacientes. Así se determina visualmente el compromiso anorrectal o uretral y es un elemento más para decidir las colostomías o las cistostomías.

El desbridamiento precoz constituye un elemento clave en el manejo de la gangrena de Fournier y debe ser “amplio”, reseca el tejido necrótico, incindir las fascias, drenar los abscesos y repetirlo tantas veces como sea necesario, hasta controlar o eliminar la infección y lograr un tejido de granulación útil con fines reconstructivos. Muchas veces es necesario dejar prácticamente expuestos los genitales. El desbridamiento puede complementarse con cistotomías, colostomías y orquiectomías.

Los gérmenes más frecuentes causantes de la gangrena de Fournier son los organismos facultativos (p. ej., *E coli*, *Klebsiella* y *Enterococos*, en simbiosis con anaerobios, ejemplo, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium* y estreptococos anaerobios o microaerófilos).

## Fascitis necrotizante del neonato

La mayoría afecta a la pared abdominal y están asociados a onfalitis, también se asocia a balanitis, mastitis y lesiones producidas por los aditamentos de monitoreo. Se han descrito casos poscircuncisión o después de procedimientos quirúrgicos como herniorrafias o raramente disecciones de venas femorales. Estos pacientes suelen ser neonatos a términos producto de partos no complicados, que son reingresados enfermos varios días después del alta. Es frecuente que los estafilococos meticillin resistentes (MRSA, siglas en inglés) estén entre los gérmenes causantes de infecciones polimicrobianas, y raras veces pueden ser el único patógeno.

## Fascitis necrotizante tipo II

Esta es casi siempre monomicrobiana, el Estreptococo betahemolítico del grupo A es el causante fundamental. Los estafilococos meticillin resistentes se reportan cada vez con más frecuencia sobretodo en poblaciones endémicas como las prisiones, los albergues, etc. Otros estreptococos hemolíticos se aíslan con menor frecuencia, solos o en combinación con otras especies, fundamentalmente *Estafilococo aureus*. Se han descrito fascitis necrotizantes adquiridas en la comunidad, producidas por Estafilococos meticillin resistentes. Este tipo de fascitis necrotizante puede verse en el individuo sano con puerta de entrada no evidente, se piensa en siembras hidatógenas desde infecciones de la orofaringe que llegan a desgarrar músculofasciales o áreas de pequeños traumas.

## Fascitis necrotizante tipo III

Algunos autores clasifican las necrosis producidas por *Vibrio vulnificus* o por otros tipos de clostridios como entidad independiente, la asocian a heridas profundas y desvitalizadas y a inyecciones de heroína con alquitrán (krokodils); otros autores no consideran este tipo de infección necrotizante como una entidad independiente y solo reconocen la fascitis necrotizante tipos I y II.

## Fisiopatología

Se combinan mecanismos antes descritos en la gangrena gaseosa. En el caso particular de los estreptococos del grupo A (GAS, siglas en inglés), tipos 1 y 3, producen potentes exotoxinas (A, B, C) responsables del *shock* tóxico por estreptococos, de elevada mortalidad y presentes en cerca del 50 % de estos casos.

Los estreptococos son gérmenes muy virulentos, causantes de múltiples enfermedades como faringitis, glomerulonefritis, erisipela, escarlatina, impétigo, fiebre reumática, etc. La fascitis necrotizante la origina *Streptococcus pyogenes*, organismo grampositivo, aerobio, inmóvil, no esporulado, catalasa negativa que se aísla en pares o en cadenas cortas, pero en los caldos de cultivos forma largas cadenas. La piel y las membranas mucosas del humano son el único reservorio natural conocido de los estreptococos del grupo A.

Los estreptococos del grupo A tienen las proteínas de superficie M1 y M3 con elevado poder antifagocítico, que los hace más virulentos. Producen exotoxina A y B que dañan los endotelios, ocasionando extravasación de fluidos, edema e isquemia de los tejidos. También tienen la posibilidad de unirse a las células musculares mediante la proteína vimentina. Todas estas bacterias de una manera u otra tienen poder superantigénico, lo cual como ya se describió, provocan potentes respuestas inflamatorias locales y sistémicas con liberación de monoquinas, bradiquininas, calicreínas que activan la cascada de la coagulación produciendo microcoágulos y bloqueos vasculares que dificultan la llegada de la sangre, neutrófilos y antibióticos a los tejidos, por ejemplo, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-1, interleucina-6, etc. Se produce desgranulación de neutrófilos, se agrava el daño endotelial y se liberan otras linfoquinas y citoquinas, responsables de la gran destrucción tisular, del *shock* y probablemente del fallo múltiple de órganos.

El desarrollo de la infección a nivel de la fascia de los músculos y el tejido subcutáneo vecino se extiende rápidamente, socavando los tejidos más superficiales y la piel; es una especie de "subnecrosis", se crea un plano a nivel fascial y subcutáneo que separa la piel del músculo, ambos están conservados desde el inicio. Con el avance de la necrosis se destruyen los vasos sanguíneos que nutren la piel y los nervios que la inervan; entonces, aparecen los cambios de coloración de la piel que van desde la palidez, enrojecimiento, coloración bronceada parduzca hasta el gris verdoso de la necrosis franca. Surgen al inicio flictenas de contenido claro, y después más turbio y fétido. El dolor que inicialmente es fuerte y desproporcional a la lesión de la piel, se transforma en hipostesia que llega a la anestesia cutánea, con la destrucción total de los nervios subcutáneos. En la fascitis necrotizante tipo I se puede palpar la crepitación de los tejidos, pero menos que en la gangrena gaseosa, en la tipo II la crepitación es más rara.

## Factores predisponentes

- Diabetes mellitus.
- Obesidad.
- Uso de drogas.
- Uso de algunos medicamentos, ejemplo, metrotexate, antiinflamatorios no esteroideos.
- Inmunosupresión.
- Cirugía reciente.
- Heridas traumáticas.
- Enfermedad vascular periférica.
- Infección por varicela. Ejercicio físico extenuante con lesión de fibrillas.

Para la fascitis necrotizante la diabetes mellitus es un factor de riesgo importante, se han descrito en pacientes diabéticos formas de fascitis necrotizante más frecuentes, en cuello, extremidades inferiores y perineo.

## Diagnóstico

Los antecedentes y los factores de riesgo pueden orientar el diagnóstico. La fascitis necrotizante es un cuadro séptico grave, con leucocitosis, desviación izquierda y elevación de los reactantes de fase aguda. El dolor desproporcional a la lesión inicial y los cambios locales descritos reafirman la sospecha diagnóstica. La biopsia por congelación de todo el espesor de la piel puede ser negativa al inicio, después se evidencian los cambios necróticos extensos con abundantes bacterias en el plano fascial, vasos trombosados y reacción inflamatoria local. Los hallazgos quirúrgicos confirman el diagnóstico. El hecho de poder avanzar el dedo enguantado (prueba del dedo positiva) o un instrumento quirúrgico romo (pinza de anillo, mango de bisturí) por el plano fascial de necrosis que abre la enfermedad, es un elemento vital para el diagnóstico. Esta maniobra no es posible en otras infecciones necrotizantes de partes blandas (celulitis, miositis, etc.).

El laboratorio para indicadores de riesgo de fascitis necrotizantes (LRINEC, siglas en inglés) validó un sistema de puntaje para el diagnóstico de fascitis necrotizante, basado en exámenes de rutina (Véase tabla 139.1), un puntaje superior o igual a 8 sugiere fascitis necrotizante.

**Tabla 139.1.** Sistema de puntaje de la LRINEC para fascitis necrotizante

Variable	Resultado	Puntos
Proteína C reactiva (mg/L)	<150	0
	>150	4
Leucocitosis ( $10^9/L$ )	<15	0
	15-25	1
	>25	2
Hemoglobina (g/dL)	>13,5	0
	11-13,5	1
	<11	2
Na sérico (mmol/L)	>135	0
	<135	2
Creatinina sérica ( $\mu g/L$ )	<141	0
	>141	2
Glucosa sérica (mmol/L)	<10	0
	>10	1
Total		0-11

Nota: Bajo riesgo: < 5 puntos. Riesgo moderado: 5-7 puntos. Alto riesgo: 8 o más puntos. Seis puntos, como punto de inflexión, tiene un valor predictor positivo (VPP) del 92 % y negativo (VPN) del 96 %. Score de 8 puntos tiene un VPP del 93,4 %, muy sugerente de fascitis necrotizante. LRINEC, Julio, 2004.

En la mayoría de los casos con fascitis necrotizante tipo II (60 %) los hemocultivos son positivos de estreptococos, y solo alrededor del 20 % de los casos con fascitis necrotizante tipo I son positivos debido a la dificultad de aislar gérmenes anaerobios. La tinción de Gram puede ser orientadora, pero se utiliza menos que en los casos con gangrena gaseosa por clostridios. Los cultivos del material quirúrgico son positivos de las bacterias causales en un elevado por ciento de los casos, y usualmente suelen crecer dos o más gérmenes.

Los estudios de imagen muestran gas en los tejidos durante los estadios más avanzados de la enfermedad (tipo I), no está permitido perder tiempo preoperatorio en estos estudios si existe

evidencia clínica del proceso. La tomografía computarizada y la resonancia magnética consumen tiempo, por esa razón Castleberg et al. proponen la realización de un ultrasonido al pie de la cama, que no consume tiempo y lo han llamado STAFF (del inglés *subcutaneous thickening, air and fascial fluid*), que significa engrosamiento subcutáneo, aire y fluido de la fascia, y lo proponen a semejanza del ultrasonido FAST que se realiza de protocolo en los casos con trauma. Estos autores señalan que ante un caso con sospecha de fascitis necrotizante, el STAFF sería el estudio ideal para confirmar con premura el diagnóstico y no perder tiempo para iniciar el tratamiento quirúrgico y antibiótico. El estudio no es tan sensible como para excluir el diagnóstico, si es negativo, entonces se harían los estudios más sensibles (tomografía y resonancia), aunque si este ultrasonido es positivo, se procede a la cirugía de inmediato. Se necesitan otros ensayos con este tipo de ultrasonido para confirmar su eficacia.

## Diagnósticos diferenciales de la fascitis necrotizante

- Gangrena gaseosa espontánea.
- Gangrena gaseosa traumática.
- Piomiositis.
- Celulitis necrotizante.
- Mordeduras de animales.
- Artritis séptica.
- Trombosis venosa profunda.
- Muermo cutáneo o equina: zoonosis de las caballerizas que afecta a caballos, burros y mulos, y contagia al hombre. El agente causal es *Burkholderia mallei*, bacteria gramnegativa, aerobia de forma intermedia entre coco y bacilo, con los extremos ensanchados, solo vive como forma infectante en los tejidos de los mamíferos, además, esta bacteria se emplea como arma biológica y bioterrorismo, se utilizó ampliamente en la guerra chino-japonesa y su infección es casi siempre letal. Afecta la piel, los pulmones y otros órganos internos, en los tejidos blandos provoca áreas ulceradas de necrosis profunda.
- Gas no infeccioso: traumas neumáticos, pleurotomías, traqueostomía, uso de agua oxigenada, decoloraciones amplias, suturas flojas, etc.
- Necrosis de la piel inducida por warfarina: la warfarina provoca un déficit transitorio de la proteína C, sintetizada en el hígado y dependiente de la vitamina K, su función es desactivar los factores de la coagulación Va y VIIIa. La afección se produce sobretodo en pacientes que comienzan el tratamiento, usan dosis de 10 mg o más, o tienen déficit congénito heterocigótico de proteína C. La necrosis se ve en las mamas, el pene y las extremidades. La administración de productos que contengan proteína C puede detener el proceso.
- Necrosis grasa por inyección de la droga desomorfin. Permonid®, patentada en Suiza, 1934, de 8 a 10 veces más potente que la morfina, muy popular en el exbloque soviético con el nombre de *krokodil*. Síntesis casera a partir de codeína y alfa clorocodil, quizá de esta última y por las necrosis que produce, toma su nombre popular.

## Tratamiento

- Medidas generales de soporte hemodinámico.
- Desbridamiento quirúrgico temprano.
- Antibióticoterapia.
- Oxígeno hiperbárico.



Las medidas generales son semejantes a las descritas para la gangrena gaseosa. Se han usado inmunoglobulinas IV (IVIG) en dosis altas (2 g/kg) en casos de infecciones por los estreptococos del grupo A o por clostridios con resultados variables, estas inmunoglobulinas son principalmente isótopos de IgG extraídos de múltiples donantes. Este producto tiene gran efecto antiinflamatorio, contiene anticuerpos de amplio espectro que aumentan la opsonización, tienen acción contra algunos de los superantígenos y las exotoxinas responsables de esta entidad.

El tratamiento quirúrgico debe hacerse de manera precoz sin esperar a los resultados de los exámenes complementarios, si existe evidencia clínica que sugiere fascitis necrotizante, esta constituye una emergencia quirúrgica. Los desbridamientos deben ser amplios y seguir los mismos principios expuestos en el caso de la gangrena gaseosa (*vide supra*); las muestras se envían para estudios de laboratorio y se confirma el diagnóstico, al comprobarse la presencia del plano fascial abierto decolado por la necrosis que permite la introducción de un instrumento o del dedo sin resistencia.

La antibióticoterapia sola no resuelve el problema y comporta una mortalidad de cerca del 100 %, si no se acompaña de cirugía. El tratamiento empírico debe ser de amplio espectro y cubrir contra gérmenes grampositivos y gramnegativos, anaerobios y aerobios. Deben tenerse en cuenta las causas particulares como clostridios y estreptococo hemolítico del grupo A. Para las infecciones polimicrobianas la combinación de un carbapenémico o de un betalactámico/inhibidor de betalactamasa más clindamicina es una buena opción. Los carbapenémicos pueden ser imipenem, meropenem o ertapenem. Y los betalactámico/inhibidores de lactamasa pueden incluir piperacilina/tazobactam, ampicillin/sulbactam y ticarcillin/ácido clavulánico. Los pacientes alérgicos pueden usar un aminoglucósido o una quinolona más metronidazol.

Las infecciones comprobadas o con elevado nivel de sospechas a favor de los estreptococos hemolíticos del grupo A deben tratarse con penicilina (4 millones de unidades) por vía i.v. cada 4 h en adultos con más de 60 kg de peso corporal, más clindamicina 900 mg i.v. cada 8 h.

Las infecciones por clostridios siguen el mismo principio que en la gangrena gaseosa; si se confirma un estafilococo meticillin resistente, en las opciones antibióticas se incluyen vancomicina, daptomicina, linezolid, telavancin o ceftalorine.

Los antibióticos deben ajustarse, según el resultado de los estudios de laboratorio, Gram, cultivos, sensibilidades, etc. Las Guías Prácticas de 2014 de La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomiendan el uso de antibiótico según el resultado de la tinción de Gram que se expone en la tabla 139.2. La antibióticoterapia continúa hasta que exista evidente mejoría clínica y se haya realizado el último desbridamiento quirúrgico.

Uso de oxígeno hiperbárico (OHB). El tratamiento de las infecciones necrotizantes de los tejidos blandos es la cirugía y la antibióticoterapia. El oxígeno hiperbárico es un adyuvante al tratamiento en las infecciones necrotizantes severas con peligros para la vida o para un miembro afectado. Algunos autores reportan disminución de la mortalidad y del área de desbridamiento en la gangrena de Fournier, la gangrena gaseosa y la fascitis necrotizante con el uso de oxígeno hiperbárico. Un estudio nacional multicéntrico realizado en Singapur, con datos de la Nationwide Inpatient Sample identificó 45 913 casos de infecciones necrotizante en tejidos blandos, con una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad en los casos (n=405) en que se usó oxígeno hiperbárico (4,5 vs. 9,4). Otros estudios reportan resultados menos alentadores. Las Guías Prácticas de junio, 2014 de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas no recomiendan el uso del oxígeno hiperbárico. Hasta el momento no existen datos suficientes que justifiquen su uso rutinario.

**Tabla 139.2.** Uso de antibióticos en infecciones necrotizantes de partes blandas según los resultados de las tinciones de Gram\*

Gram	Opciones de antibióticos
Cocos en cadenas (grampositivo)	(penicilina 1-4 millones U i.v. c/4 h o ampicillin-sulbactam 1,5-3 g i.v. c/6-8 h) más clindamicina 600-900 mg/kg i.v. c/8 h
Bacilos (grampositivo)	Clindamicina 600 mg/kg i.v. c/8 h o ampicillin-sulbactam 1,5-3 g i.v. c/6 h
Bacilos (gramnegativo) o cocos (grampositivo) mezclados o en clústers	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ampicillin-sulbactam 1,5-3 g i.v. c/6-8 h más clindamicina 600-900 mg/kg i.v. c/8 h más ciprofloxacina 400 mg i.v. c/12 h.</li> <li>- Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. c/6-8 h más clindamicina 600-900 mg/kg i.v. c/8 h más ciprofloxacina 400 mg i.v. c/12 h</li> <li>- Cefotaxime 2 g i.v. c/6 h más (metronidazole 500 mg i.v. c/6 h o clindamicina 600-900 mg/kg i.v. c/8 h)</li> <li>- Carbapenémicos en monoterapia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imipenem-cilastatin: 1 g i.v. c/6-8 h</li> <li>• Meropenem: 1 g i.v. c/8 h</li> <li>• Ertapenem: 1 g i.v. c/24 h</li> </ul> </li> <li>- Si existe MRSA demostrado: vancomicina 1 g i.v. c/12 h, o daptomicin 6-10 mg/kg i.v. c/24 h, o linezolid 600 mg i.v. c/12 h</li> </ul>
Alérgicos a penicilinas	Clindamicina 600 mg/kg i.v. c/8 h más (vancomicin 15 mg/kg i.v. c/12 h o linezolid 600 mg v.o. o i.v. c/12 h) más (aztreonam 1-2 g i.v. c/6-8 h o gentamicina 3-5 mg/kg/día i.v. en 3 dosis divididas o ciprofloxacina 400 mg i.v. c/12 h)

\*Guías Prácticas, Junio 2014 de la IDSA.

El uso del oxígeno hiperbárico debe ser precoz durante la evolución de la enfermedad, mediante dos o tres sesiones de 90 min diarias a 3 atmósferas. Con esta presión se logra tensiones tisulares de oxígeno superiores a 300 mmHg, suficiente para inhibir la maduración de esporas de clostridios y la producción de toxinas por los bacilos.

La terapia adjunta con inmunoglobulinas por vía i.v. también se ha ensayado para el tratamiento de las infecciones necrotizantes en tejidos blandos sin que su uso haya demostrado mejoría en la supervivencia.

En la tabla 139.3. se muestra el enfoque publicado por Panesar en la revista *US Pharmacist* de 2013, donde propone la terapia antibiótica según el tipo de fascitis necrotizante.

**Tabla 139.3.** Antibióticoterapia según el tipo de fascitis necrotizante

Tipo de fascitis necrotizante	Combinación de antibióticos	Monoterapia
Tipo I	Piperacilina-tazobactam 3,375 g c/6 h más clindamicina 600-900 mg c/6 h más ciprofloxacina 400 mg c/12 h	Imipenem-cilastina 500-1000 mg c/6 h o meropenem 1 g c/8 h
Tipo II	Clindamicina 600-900 mg c/6 h más penicilina 2-4 millones U c/4-6 h	---
Tipo III	Clindamicina 600-900 mg c/6-8 h más penicilina 2-4 millones U c/4-6 h o linezolid 600 mg c/12 h o vancomicin 30 mg/kg/día en 2 dosis	Doxicilina 1 g c/12 h

La profilaxis del personal de salud y de otras personas expuestas a la infección fascitis necrotizante tipo II por los estreptococos del grupo A (altamente contagioso) se hace cuando el personal está inmunocomprometido o tiene una herida reciente, quirúrgica o traumática. Se usan dosis de 250 mg de penicilina oral por 48 h.

El pronóstico de las infecciones necrotizante de los tejidos blando no es satisfactorio, incluso con los mejores tratamientos, y se reportan elevados porcentos de mortalidad en revisiones internacionales. Se reporta que la fascitis necrotizante tipo I alcanza más del 20 al 25 %, la de tipo II más del 35 %, y del 20 al 40 % las fascitis necrotizante de cabeza y cuello (angina de Ludwig), así como la gangrena de Fournier puede ser aún más elevado.

Por último, en relación con las características de la gangrena gaseosa, miositis espontánea, fascitis necrotizante y gas no infeccioso tisular se hace un resumen comparativo (Véase tabla 139.4).

**Tabla 139.4.** Aspectos comparativos de la gangrena gaseosa, miositis espontánea, fascitis necrotizante y gas no infeccioso tisular

Característica	Gangrena gaseosa <i>C perfringens</i>	Miositis espontánea <i>C septicum</i>	Fascitis necrotizante	Gas en tejidos no infeccioso
Dolor local	++++	+++	+++	-
Gas/crepitación	++++	+++	++	+++
Puerta de entrada	++++	+	++	+++
Toxicidad sistémica	++++	+++	+++	-
Diabetes mellitus	++	++	++++	-
Periodo incubación	1-2	1-3	2-4	Inmediato
Forma de inicio	Aguda	Aguda	Aguda	Con el trauma/operación
Edema/volumen	Significativo	Moderado	Moderado	Normal
Flictenas	+++	++	++	-
Olor	Fétido/dulzón	Fétido	Fétido	-
Toma muscular	++++	+++	+	-
Prueba del dedo	-	-	++++	-
Exudado	Serohemático	Seropurulento abundante	Seropurulento	Seroso
Piel	Bronceado obscuro	Eritematosa	Eritematosa	Normal
Septicemia, hemocultivo positivo	+	++	+++	-
Inflamación local (biopsias)	+	++	++++	-

En resumen, las infecciones necrotizantes de los tejidos blandos por lo general son infecciones que progresan rápidamente a la sepsis y al fallo multiorgánico, y en muchas ocasiones a la muerte. El diagnóstico temprano y la intervención quirúrgica precoz constituyen la piedra angular del éxito en la atención de estos pacientes. Una cobertura antibiótica de amplio espectro también es esencial, pero no sustituye el tratamiento quirúrgico.

## Bibliografía

Ahmed, S., et al. (2000). Update: Clostridium novyi and unexplained illness among injecting-drug user-Scotland, Ireland, and England, April-June 2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 49(24): 543-5. Recuperado de: [http://www.drugsandalcohol.ie/6609/1/732-Update\\_Clostridium\\_novyi\\_and\\_Unexplained\\_Illness.pdf](http://www.drugsandalcohol.ie/6609/1/732-Update_Clostridium_novyi_and_Unexplained_Illness.pdf)

- Akgün, Y., and Yilmaz, G. (2005). Factors affecting mortality in Fournier's gangrene. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*, 11(1): 49-57. Recuperado de: [https://www.journalagent.com/travma/pdfs/UTD\\_11\\_1\\_49\\_57.pdf](https://www.journalagent.com/travma/pdfs/UTD_11_1_49_57.pdf)
- Anaya, D. A., et al. (2005). Predictors of mortality and limb loss in necrotizing soft tissue infections. *Archives of Surgery*, 140(2): 151-7. Recuperado de: [http://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/data/journals/surg/9605/soa4118\\_151\\_158.pdf](http://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/data/journals/surg/9605/soa4118_151_158.pdf)
- Aronoff, D. M., and Bloch, K. C. (2003). Assessing the relationship between the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and necrotizing fasciitis caused by group A streptococcus. *Medicine*, 82(4): 225-35. Recuperado de: [http://pdfs.journals.lww.com/md-journal/2003/07000/Assessing\\_the\\_Relationship\\_Between\\_the\\_Use\\_of.1.pdf?](http://pdfs.journals.lww.com/md-journal/2003/07000/Assessing_the_Relationship_Between_the_Use_of.1.pdf?)
- Arteta Bulos, R., Karim, S. M. (2004). Images in clinical medicine. Nontraumatic Clostridium septicum myonecrosis. *The New England Journal of Medicine*, 351(17): 15. DOI: 10.1056/ENEJMicm030714
- Bakleh, M., et al. (2005). Correlation of histopathologic findings with clinical outcome in necrotizing fasciitis. *Clinical Infectious Diseases*, 40(3): 410-4. DOI: 10.1086/427286
- Barry, W., Hudgins, L., Donta, S. T., and Pesanti, E. L. (1992). Intravenous immunoglobulin therapy for toxic shock syndrome. *Jama*, 267(24): 3315-6. DOI:10.1001/jama.1992.03480240077038
- Bennett, M. H., Feldmeier, J., Hampson, N., Smees, R., and Milross, C. (2005). Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *The Cochrane Library*, 3(4). Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Michael\\_Bennett6/publication/7710202\\_Hyperbaric\\_oxygen\\_therapy\\_for\\_late\\_radiation\\_tissue\\_injury/links/0912f5064d85b6053200000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Michael_Bennett6/publication/7710202_Hyperbaric_oxygen_therapy_for_late_radiation_tissue_injury/links/0912f5064d85b6053200000.pdf)
- Bessereau, J., et al. (2010). Middle-ear barotrauma after hyperbaric oxygen therapy. *Undersea & Hyperbaric Medicine*, 37(4): 203. Recuperado de: <http://archive.rubicon-foundation.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/9543/20737927.pdf?sequence=1>
- Bonne, S.L., Kadri, S.S.(2017). Evaluation and Management of Necrotizing Soft Tissue Infections. *Infect Dis Clin N Am*, 31:497–511. Recuperado de: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarkd/1-s2.0-S0891552017300430.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarkd/1-s2.0-S0891552017300430.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)
- Bryant, A. E., Bayer, C. R., Huntington, J. D., and Stevens, D. L. (2006). Group A streptococcal myonecrosis: increased vimentin expression after skeletal-muscle injury mediates the binding of Streptococcus pyogenes. *Journal of Infectious Diseases*, 193(12): 1685-92. Recuperado de: <https://academic.oup.com/jid/article/193/12/1685/907569/Group-A-Streptococcal-Myonecrosis-Increased>
- Bryant, A. E., et al. (2000). Clostridial Gas Gangrene. I. Cellular and Molecular Mechanisms of Microvascular Dysfunction Induced by Exotoxins of Clostridium perfringens. *The Journal of Infectious Diseases*, 182(3): 799-807. Recuperado de: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/jid/182/3/10.1086\\_315756/2/182-3-799.pdf?](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/jid/182/3/10.1086_315756/2/182-3-799.pdf?)
- Bryant, A. E., et al. (2000). Clostridial Gas Gangrene. II. Phospholipase C—Induced Activation of Platelet gpIIb/IIIa Mediates Vascular Occlusion and Myonecrosis in Clostridium perfringens Gas Gangrene. *The Journal of Infectious Diseases*, 182(3): 808-15. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Amy\\_Bryant2/publication/12369751\\_pdf](https://www.researchgate.net/profile/Amy_Bryant2/publication/12369751_pdf)
- Butterworth, S. A., and Murphy, J. J. (2006). Necrotizing soft tissue infections—are they different in healthy vs immunocompromised children? *Journal of pediatric surgery*, 41(5): 935-9. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2006.01.012
- Castleberg, E., Jenson, N., and Am Dinh, V. (2014). Diagnosis of necrotizing fasciitis with bedside ultrasound: the STAFF Exam. *Western Journal of Emergency Medicine*, 15(1): 111. Recuperado de: <http://escholarship.org/uc/item/638584rd.pdf>
- Cole, P., Heller, L., Bullocks, J., Hollier, L.H. and Stal, S. (2010). *Piel y tejido subcutáneo*. En Brunnicardi, F. (ed.). Schwartz's Principios de Cirugía. 9na ed. México: McGraw-Hill Interamericana, p. 405-21.
- Crum, N. F., and Wallace, M. R. (2003). Group B streptococcal necrotizing fasciitis and toxic shock-like syndrome: a case report and review of the literature. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 35(11-12): 879-82. DOI: 10.1080/00365540310016691
- Darenberg, J., et al. (2003). Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, 37(3): 333-40.
- Darenberg, J., et al. (2007). Molecular and clinical characteristics of invasive group A streptococcal infection in Sweden. *Clinical Infectious Diseases*, 45(4): 450-8. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/997b/44f4a3f518479dfb8ff1b5cf44da552f921e.pdf>

- Das, D. K., Baker, M. G., and Venugopal, K. (2011). Increasing incidence of necrotizing fasciitis in New Zealand: a nationwide study over the period 1990 to 2006. *Journal of Infection*, 63(6): 429-33. DOI: 10.1016/j.jinf.2011.07.019.
- Eke, N. (2000). Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *British Journal of Surgery*, 87(6): 718-28. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2168.2000.01497.x/pdf>
- EI-Khani, U., et al. (2012). Multifocal necrotising fasciitis: An overlooked entity? *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 65(4): 501-12. Recuperado de: [www.academia.edu/download/40587625/Multifocal\\_necrotising\\_fasciitis\\_An\\_over20151202-32226-8m1lkh.pdf](http://www.academia.edu/download/40587625/Multifocal_necrotising_fasciitis_An_over20151202-32226-8m1lkh.pdf)
- Eneli, I., Davies, H. D. (2007). Epidemiology and outcome of necrotizing fasciitis in children: an active surveillance study of the Canadian Paediatric Surveillance Program. *The Journal of Pediatrics*, 151(1): 79-84. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Herbert\\_Davies/publication/6251596.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Herbert_Davies/publication/6251596.pdf)
- Espósito, S., et al. (2016). Hot topics in the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *International Journal Antimicrobial Agents*, 48:19-26. Recuperado de: <http://www.simit.org/medias/1136-ssti.pdf>
- (2017). Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update. Recuperado de: <http://www.simit.org/medias/1136-ssti.pdf>
- Fung, H. B., Chang, J. Y. and Kuczynski, S. (2003). A practical guide to the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Drugs*, 63(14): 1459-81. DOI: 10.2165/00003495-200363140-00003
- Geraci, G., et al. (2004). Fournier's gangrene: case report and review of recent literature. *Annali Italiani di Chirurgia*, 75(1): 97-106.
- Goldstein, E. J., Anaya, D. A., and Dellinger, E. P. (2007). Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. *Clinical Infectious Diseases*, 44(5): 705-10. Recuperado de: [http://xa.yimg.com/kq/groups/16063327/349290109/name/Anaya\\_2007.pdf](http://xa.yimg.com/kq/groups/16063327/349290109/name/Anaya_2007.pdf)
- Hart, G., Lennon, P. and Strauss, M. (1987). Hyperbaric oxygen in exceptional acute blood-loss anemia. *Journal of Hyperbaric Medicine*, 2(4): 205-10. Recuperado de: <http://archive.rubicon-foundation.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/4352/jhm>
- Hasham, S., Matteucci, P., Stanley, P. R., and Hart, N. B. (2005). Necrotising fasciitis. *BMJ: British Medical Journal*, 330(7495): 830-3. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Paolo\\_Matteucci/publication/7918338.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Paolo_Matteucci/publication/7918338.pdf)
- Hau, V. and Ho, C. (2011). Necrotising fasciitis caused by *Vibrio vulnificus* in the lower limb following exposure to seafood on the hand. *Hong Kong Medical Journal*, 17(4): 335-7. Recuperado de: <http://www.hkmj.org/system/files/hkm1108p335.pdf>
- Holland, M. (2009). Application of the Laboratory Risk Indicator in Necrotising Fasciitis (LRINEC) score to patients in a tropical tertiary referral centre. *Anaesthesia and Intensive Care*, 37(4): 588-92. Recuperado de: <http://crawl.prod.proquest.com.s3.amazonaws.com/fpcache/d769378ac76f85b7155c30185189899f.pdf>
- Howell, G., and Rosengart, M. (2011). Necrotizing soft tissue infections. *Surgical Infections*, 12(3): 185-90. DOI: 10.1089/sur.2011.032
- Huang, K. F., et al. (2011). Independent predictors of mortality for necrotizing fasciitis: a retrospective analysis in a single institution. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 71(2): 467-73. Recuperado de: <https://www.researchgate.net/profile/Chun.Chia.Chen2/publication/51556339.pdf>
- Jallali, N. (2003). Necrotising fasciitis: its aetiology, diagnosis and management. *Journal of Wound Care*, 12(8): 297-300.
- Jamal, N. and Teach, S. J. (2011). Necrotizing fasciitis. *Pediatric Emergency Care*, 27(12): 1195-9. Recuperado de: <http://ovidsp.tx.ovid.com/ovftpdfs/FPDDNCDCLFAAAO00/fs047.pdf>
- Jung, N., Eckmann, Ch. (2019). Essentials in the management of necrotizing soft tissue infections. *Infection*, 47:677-9. Recuperado de: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s15010-019-01316-3.pdf>
- Kaide, C. G. and Khandelwal, S. (2008). Hyperbaric oxygen: applications in infectious disease. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 26(2): 571-95. DOI: 10.1016/j.emc.2008.01.005.
- Kainer, M. A., et al. (2004). Clostridium infections associated with musculoskeletal-tissue allografts. *New England Journal of Medicine*, 350(25): 2564-71. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa023222>
- Kimura, A. C., et al. (2004). Outbreak of necrotizing fasciitis due to *Clostridium sordellii* among black-tar heroin users. *Clinical Infectious Diseases*, 38(9): 87-91. Recuperado de: <https://academic.oup.com/cid/article/38/9/e87/318513>

- Kuncir, E. J., et al. (2003). Necrotizing soft-tissue infections. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 21(4): 1075-87. DOI: [10.1016/S0733-8627\(03\)00089-0](https://doi.org/10.1016/S0733-8627(03)00089-0)
- Lamont Meleney, F. (1931). Bacterial synergism in disease processes: with a confirmation of the synergistic bacterial etiology of a certain type of progressive gangrene of the abdominal wall. *Annals of Surgery*, 94(6): 961-81. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1391509/pdf>
- Lasocki, S., Geffroy, A. and Montravers, P. (2006). Necrotizing cutaneous infections and Fournier's gangrene. *Annales Françaises D'anesthésie et de Réanimation*, 25(9): 971-4. DOI: [10.1016/j.annfar.2006.03.023](https://doi.org/10.1016/j.annfar.2006.03.023)
- Majeski, J. A. and John, J. F. (2003). Necrotizing soft tissue infections: a guide to early diagnosis and initial therapy. *Southern Medical Journal*, 96(9): 900-6. DOI: [10.1097/01.SMJ.0000066658.35160.A1](https://doi.org/10.1097/01.SMJ.0000066658.35160.A1)
- Marín Pérez, A., Toledo Santana, N. y Marín Hernández, A. (2008). VIH y Gangrena de Fournier: presentación y análisis de casos. *Revista Médica Electrónica*, 30(2). Recuperado de: <http://www.revmatanzas.sld.cu>
- Massey, P. R., et al. (2012). Hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infections. *The Journal of Surgical Research*, 177(1): 146-51. DOI: [10.1016/j.jss.2012.03.016](https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.03.016)
- Mcguigan, C. C., et al. (2002). Lethal outbreak of infection with *Clostridium novyi* type A and other spore-forming organisms in Scottish injecting drug users. *Journal of Medical Microbiology*, 51: 971-7. Recuperado de: <http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jmm/51/11/mjm5111.971.pdf>
- McIellan, E., Suvarna, K. and Townsend, R. (2008). Fatal necrotizing fasciitis caused by *Haemophilus influenzae* serotype f. *Journal of Medical Microbiology*, 57(2): 249-51. Recuperado de: <http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jmm/57/2/249.pdf>
- Miller, L. G., et al. (2005). Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *New England Journal of Medicine*, 352(14): 1445-53. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Loren\\_Miller/publication/7921433.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Loren_Miller/publication/7921433.pdf)
- Ministerio de Salud Pública. (1978). *Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas*. 11na ed. La Habana: Científico Técnica, p. 327.
- Mullangi, P. K. and Khardori, N. M. (2012). Necrotizing soft-tissue infections. *Medical Clinics of North America*, 96(6): 1193-202. Recuperado de: <https://xa.yimg.com/kq/groups/13610919.pdf>
- Nordkild, P. and Crone, P. (1985). Spontaneous clostridial myonecrosis. A collective review and report of a case. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae*, 75(5): 274-9. PMID: 3827167
- Norrby Teglund, A., et al. (2005). Successful management of severe group A streptococcal soft tissue infections using an aggressive medical regimen including intravenous polyspecific immunoglobulin together with a conservative surgical approach. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 37(3): 166-72. DOI: [10.1080/00365540410020866](https://doi.org/10.1080/00365540410020866)
- O'loughlin, R. E., et al. (2007). The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000–2004. *Clinical Infectious Diseases*, 45(7): 853-62. Recuperado de: [http://www.epi.msu.edu/janthony/requests/articles/O'Loughlin\\_Epi%20Strep.pdf](http://www.epi.msu.edu/janthony/requests/articles/O'Loughlin_Epi%20Strep.pdf)
- Onderdonk, A. and Garrett, W. (2005). Gas Gangrene and Other *Clostridium*-Associated Diseases. En Mandell, G., Bennett, J. and Dolin, R. (eds.) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6ta ed. Philadelphia: Churchill Livingstone.
- Panesar, K. (2013). Necrotizing Soft-Tissue Infections: Flesh-Eating Bacteria. *US Pharmacist*, 38(4): 8-12. Recuperado de: <https://www.uspharmacist.com/article/necrotizing-soft-tissue-infections-flesh-eating-bacteria>
- Pessa, M. and Howard, R. (1985). Necrotizing fasciitis. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 161(4): 357-61.
- Petitpas, F., et al. (2012). Factors associated with the mediastinal spread of cervical necrotizing fasciitis. *The Annals of Thoracic Surgery*, 93(1): 234-8. Recuperado de: <http://www.shifa.com.pk/journals/fitlez/234-238.pdf>
- Planelles Gómez, J., et al. (2006). Gangrena de Fournier. *Archivos Españoles de Urología*, 59(8): 767-71. Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/urol/v59n8/original1.pdf>
- Resman, F., et al. (2011). Necrotizing myositis and septic shock caused by *Haemophilus influenzae* type f in a previously healthy man diagnosed with an IgG3 and a mannose-binding lectin deficiency. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 43(11-12): 972-6. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Fredrik\\_Resman/publication/215558985.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Fredrik_Resman/publication/215558985.pdf)
- Sablier, F., et al. (2010). Nosocomial transmission of necrotising fasciitis. *The Lancet*, 375(9719): 1052. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Pierre\\_Smeesters/publication/42371209.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Pierre_Smeesters/publication/42371209.pdf)
- Sarani, B., Strong, M., Pascual, J. and Schwab, C. W. (2009). Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. *Journal of the American College of Surgeons*, 208(2): 279-88. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Babak\\_Sarani/publication/24026435.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Babak_Sarani/publication/24026435.pdf)

- Schwartz, M. N. and Pasternack, M. S (2005). Cellulitis and subcutaneous tissue infections. En Mandell, G., Bennett, J. and Dolin, R. (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone.
- Simonart, T., et al. (2001). Value of standard laboratory tests for the early recognition of group A  $\beta$ -hemolytic streptococcal necrotizing fasciitis. *Clinical Infectious Diseases*, 32(1): 9-12. Recuperado de: <http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/46811887/e9.full.pdf>
- Soh, C. R., et al. (2012). Hyperbaric oxygen therapy in necrotising soft tissue infections: a study of patients in the United States Nationwide Inpatient Sample. *Intensive Care Medicine*, 38(7): 1143-51. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-012-2558-4?LI=true>
- Stevens, D. L., et al. (2004). Immunization with the C-domain of  $\alpha$ -toxin prevents lethal infection, localizes tissue injury, and promotes host response to challenge with *Clostridium perfringens*. *Journal of Infectious Diseases*, 190(4): 767-73. Recuperado de: <http://content.ebscohost.com/ContentServer.asp?>
- Stevens, D.L., et al. (2014). Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 59(2): 10-52. Recuperado de: <http://www.lebonheur.org/dotAsset/8cda0c31-0eb0-48a2-8417-30b64ceb0c6b.pdf>
- Stevens, D. L., Tweten, R. K., Awad, M. M., Rood, J. I. and Bryant, A. E. (1997). Clostridial gas gangrene: evidence that  $\alpha$  and  $\theta$  toxins differentially modulate the immune response and induce acute tissue necrosis. *Journal of Infectious Diseases*, 176(1): 189-95. Recuperado de: <https://academic.oup.com/jid/article-pdf/176/1/189/2675292/176-1-189.pdf>
- Stevens, D.L. (2014). Clostridial Myonecrosis. Recuperado de: <http://www.uptodate.com/contents/clostridial-myonecrosis>.
- Stevens, D.L., Bryant, A.E. (2017). Necrotizing Soft-Tissue Infections. *N Engl J Med*, 377:2253-65. Recuperado de: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1600673?articleTools=true>
- Stumvoll, M. and Fritsche, A. (1997). Necrotizing fasciitis caused by unencapsulated *Haemophilus influenzae*. *Clinical Infectious Diseases*, 25(2): 327.
- Sullivan, C., Sullivan, P., Eadie, P. and Veale, D. (2013). Necrotizing fasciitis in patients on methotrexate therapy. *Journal of Clinical Rheumatology*, 19(5): 289-91. Recuperado de: <http://ovidsp.tx.ovid.com/ovftpdfs/FPDDNCIBEBFOJ00/fs046.pdf>
- The Prevention of Invasive Group A Streptococcal Infections Workshop Participants. (2002). Prevention of Invasive Group A Streptococcal Disease among Household Contacts of Case Patients and among Postpartum and Postsurgical Patients: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clinical Infectious Diseases*, 35(8): 950-9.
- Thekkemuriyi, D. V., John, S. G. and Pillai, U. (2014). 'Krokodil'—a designer drug from across the Atlantic, with serious consequences. *The American Journal of Medicine*, 127(3): 1-2. Recuperado de: <http://www.amjmed.com/article/S0002-9343%2813%2900879-6/fulltext>
- Tibbles, P. M. and Edelsberg, J. S. (1996). Hyperbaric-oxygen therapy. *New England Journal of Medicine*, 334(25): 1642-48. Recuperado de: <http://hyperbaricinformation.com/HBO-Articles/Evidence-Overview/NEJM-1996-Tibbles-HBO.pdf>
- Torp, K. D., et al. (2012). Safe administration of hyperbaric oxygen after bleomycin: a case series of 15 patients. *Undersea & Hyperbaric Medicine*, 39(5): 873. Recuperado de: <http://royalmedicalsyste.ms.in/Safe%20patients.pdf>
- Ustin, J. S. and Malangoni, M.A. (2011). Necrotizing soft-tissue infections. *Critical Care Medicine*, 39(9): 2156-62. DOI: doi: 10.1097/CCM.0b013e31821cb246.
- Walls, T., Williams, G., Adams, S., Sugo, E. and Mulcahy, D. (2010). Neonatal necrotising fasciitis following superficial skin infection with community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 47(12): 918-20. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1754.2010.01732.x/full>
- Wilkinson, D. and Doolette, D. (2004). Hyperbaric oxygen treatment and survival from necrotizing soft tissue infection. *Archives of Surgery*, 139(12): 1339-45. Recuperado de: <http://hyperbaricinformation.com/HBO-Articles/Necrotizing-Soft-Tissue-Infections/Arch-Surg.pdf>
- Wilson, M. P. and Schreier, A. B. (2013). A case of necrotizing fasciitis with a LRINEC score of zero: clinical suspicion should trump scoring systems. *The Journal of emergency medicine*, 44: 928-31. DOI: 10.1016/j.jemermed.2012.09.039

- Wong, C. H., et al. (2003). Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 85(8): 1454-60.
- Yaghoubian, A., De Virgilio, C., Dauphine, C., Lewis, R. J. and Lin, M. (2007). Use of admission serum lactate and sodium levels to predict mortality in necrotizing soft-tissue infections. *Archives of Surgery*, 142(9): 840-6. Recuperado de: <http://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/400590>
- Yeniyol, C. O., Suelozgen, T., Arslan, M. and Ayder, A. R. (2004). Fournier's gangrene: experience with 25 patients and use of Fournier's gangrene severity index score. *Urology*, 64(2): 218-22. DOI: [10.1016/j.urology.2004.03.049](https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.03.049)
- Zacharias, N., et al. (2010). Diagnosis of necrotizing soft tissue infections by computed tomography. *Archives of Surgery*, 145(5): 452-5. Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/3476.pdf>





## VIGILANCIA Y PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES RELACIONADAS CON LOS CUIDADOS SANITARIOS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

*Dra. Geydy Leal Alpízar y Dr. C. Anselmo Antonio Abdo Cuza*

**E**l origen de las infecciones nosocomiales se remonta al comienzo de la historia de los hospitales en el año 325 de n.e., cuando estos fueron creados como expresión de la caridad cristiana para los enfermos. El término nosocomial proviene del griego *nosokomein* que significa nosocomio, hospital, que a su vez se deriva de las palabras griegas *nosos*, enfermedad y *komein*, cuidar, o sea, donde se cuidan enfermos. Por tanto, las infecciones nosocomiales en su definición tradicional, son aquellas que aparecen durante el ingreso hospitalario.

La atención sanitaria más allá de los hospitales, hoy día está relacionada con los cuidados ambulatorios, la hospitalización a domicilio, los centros sociosanitarios y de larga estancia, así como las instituciones geriátricas. En todos estos ámbitos asistenciales se genera un tipo de infección que se parece más a la nosocomial que a la comunitaria, lo cual ha llevado a cambiar la clásica denominación de infecciones nosocomiales por la más actual de infección relacionada con los cuidados sanitarios (IRCS), y se definen como aquellas que tienen relación con prácticas asistenciales en pacientes que están hospitalizados o ambulatorios, en contacto con el sistema sanitario.

Otra definición es el cuadro clínico localizado o sistémico, resultante de una reacción adversa debida a la presencia de un agente infeccioso o su toxina. Se excluyen las situaciones que no se consideran infección, como la colonización y la inflamación.

Las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios constituyen en la actualidad un problema de salud de extraordinaria importancia que afectan la calidad y la eficiencia de los servicios médicos, que a pesar de los esfuerzos realizados se comportan como unas de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos, con el consiguiente aumento de los costos hospitalarios.

La literatura médica reporta que entre el 5 y el 10 % de los pacientes que ingresan a un hospital adquieren infección. En las unidades de cuidados intensivos se diagnostican entre la cuarta y quinta parte de todas las infecciones hospitalarias, en especial aquellas relacionadas con el uso de dispositivos, como la neumonía asociada a ventilación mecánica y las bacteriemias secundarias a catéter centrovenoso (BSC).

Estas infecciones se pueden presentar en forma de brotes epidémicos y se relacionan con la presencia de reservorios inanimados (ventiladores mecánicos, nebulizadores, sistemas de monitorización), portadores crónicos entre los trabajadores sanitarios o transmisión cruzada por mala praxis en las técnicas básicas de higiene y de manipulación de pacientes.

A su vez en estas unidades se observa la aparición de microorganismos patógenos con elevados patrones de resistencia, asociados con la presencia simultánea de numerosos factores de riesgo, lo cual ha llevado a la creación y aplicación de múltiples sistemas de vigilancia y prevención.

## Sistemas de vigilancia

Es un sistema de recogida, proceso, análisis y presentación de los resultados de la frecuencia y distribución de un proceso patológico específico. Para que este sistema tenga éxito debe tener definiciones estandarizadas, actualmente se recomiendan utilizar las emitidas por el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta.

Gracias a los sistemas de vigilancia se obtiene información permanente sobre las infecciones que aparecen en los hospitales, lo que facilita al personal sanitario el conocimiento de la evolución de sus tasas de incidencias, así como los cambios en los patrones de sensibilidad y resistencia de los agentes patógenos predominantes de cada unidad de cuidados intensivos, y a partir de ahí desarrollar medidas de prevención y control.

Mantener identificado los principales factores de riesgo que se encuentran en relación directa con estas infecciones permite la elaboración más exacta de medidas preventivas, si se tiene en cuenta que no todos los pacientes que ingresan en un hospital, poseen similar riesgo de contraer una infección relacionada con los cuidados sanitarios. A su vez los pacientes que ingresan en unidades de cuidados intensivos por lo general son más susceptibles que el resto, entre otras cosas por su estado de salud, ya que habitualmente requieren métodos invasivos para un adecuado diagnóstico y tratamiento.

Los factores de riesgo asociados a las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios en las unidades de cuidados intensivos son:

- Uso de antibióticos.
- Catéter centrovenoso.
- Tubo endotraqueal.
- Cirugía de urgencia.
- Terapia con inmunosupresores.
- Terapia de depuración extrarrenal.
- Nutrición parenteral.
- Trasplante de órgano sólido.
- Neutropenia.
- Comorbilidades: diabetes mellitus, cirrosis hepática, malnutrición, etc.

La comparación secuencial de las tasas de infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios permite realizar valoración de la calidad asistencial, introducir medidas de corrección y evaluar las que se emplean para su control.

En 1970, debido al incremento de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios se desarrolla en los EE.UU., uno de los primeros sistemas de vigilancia mediante los centros para el control de enfermedades, el llamado proyecto Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC), encaminado a buscar mejor control de las infecciones. Este proyecto incluyó una muestra de hospitales americanos, y mediante el establecimiento de un programa de vigilancia se logró entre 1970 y 1976 importante reducción en las tasas de infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios. Con la puesta en marcha de este estudio se demostró la necesidad e importancia de los sistemas de vigilancia, con el objetivo de disminuir estas infecciones.

Más tarde se desarrolló en ese país el Sistem National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS), que es un proceso voluntario y confidencial sobre el que se realizan informes mensuales

de más de 300 hospitales, cuyos datos contribuyen de manera importante a detectar cambios en los patrones de incidencia, resistencia a antibióticos, pronóstico y factores de riesgo para la infección.

También se han iniciado proyectos multinacionales en varios países sudamericanos como el International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC).

Al mismo tiempo, en Europa, se han desarrollado varios sistemas de vigilancia, cuya información se centralizó durante un tiempo en el proyecto europeo: Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance (HELICS). De estos proyectos tienen más relevancia el Krankenhaus Infections Surveillance System (KISS) de Alemania, el Preventiev an Ziekenhuis infecties door Surveillance (PREZIES) de Holanda, o el Reseau Alerte Investigation Surveillance-des Infections (RAISIN) de Francia.

En España se han desarrollado algunos sistemas de vigilancia con el objetivo común de disminuir la incidencia de las principales infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios, entre ellos cabe señalar: EPINE, VICONs, PREVINE y ENVIN-UCI.

El informe EPINE (Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España) es un estudio de vigilancia que cuenta con la colaboración de múltiples hospitales españoles, se lleva a cabo desde 1990, y la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud e Higiene es la responsable de su organización anual.

También se puso en marcha en 1999, a cargo de esta misma sociedad, para determinar la incidencia de estas infecciones un Programa Específico para la Vigilancia de las Infecciones Nosocomiales (PREVINE).

El Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-UCI) desarrollado por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, desde 1994 recoge datos de las principales infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios asociadas a dispositivos, y llegan a participar en la actualidad más de 100 unidades anualmente.

A partir del 2004 este sistema se modificó para hacerlo compatible con el proyecto de vigilancia europeo HELICS (Hospitals in Europe Link for Infection Control Trough Surveillance), lo que originó la versión actualmente utilizada ENVIN-HELICS. Es un sistema específicamente dirigido a la unidad de cuidados intensivos, en el que son objeto de seguimiento solo aquellas infecciones relacionadas directamente con factores de riesgo conocidos o que se asocian a mayor morbi-mortalidad en pacientes en estado crítico, como la neumonía asociada a ventilación mecánica, la infección urinaria relacionada con sondaje uretral, la bacteriemia primaria y relacionada con catéteres vasculares, así como la bacteriemia secundaria.

Los datos provenientes de este estudio se han convertido durante algunos años en referencia obligada para evaluar los esfuerzos de mejoramiento que se vienen realizando en esta área.

Entre los años 1960 y 1970 se realizaron múltiples investigaciones que hicieron posible conocer la incidencia de estas infecciones en institutos y hospitales de Cuba. En 1968 se creó el primer Comité de Prevención de la Infección Intrahospitalaria, en el Hospital General Docente Enrique Cabrera, y en 1970 el Ministerio de Salud Pública lo hace extensivo a todos los hospitales del país. Como resultado de estas acciones en 1984 se publicó el Reglamento y Normas Nacionales para la Prevención y Control de las Infecciones Nosocomiales.

Desde la década de los años 70 se introdujo en los hospitales cubanos la enfermera vigilante epidemiológica, la que tras un intenso trabajo y dedicación en las unidades de cuidados intensivos logró contabilizar los datos de las infecciones y brindó la posibilidad de utilizar la incidencia acumulada (tasa de incidencia acumulada), para estimar el estado de estas infecciones a nivel local, regional o nacional.

En 1983 se instituyó en Cuba el Primer Programa Nacional de Prevención y Control de Infecciones Nosocomiales, devenido objetivo del Ministerio de Salud Pública en 1986, se realiza principalmente a través de los epidemiólogos y enfermeras vigilantes.

Autores cubanos han realizado trabajos con el objetivo de dar a conocer la importancia del control de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios, en las unidades de cuidados intensivos. En 2009 se publicó un estudio en el cual los autores revisaron los datos tomados de la Dirección Nacional de Estadísticas del Ministerio de Salud Pública sobre infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios de 89 hospitales, desde 2001 hasta 2007. En este artículo se muestra entre el 2,4 y el 3,1 % de prevalencia de estas infecciones en hospitales cubanos. A su vez, en las unidades de cuidados intensivos de adultos se reportaron las mayores tasas (5,5-12,1 %). En 2008 fue publicado un artículo con datos multicéntricos, recogidos por epidemiólogos en el 2004, donde se reporta una prevalencia hospitalaria del 7,3 % y en unidades de cuidados intensivos del 27,3 %.

Teniendo en cuenta el problema que constituyen las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios en las unidades de cuidados intensivos de todo el mundo, es importante realizar estudios que muestren con total veracidad su prevalencia en estos servicios; se requiere del trabajo conjunto entre enfermeras y médicos intensivistas, con el objetivo de prevenir estas infecciones.

## Prevención de la bacteriemia relacionada con catéter

Diferentes sociedades científicas han analizado y recomendado la implementación de medidas que han demostrado su eficacia para prevenir la aparición de bacteriemias relacionadas con catéter y neumonía asociada a ventilación mecánica, aunque el seguimiento de estas recomendaciones es limitado y muy desigual.

La identificación de los factores de riesgo constituye un paso importante para estimar cuáles de ellos pueden ser modificados en la práctica clínica, y disminuir así la mortalidad y estadía hospitalaria. La literatura médica reporta que entre la cuarta y quinta parte de las infecciones en un hospital se diagnostican en las unidades de cuidados intensivos, lo que requiere la implementación de medidas encaminadas a disminuir estas infecciones.

Los principales factores de riesgo relacionados con la aparición de bacteriemia relacionada con catéter son:

- Comorbilidades: enfermedades neoplásicas, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica, quemaduras graves, etc.
- Nutrición parenteral.

Se ha demostrado el impacto de la aplicación de paquetes de medidas que se conoce en la literatura como *bundle* o *care bundle*, medidas basadas en la mejor evidencia científica disponible, y su aplicación ha demostrado ser efectiva en la prevención de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios.

En la actualidad se llevan a cabo estas medidas con elevado nivel de evidencia científica, otras están en desuso luego de demostrar que tras su aplicación no ha habido modificación de los factores de riesgo involucrados en cada entidad.

En EE. UU. a su vez, se realizó un programa de intervención en el John Hopkins Hospital, dirigido por el doctor Peter Pronovost, en 103 unidades de cuidados intensivos de Michigan, demostrando la posibilidad de reducir la bacteriemia relacionada con catéter casi cero.

Basado en este estudio, en España se llevó a cabo el proyecto “Bacteriemia Zero”, con el objetivo de reducir los episodios de bacteriemia relacionada con catéter a menos de cuatro episodios de bacteriemia por 1000 días de catéter centrovenoso. Para esto se implementaron medidas con elevado nivel de evidencia.

Las medidas de prevención para la bacteriemia relacionada con catéter son:

- Higiene adecuada de las manos.
- Desinfección de la piel con clorhexidina.

- Máximas barreras de precaución.
- Preferencia la localización subclavia.
- Retirada de catéter venoso central no necesarios.
- Mantenimiento higiénico del catéter.

**Adecuada higiene de las manos.** El lavado de las manos es la medida preventiva más antigua llevada a cabo por los médicos a través de las épocas en todo el mundo. Es una medida sencilla y de fácil cumplimiento; se estima que el personal sanitario se lava las manos menos de la mitad de las veces que lo requiere la situación.

Constituye en la actualidad una de las medidas más eficaces frente a cualquier infección relacionada con dispositivos. Es por esto que el lavado de las manos, preferentemente con soluciones alcohólicas y en su defecto con jabón, es necesario hacerlo previo al contacto con el dispositivo (en este caso el catéter centrovenoso), debe realizarse antes y después de colocarlo.

La adherencia a esta medida a través de los años es muy pobre, se debe educar tanto al personal médico y de enfermería sobre la importancia de realizar el lavado de las manos.

**Desinfección de la piel con clorhexidina.** En un inicio la desinfección de la piel se realizaba con solución de yodo povidona, luego el uso indistinto de yodo povidona y clorhexidina se mantuvo vigente. Más tarde múltiples estudios han demostrado que la desinfección de la piel con clorhexidina al 2 % es más eficaz, por tanto, se convierte de elección con un nivel de evidencia elevado.

**Máximas barreras de precaución.** Las máximas barreras de precaución consisten en el uso de material estéril que incluye el empleo de gorro, bata, guantes y un campo estéril de trabajo para evitar el contacto del cuerpo con áreas desprovistas de esterilidad, para la inserción del catéter centrovenoso o su intercambio con guía. Es necesario también el uso de paño de campo estéril con la finalidad de proteger los catéteres, especialmente los insertados en la arteria pulmonar.

**Retirada de catéteres centrovenosos no necesarios.** La retirada precoz de los catéteres centrovenosos disminuye de manera significativa la incidencia de bacteriemias relacionadas con catéter en las unidades de cuidados intensivos, por tanto, existe la interrogante diaria de que realmente sea necesario que el paciente mantenga colocado el catéter centrovenoso.

La mayoría de los pacientes graves que ingresan en estos servicios, en un momento determinado requieren, con indicaciones precisas del médico la colocación de un catéter, este detecta cuándo no lo necesita, lo cual no ocurre con frecuencia y se debe trabajar sobre ello.

**Preferencia de localización subclavia.** Existen varias vías de acceso venoso central, entre las que se señala según su localización: la yugular, femoral y subclavia, las que se utilizan con mayor frecuencia en los pacientes graves. De elección entre ellas es la subclavia.

Actualmente se recomienda, siempre que esté disponible, realizar la técnica de inserción del catéter guiado por ultrasonografía, lo que permite mayor seguridad para ejecutar el procedimiento.

**Mantenimiento higiénico del catéter.** Es necesario supervisar de manera visual el sitio de inserción del catéter cada vez que se cura, y vigilar la coloración, dolor o cualquier elemento que haga sospechar posible infección.

Está contraindicado el uso de pomadas antibióticas que humedecen el sitio de inserción del catéter, lo cual propicia el crecimiento de hongos a este nivel. Se aconseja en la actualidad recubrir los catéteres con apósitos impregnados en clorhexidina.

## Prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica

La neumonía asociada a ventilación mecánica es la infección más frecuente que se diagnostica en las unidades de cuidados intensivos, se relaciona en muchas ocasiones con el incremento

de la estadía de los pacientes en estas unidades, el aumento de los costos hospitalarios y con la mortalidad, por ello, la aplicación de medidas encaminadas a disminuir su incidencia se convierte en un objetivo fundamental para todo el personal sanitario.

Durante el transcurso de los años ha elevado la incidencia de esta infección debido a microorganismos multirresistentes, que implican en la mayoría de los casos el uso de múltiples antibióticos, en ocasiones de manera empírica, aumentando de este modo su resistencia. Se hace necesario conocer los principales gérmenes responsables de estas infecciones en cada hospital, y el mapa antimicrobiano específico de cada unidad de cuidados intensivos, con el objetivo de evitar el uso indiscriminado de los antibióticos y mejorar la calidad asistencial.

El uso rutinario de medidas preventivas para reducir los principales factores de riesgo responsables de la aparición de esta infección (Véase tabla 140.1), desde hace muchos años es uno de los objetivos fundamentales para los intensivistas. La aplicación de estas medidas y el análisis de su impacto es de gran importancia para la reducción de la infección.

**Tabla 140.1.** Principales factores de riesgo relacionados con la aparición de neumonía asociada a ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos (intrínsecos y extrínsecos)

Factores intrínsecos	
– Edad extrema (>65 años)	– Obesidad
– Gravedad de la enfermedad	– Hipoproteinemia
– Enfermedad cardiovascular crónica	– Corticoterapia e inmunosupresores
– Enfermedad respiratoria crónica	– Alcoholismo
– SDRA	– Tabaquismo
– Coma/trastornos de conciencia	– Broncoaspiración
– Diabetes	– Cirugía maxilofacial y ORL
– Quemados	– Enfermedades caectizantes
– TCE/politraumatismos	– Infección de vías respiratorias bajas
– Neurocirugía	– Cirugía torácica
– FMO, <i>shock</i> , acidosis gástrica	– Cirugía de abdomen superior
Factores extrínsecos relacionados con la VAM	
– Duración de la ventilación mecánica	
– Presión de taponamiento del <i>cuff</i> del tubo <20 cmH <sub>2</sub> O	
– Reintubación o autoextubación	
– Cambio de los circuitos de VM en intervalos menores de 48 h	
– Traqueotomía	
– Ausencia de aspiración subglótica	
– Instrumentalización de vías respiratorias	
– Cabeza en decúbito supino (<30°)	
Factores extrínsecos relacionados con la atención del paciente en UCI	
– Nutrición enteral	
– Sondaje nasogástrico	
– Posición de decúbito supino	
– Broncoaspiración	
– Antiácidos o inhibidores H <sub>2</sub>	
– Relajantes musculares	
– Intubación urgente después de un traumatismo	
– Transporte fuera de la UCI	
– Presencia de monitorización de la PIC	
– Tratamiento con barbitúricos	
– Broncoscopia	
– Antibióticos previos	

Los paquetes de medidas aplicados para prevenir la neumonía asociada a ventilación mecánica se incluyeron por primera vez en la campaña americana The 100 k lives campaign, con lo que se obtuvo la reducción de esta en el 59 %, luego de la aplicación de más del 95 % de las medidas.

En España, en 2011, aprovechando la estructura ya creada antes para el proyecto Bacteriemia Zero, se creó el de Neumonía Zero, con el objetivo de reducir la densidad de incidencia de la neumonía asociada con la ventilación mecánica a menos de 9 episodios de neumonía asociada a la ventilación por 1000 días de ventilación mecánica.

Para lograr este propósito es necesario la aplicación de medidas preventivas que han demostrado poseer un grado de evidencia elevado. Las medidas preventivas utilizadas en el proyecto Neumonía Zero se relacionan a continuación.

## Medidas preventivas de neumonía asociada a la ventilación mecánica

*Formación y entrenamiento apropiado en el manejo de la vía aérea (aspiración de secreciones bronquiales).* Se considera de fácil aplicación y se ha demostrado, tras la realización de múltiples estudios, que luego de una adecuada educación al personal de enfermería han disminuido las tasas de neumonía asociada a ventilación mecánica. Es importante crear conciencia en el personal sobre la necesidad de realizar el lavado de las manos seguido del empleo de guantes para cualquier manipulación de la vía aérea. También se sugiere utilizar sondas de aspiración desechables, y no realizar esta técnica durante más de 15 s. Además, se habla a favor de no instilar suero fisiológico de forma rutinaria a través de tubos y cánulas orotraqueales.

*Higiene estricta de las manos en el manejo de la vía aérea.* La higiene de las manos con soluciones alcohólicas es una de las medidas más eficaces en la prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica; aun así, la adherencia a esta medida es baja según resultados de varios estudios. Esta medida ha sido recomendada por las guías del Centro de Control de Enfermedades, durante años antes y después del contacto con el paciente y se mantiene vigente en la actualidad, independientemente del uso de guantes estériles. El adecuado lavado de manos se realiza:

- Antes y después del contacto con cualquier parte del sistema de terapia respiratoria.
- Después del contacto con secreciones u objetos contaminados, aunque se hayan usado guantes.
- Antes y después de la aspiración de secreciones.
- Antes del contacto con otro paciente.

*Control y mantenimiento de la presión del neumataponamiento por encima de 20 cmH<sub>2</sub>O.* En los pacientes intubados es muy frecuente la acumulación de secreciones en la orofaringe y estómago, son muy comunes las microaspiraciones, que implican neumonía asociada a ventilación mecánica. Es por ello que el mantenimiento de una presión continua entre 20 y 30 cmH<sub>2</sub>O en el neumataponamiento podría ser utilizada como medida eficaz de prevención. Es importante señalar que, si bien, una presión del *cuff* del tubo endotraqueal por debajo de 20 cmH<sub>2</sub>O favorece la neumonía asociada a la ventilación mecánica, se debe cuidar que no exceda los 30 cmH<sub>2</sub>O, lo cual puede provocar lesiones a nivel de la tráquea.

*Higiene bucal cada 6-8 h con clorhexidina (0,12-0,2 %).* Antes de realizar el lavado de la cavidad bucal se debe comprobar, siempre que sea posible, la presión del *cuff* del tubo endotraqueal, manteniéndola alrededor de 20 cmH<sub>2</sub>O. A su vez la cabecera del paciente debe permanecer elevada, y el lavado debe hacerse de forma exhaustiva en todas las zonas de la cavidad bucal: con una jeringuilla que irrigue encías, lengua, paladar, y luego aspirar. Una alternativa menos recomendada es el cepillado de dientes o el uso de esponjas dentales para eliminar la placa dental, que no debe realizarse menos de tres veces en el día.

*Evitar, siempre que sea posible, la posición de decúbito supino a 0° en ventilación mecánica en aquellos pacientes que reciben nutrición por vía enteral.* La posición recomendada es semiinclinada (30-45°) excepto si existe contraindicación. Se propone comprobar cada 8 h la posición mediante los sistemas de medición incorporados en las nuevas camas. Cuando no sea posible se aconseja un sistema manual de medición de la posición.

*Favorecer todos los procedimientos que permitan disminuir de forma segura la intubación y su duración.* Entre las medidas que han demostrado reducir el tiempo de intubación y de soporte ventilatorio se encuentran: disponer de un protocolo de desconexión de ventilación mecánica, y favorecer el empleo de ventilación artificial no invasiva siempre que el paciente lo permita. También se recomienda retirar la sedación de forma intermitente, para evaluar el estado neurológico del paciente cada día, teniendo en cuenta la posibilidad de retirar la sedación lo antes posible según su condición clínica. Es importante el análisis diario de la necesidad o no de ventilación artificial mecánica de los pacientes portadores con el objetivo de disminuir los días de ventilación y el riesgo de infecciones o reinfecciones con gérmenes multirresistentes, con el consiguiente empeoramiento clínico.

*Evitar los cambios programados de las tubuladuras, humidificadores y tubos traqueales.* En un momento determinado se utilizó esta medida preventiva que es de fácil aplicación. Recientemente se han realizado estudios multicéntricos que han demostrado que existe más riesgo de adquirir neumonía asociada a la ventilación mecánica en los pacientes a los que se realizaba cambio de tubuladuras cada 48 h, frente a los que se realizaba este cambio al detectarse algún problema en su funcionamiento.

*Descontaminación selectiva del tubo digestivo.* Está encaminada a prevenir el desarrollo de infecciones precedidas por un estado de portador del tracto digestivo desde la orofaringe hasta el recto, mediante la aplicación tópica en orofaringe y tubo digestivo de una mezcla de antimicrobianos no absorbibles. Esta medida no posee efecto sobre las infecciones exógenas, donde la infección se desarrolla por inoculación directa. En estudios realizados se observa que además de disminuir la incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica, se ha asociado a la disminución de la bacteriemia. La aplicación de esta medida puede ser compleja por la no disponibilidad de los fármacos en todos los servicios de emergencia.

*Aspiración continua de secreciones subglóticas.* Existen tubos endotraqueales que disponen de un orificio dorsal por encima del *cuff*, que permite aspirar las secreciones traqueales que se acumulan en el espacio subglótico del paciente. Siempre que estén disponibles estos dispositivos, se debe realizar la aspiración de manera continua o intermitente. Además, verificar la permeabilidad del canal subglótico cada 8 h. Para la aplicación de esta medida es necesario disponer de tubos endotraqueales con estas características, que permitan la aspiración de las secreciones.

*Antibióticos sistémicos durante la intubación en pacientes con disminución del nivel de conciencia.* Los pacientes que ingresan en unidades de cuidados intensivos y que han recibido intubación de urgencia tras una enfermedad cerebrovascular, politrauma o cualquier condición que propicie deterioro significativo del estado neurológico, son propensos a desarrollar neumonía asociada a la ventilación mecánica precoz. Por esta razón se ha propuesto utilizar antibióticos de forma sistémica. Hasta la actualidad se han utilizado en estos casos de manera profiláctica los antibióticos que pertenecen al grupo de las cefalosporinas. La cefuroxima en 2 dosis (1,5 g i.v. cada 12 h) con resultados satisfactorios, según estudios realizados sobre la reducción de neumonía asociada a la ventilación mecánica. Por tanto, sería beneficioso evaluar la posibilidad de implantar esta medida en los pacientes con riesgos de presentar una infección respiratoria precoz, tras las condiciones antes descritas. Cabe señalar que esta profilaxis antibiótica no incide sobre la infección tardía, ni sobre la mortalidad.



## Prevención de la infección urinaria relacionada con el uso de sonda vesical

La mayoría de los pacientes que ingresan en la unidad de cuidados intensivos requieren en algún momento de la colocación de sonda vesical, lo que constituye un importante reservorio de microorganismos multirresistentes. Por esta razón la infección urinaria en estas unidades se encuentra relacionada con el uso de este dispositivo, siendo otras de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios más frecuentes en estas unidades, y que en muchas ocasiones no se diagnostican por la ausencia de síntomas.

El diagnóstico de esta infección se realiza durante la persistencia de la sonda o 72 h después de su retirada.

Se han determinado factores de riesgo relacionados directamente con esta infección:

- Duración de la cateterización.
- Edad mayor de 50 años.
- Sexo femenino.
- Inserción de la sonda sin tomar medidas de esterilización.
- Cuidados inadecuados del sondaje vesical.
- Enfermedad de base grave.
- Colonización de la bolsa colectora.
- Desconexiones erróneas del sistema de drenaje cerrado.
- Insuficiencia renal.
- Presencia de colonización uretral por uropatógenos (bacilos gramnegativos, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *G. vaginalis*, *Aerococcus urinae* y *Corynebacterium*).

Una vez identificados los factores de riesgo mencionados, se han propuesto medidas preventivas con el objetivo de disminuir la incidencia de esta infección en las unidades de cuidados intensivos. Al mismo tiempo, con la implementación de estas medidas encaminadas a la reducción de esta infección, se evita la aparición de complicaciones relacionadas con el cateterismo vesical, como la obstrucción de la sonda, pielonefritis crónica, prostatitis, absceso prostático, entre otros.

Para la disminución de la infección urinaria asociada a cateterización vesical se relacionan las medidas propuestas siguientes:

- Evaluación de la necesidad de inserción y retiro precoz del catéter. Antes de colocar la sonda vesical a un paciente ingresado en la unidad de cuidados intensivos se debe valorar de forma estricta su requerimiento, teniendo en cuenta las complicaciones que pudieran suceder durante su evolución. A su vez, la decisión de retirar este dispositivo debe valorarse cada día, con el objetivo de disminuir el riesgo de infección urinaria asociada a catéter que puede repercutir de forma menos favorable para la adecuada recuperación del paciente.
- Inserción y cuidado del catéter. Previo a la inserción de la sonda vesical, el personal de enfermería, que realiza esta técnica, debe mantener la higiene adecuada de las manos y usar guantes estériles. Una vez colocado el dispositivo, asegurar siempre un flujo de orina descendente y continuo.
- Estrategias de prevención cuando se coloca la sonda urinaria. Es necesario mantener la bolsa colectora siempre por debajo del nivel de la vejiga del paciente, y eliminar acodaduras de la sonda y del tubo colector. Para movilizar al paciente o trasladarlo de cama, hay que pinzar la sonda, evitar los pinzamientos durante más de 2 h.
- Circuito de drenaje cerrado. Cuando no se produce ninguna desconexión entre la unión de la sonda urinaria con la bolsa colectora; en estos casos el vaciamiento de la bolsa colectora se efectúa a través de una llave situada en la parte inferior de la bolsa. Este sistema se recomienda en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos, evita la

manipulación directa con la sonda vesical y disminuye el riesgo de infección asociado a este dispositivo.

- No uso de antibióticos sistémicos profilácticos. El uso de antibióticos de manera profiláctica se utiliza en la actualidad, en algunos pacientes que van a permanecer con este dispositivo colocado durante tiempo prolongado. Estudios realizados han demostrado la ineficacia de un tratamiento profiláctico para la infección urinaria en pacientes con sonda vesical ingresados en unidades de cuidados intensivos, lo que propicia el uso indiscriminado de antibióticos sin diagnóstico de infección, con el consiguiente aumento de la resistencia antimicrobiana.
- Evitar los lavados vesicales rutinarios. Estos pueden propiciar la entrada de gérmenes al aparato urinario y aumentar la incidencia de infección urinaria en las unidades de atención al paciente grave. Si existiera sospecha de obstrucción de la sonda, se puede realizar la técnica tomando todas las medidas de precaución para evitar posible contaminación.

## Proyecto Disminución de la Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos

Con el objetivo de identificar en las unidades de cuidados intensivos cubanas la incidencia de infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios según factores de riesgos, gérmenes causales, gravedad al ingreso, estadía, y su impacto en la mortalidad, enfatizando en la neumonía asociada a la ventilación mecánica y bacteriemia relacionada con catéter, se diseñó el Proyecto Disminución de la Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos (DINUCCI).

En el año 2011 se lleva a cabo la primera fase de este proyecto, desde entonces se realiza cada año, durante un periodo de tres meses, la recogida de datos a través del llenado de tres bases de datos de forma simultánea: general, riesgo extrínseco y germen.

En la primera fase (año 2011) participaron siete unidades de cuidados intensivos de todo el país, incluso una de Pediatría y las demás de adultos. La muestra estuvo compuesta por 641 pacientes. En los años ulteriores se ha incrementado el número de hospitales participantes, incluyendo unidades de pediatría y como consecuencia la cantidad de pacientes. Ya en el 2013 la participación es de 13 unidades de cuidados intensivos en todo el país, tres de ellas pediátricas.

Los microorganismos más frecuentes aislados en este estudio han sido el grupo de los *Staphylococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* y *Candida spp.*

Las tasas de incidencia de infecciones relacionadas con dispositivos en nuestra serie fueron elevadas desde el inicio, con un aumento de la estadía y mortalidad. Los resultados mostrados reflejaron la magnitud del problema de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios en las unidades de cuidados intensivos cubanas, justificando diseñar estrategias preventivas y continuar el monitoreo anual.

La neumonía asociada a la ventilación mecánica acompañada por la bacteriemia relacionada con catéter han sido las principales infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios asociadas al uso de dispositivos diagnosticadas en las unidades de cuidados intensivos desde el inicio de este proyecto.

En la tercera fase de este proyecto, teniendo en cuenta la importancia de prevenir las principales infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios asociadas a dispositivos, diagnosticadas en estas unidades, se realizó un consenso entre los médicos responsable de cada hospital participante. Previo a la recogida de datos se definió un paquete de medidas profilácticas para las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios, que se comenzó a aplicar en cada unidad de cuidados intensivos participante. A continuación, se mencionan estas medidas:

- Medidas básicas:
  - Educación y divulgación sobre el tema (educar sobre aspectos técnicos en los procedimientos, colocación de carteles y discusiones colectivas de materiales).
  - Utilización de las preguntas clave en los pases de visita.
  - No cambiar de forma sistemática las tubuladuras.
  - Uso de medidas de máxima barrera para colocar catéteres centrovénosos (CCV).
  - Evitar la vía femoral.
  - Evitar lavados vesicales.
  - En pacientes con sonda vesical, asegurar siempre un flujo de orina descendente y continuo. Mantener la bolsa colectora siempre por debajo del nivel de la vejiga del paciente y eliminar acodaduras de la sonda y del tubo colector. Para movilizar al paciente o trasladarlo de cama hay que pinzar la sonda, evitando siempre pinzamientos durante más de 2 h.
- Medidas específicas que componen el paquete de medidas (requieren control de adherencia):
  - Pacientes en posición semiincorporada (45 grados) excepto si existe contraindicación para esta posición.
  - Higiene estricta de las manos con soluciones alcohólicas antes y después de manipular la vía aérea.
  - Lavado de cavidad oral con solución de clorhexidina al 0,2 % cada 8 h en pacientes intubados.
  - Limpieza de la piel para colocar catéteres centrovénosos y durante cambios de apósito con solución de clorhexidina alcohólica al 2 % (en pacientes mayores de dos meses de edad).
- Medidas opcionales:
  - Profilaxis antibiótica para pacientes en estado crítico que requieren intubación endotraqueal por trauma grave, accidente cerebrovascular agudo u otra disminución aguda del nivel de conciencia que requiera de intubación. Se mantendrá al menos durante 24 h. Se recomienda para adultos: cefuroxima 1,5 g intravenoso inmediatamente después de la intubación y una segunda dosis 4 h después.
  - Las llaves colocadas en las luces del catéter centrovénoso deben ser envueltas en apósito estéril embebido con clorhexidina alcohólica al 2 % (en pacientes mayores de dos meses de edad).
  - Baño diario con clohexidina (2-4 %) en pacientes mayores de dos meses de edad. Todo el cuerpo excepto la cara.

Se realizó también una encuesta sobre conocimiento del tema infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios, que se aplicó a enfermeros de las diferentes unidades de cuidados intensivos participantes. La puntuación máxima fue de 100 puntos, y como resultados se obtuvo una puntuación de 77,7 puntos de conocimiento previo medio.

A su vez es importante determinar la adherencia a estas medidas, por lo cual, previo a la recogida de datos, también se diseñó una planilla de vigilancia. Se obtuvo una adherencia global al lavado de manos del 61,6 %.

Luego de la aplicación de estas medidas, se evidenció disminución en las tasas y densidades de incidencia de la neumonía asociada a la ventilación mecánica, teniendo en cuenta los datos tomados desde la primera fase hasta esta última, como se observa en la tabla 140.2. Esta mejoría se puede atribuir a la aplicación de un paquete de medidas preventivas aplicadas en todas estas unidades participantes, con la consecuente disminución del número de neumonías de un año a otro.

**Tabla 140.2.** Tasas y densidades de incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica

Indicadores	2011	2012	2013	2014	2015
Número de neumonías x100/total de pacientes (%)	3,7	9,94	7,05	5,56	7,18
Número de neumonías x100/pacientes en riesgo (%)	16,27	25,48	21,25	18,52	25,68
Número de neumonías x1000/total de estadía (‰)	8,8	14,48	10,58	8,14	10,78
Número de neumonías x1000/total de días con factor de riesgo (‰)	24,7	32,58	24,69	21,87	27,86

La densidad de incidencia de la neumonía asociada a la ventilación mecánica disminuyó desde 2012 hasta 2014, para incrementar en 2015. La densidad de incidencia de traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica (TBAVM) se muestra como una imagen en espejo de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (Véase tabla 140.3). En el 2013, investigadores del Proyecto Disminución de la Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos publicaron un artículo donde mostraron las diferencias en resultados finales entre estas dos enfermedades, y no necesariamente son un espectro continuo. Existen pacientes que desarrollan neumonía asociada a la ventilación mecánica sin pasar por la traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica, y pacientes con este tipo de traqueobronquitis que no desarrollan esta neumonía. Estos hallazgos tienen implicaciones en el pronóstico y el tratamiento. Resultados similares fueron publicados tiempo después por Martin-Loeches et al.

**Tabla 140.3.** Tasas y densidades de incidencia de traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica

Indicadores	2012	2013	2014	2015
Número de TBAVM x100/total de pacientes (%)	1,7	2,37	3,54	2,24
Número de TBAVM x100/pacientes en riesgo (%)	4,53	7,16	11,57	7,88
Número de TBAVM x1000/total de estadía (‰)	2,58	3,56	5,09	3,30
Número de TBAVM x1000/total de días con factor de riesgo (‰)	5,80	8,56	13,67	8,54

Luego de analizar los resultados obtenidos con la realización de este proyecto, se considera necesaria la vinculación de médicos, enfermeras y epidemiólogos en esta actividad. Es imprescindible la creación de un mapa microbiológico en cada centro e identificar los gérmenes más frecuentes aislados, para crear protocolos de tratamiento antibiótico y evitar la consecuente resistencia antimicrobiana; para lo cual se necesita disponer de un laboratorio de microbiología con un personal capacitado para esta labor, con el objetivo de darle un seguimiento periódico a este problema de salud presente en Cuba y el mundo.

Por la relevancia de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios vinculadas con dispositivos en las unidades de atención al grave, se considera la necesidad de continuar la vigilancia anual en los servicios de medicina intensiva de Cuba, con metodología homogénea y liderada por intensivistas. La incorporación cada año de otros hospitales en el país permitirá tener una idea global de la situación real en las unidades de cuidados intensivos cubanas, con el propósito de actuar directamente sobre los factores de riesgo identificados.

## Bibliografía

- Astagneau, P., et al. (2009). Reducing surgical site infection incidence through a network: results from the French ISO-RAISIN surveillance system. *J. Hosp. Infect.*, 72(2):127-134.
- Badran, Y.A., El-Kashef, T.A., Abdelaziz, A.S., Ali, M.M. (2015). Impact of genital hygiene and sexual activity on urinary tract infection during pregnancy. *Urol Ann*, 7(4):478-81.
- Barlam, T.F., Cosgrove, S.E., Abdo, L.M., MacDougall, C., Schuetz, A.N., Septimus, E.J., et al. (2016). Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Inf Dis*, 62(10):51-77.
- Bartoletti, R., Cai, T., Wagenlehner, F.M., Naber, K., Bjerklund Johansen, T.E. (2016). Treatment of urinary tract infections and antibiotic stewardship. *Eur Urol*, 15(4):81-7.
- Bassi, G. L., Ferrer, M., Marti, J. D., Comaru, T. and Torres, A. (2014). Ventilator-associated pneumonia. *Sem Resp Crit Care Med*, 35(04):469-81.
- Carvajal, C., et al. (2010). Higiene oral con clorhexidina para la prevención de neumonía en pacientes intubados: revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. *Med Clin Barc*, 135:491-497.
- Casey, A. L., Mermel, L. A., Nightingale, P. and Elliott, T. S. (2008). Antimicrobial central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 8(12):763-776.
- Climo, M.W., Yokoe, D.S., Warren, K.D., et al. (2013). Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med*, 368:533-42.
- Cuéllar, L.E., Fernández, E., Rosenthal, V., Castaneda, A., Rosales, R., Mayorga, M., Camacho, L., Castillo, L. (2008). Tasas de infecciones asociadas a aparatos y mortalidad en unidades de cuidados intensivos de hospitales peruanos: datos del Consorcio Internacional para el Control de las Infecciones Nosocomiales. *Rev Panam Salud Púb*, 24(1):123-26.
- Dezfulian, C., et al. (2005). Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med*, 118(1):11-18.
- Díaz, E., Lorente, L., Valles, J. y Rello, J. (2010). Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Med Inten*, 34(5):318-324.
- Dulović, O., Pavlović, M. (2014). Nosocomial infections in the Intensive Care Unit. University Hospital for Infectious and Tropical Diseases. Belgrade, Serbia. *Vojnosanit Pregl*, 71(2):131-6.
- Fitch, Z.W., Whitman, G.J. (2014). Incidence, risk, and prevention of ventilator-associated pneumonia in adult cardiac surgical patients: a systematic review. *J Card Surg*, 29(2):196-203.
- Gan, C.S., Rai, V., Rosenthal, V.D., Chai See Lum, L., Orrellano, P., Hasan, M.S., et al. (2016). Impact of a multidimensional International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) approach on ventilator-associated pneumonia rates and mortality in Intensive Care Units in a Malaysian hospital. *Can J Inf Cont*, 31(4):230-6.
- Ghiasi, F., Sadeghian, M., Mousavi S. (2017). A Pilot Study of Nebulized Heparin for Prevention of Ventilator Induced Lung Injury: Comparative Effects with an Inhaled Corticosteroid. *Indian J Crit Care Med*, 21(10):634-39.
- Grupo de Investigadores del Proyecto Disminución de la Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos (Proyecto DINUCIs). (2013). Incidencia de infección relacionada con el cuidado sanitario en unidades de cuidados intensivos en Cuba. *Invest Medicoquir* [revista en la Internet]. 2013 enero-junio [citado 2018 Mayo 5]; 5(1). Recuperado de: <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/208>.
- (2013). Incidencia de infección relacionada con el cuidado sanitario en unidades de cuidados intensivos en Cuba. Año 2012. *Invest Medicoquir* [revista en la Internet]. 2013 julio-diciembre [citado 2018 Mayo 5]; 5(2). Recuperado de: <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/237>
- (2015). Incidencia de infección relacionada con el cuidado sanitario en unidades de cuidados intensivos en Cuba (año 2014). Resultados de la implementación de un paquete de medidas profilácticas. *Invest Medicoquir* [revista en la Internet]. 2015 (julio-diciembre) [citado 2018 Mayo 5]; 7(2): 182-202. Recuperado de: <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/319>.
- (2017). Incidencia de infecciones relacionadas con el cuidado sanitario en unidades de cuidados intensivos en Cuba: año 2015 e informe de tendencias del primer quinquenio. *Invest Medicoquir* [revista en la Internet]. 2017 (enero-junio) [citado 2018 Mayo 5]; 9(1): 67-95. Recuperado de: <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/374>.

- Hagel, S., Reischke, J., Kesselmeier, M., Winning, J., Gastmeier, P., Brunkhorst, F.M., et al. (2015). Quantifying the Hawthorne effect in hand hygiene compliance through comparing direct observation with automated hand hygiene monitoring. *Inf Cont Hosp Epid*, 36(8):957-62.
- Huang, S.S., Septimus, E., Kleinman, K., Moody, J., Hickok, J., Avery, T.R., et al. (2013). Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*, 368: 2255-65.
- Kalil, A.C., Metersky, M.L., Klompas, M., et al. (2016). Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*, 63(5): e61-e111.
- Keyt, H., Faverio, P., Restrepo, M.I. (2014). Prevention of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: A review of the clinically relevant recent advancements. *Indian J Med Res*, 139(6):814-21.
- Kunz, R., Burnand, B., Schünemann, H.J. (2008). Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group. The GRADE System. An international approach to standardize the graduation of evidence and recommendations in guidelines. *Internist (Berl)*, 49:673-80.
- Lepagneur, J.P. (2016). Lactobacillus crispatus as biomarker of the healthy vaginal tract. *Ann Biol Clin*, 74:421-27.
- Li, G., et al. (2011). Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med*, 183(1): 59-66.
- Liao, Y.M., Tsai, J.R., Chou, F.H. (2015). The effectiveness of an oral health care program for preventing ventilator-associated pneumonia. *Nurs Crit Care*, 20(2):89-97.
- Martin-Loeches, I., Povoas, P., Rodríguez, A., Curcio, D., Suárez, D., Mira, J.P., et al. (2015). Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis: a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Resp Med*, 3(11):859-68.
- Martínez Reséndez, M. F., et al. (2014). Impact of daily chlorhexidine baths and hand hygiene compliance on nosocomial infection rates in critically ill patients. *Am J Inf Cont*, 42(7): 713-17.
- Mermel, L. A., et al. (2009). Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Inf Dis*, 49(1): 1-45.
- Mitchell, B.G., Fasugba, O., Beckingham, W., et al. (2016). A point prevalence study of healthcare associated urinary tract infections in Australian acute and aged care facilities. *Inf Dis Health*, 21:26-31.
- Moody, J., Septimus, E., Hickok, J., et al. (2013). Infection prevention practices in adult intensive care units in a large community hospital system after implementing strategies to reduce health care associated, methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. *Am J Inf Cont*, 41:126-30.
- Nair, G.B., Niederman, M.S. (2015). Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Int Care Med*, 41(1):34-48.
- Nakaviroj, S., Cherdrungsi, R., Chaiwat, O. (2014). Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in the surgical intensive care unit, Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai*, 97 (Suppl 1):S61-8.
- Palomar, M., Rodríguez, P., Nieto, M., Sancho, S. (2010). Prevención de la infección nosocomial en pacientes críticos. *Med Intensiva*, 34(8): 523-33.
- Ponce de León-Rosales, S., Molinar-Ramos, F., Domínguez-Cherit, G., Rangel-Frausto, M. S., Vázquez-Ramos, V. G. (2000). Prevalence of infections in intensive Care Units in Mexico: A multicenter study. *Crit Care Med*, 28(5): 1316-1321.
- Powers, J., Peed, J., Burns, L., Ziemba-Davis, M. (2012). Chlorhexidine Bathing and Microbial Contamination in Patients' Bath Basins, 21:338-342.
- Pronovost, P., Needham, D., Berenholtz, S., et al. (2006). An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*, 355: 2725-32.
- Regina, R., Guadalupe C, María, Vilma L, Diana H. (2005). Eficacia de un Programa de capacitación en medidas básicas de prevención de infecciones intrahospitalarias. *Rev Peru Med Exp*, 22(2).
- Reignier, J., Darmon, M., Sonnevile, R., et al. (2015). Impact of early nutrition and feeding route on outcomes of mechanically ventilated patients with shock: a post hoc marginal structural model study. *Int Care Med*, 41(5): 875-86.
- Rello, J., Riera, J., Serrano, R. (2015). What's new in ventilator-associated pneumonia? *Int Care Med*, 41(11): 1954-6.
- Rodríguez, A.N., Fragoso, L.V.C., Beserra, F.M., Ramos, I.C. (2016). Determining impacts and factors in ventilator-associated pneumonia bundle. *Rev Bras Enf*, 69(6):1045-51.
- Rodríguez, A., Povoas, P., Nseir, S., Salluh, J., Curcio, D., Martin-Loeches, I. (2014). Incidence and diagnosis of ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit: an international online survey. *Crit Care*, 18(1): R32.

- Rosenthal, V.D., Al-Abdely, H.M., El-Kholy, A.A., et al. (2016). International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device-associated module. *Am J Infect Control*, 44:1495-504.
- Rosenthal, V.D., Maki, D.G., Graves, N. (2008). The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): Goal and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. *Am J Infect Control*, 36(5): 1-12.
- Safdar, N., Maki, D. G. (2005). Risk of catheter-related blood-stream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. *CHEST*, 128: 489-95.
- Scales, D. C., Dainty, K., Hales, B., Pinto, R., Fowler, R. A., Adhikari, N. K., et al. (2011). A multifaceted intervention for quality improvement in a network of intensive care units: a cluster randomized trial. *JAMA*, 305(4): 363-72.
- Sievert, D. M., Ricks, P., Edwards, J.R., Schneider, A., Patel, J., Srinivasan, A., et al. (2013). Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 34: 1-14.
- Sona, C. S., Zack, J. E., Schallom, M. E., McSweeney, M., McMullen, K., Thomas, J., et al. (2009). The impact of a simple, low-cost oral care protocol on ventilator-associated pneumonia on ventilator-associated. *J Intensive Care Med*, 24: 54-62.
- Suetens, C., Morales, I., Savey, A., Palomar, M., Hiesmayr, M., Lepape, A., et al. (2007). European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): Methods and main results. *J Hosp Infect*, 65(8):171-3.
- Timsit, J.F., de Kraker, M.E.A., Sommer, H., et al. (2017). Appropriate endpoints for evaluation of new antibiotic therapies for severe infections: a perspective from COMBACTE's STAT-Net. *Int Care Med*, 43(7):1002-12.
- Timsit, J.F., Pilmis, B., Zahar, J.R. (2017). How Should We Treat Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae? *Sem Resp Crit Care Med*, 38(3):287-300.
- Vicent, J. L., Bihari, D. J., Suter, P. M. (1995). The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. *JAMA*, 274(6): 639-44.
- Wong, T., Schlichting, A.B., Stoltz, A.J., Fuller, B.M., Harland, K.K., Azeemuddin, A. et al. (2016). No Decrease in Early Ventilator-Associated Pneumonia After Early Use of Chlorhexidine. *Am J Crit Care*, 25(2): 173-77.

The background of the page features a faint, light-colored ECG (heart rate) line overlaid on a dark blue grid, creating a medical and scientific atmosphere.

# TERAPIA INTENSIVA

La obra *Terapia intensiva*, actualizada en los últimos 30 años como parte de la literatura cubana en cuidados intensivos, se ha convertido en un clásico cubano para la especialidad de medicina intensiva y emergencia. En cada nueva edición se fortalece y aporta la experiencia de más de 45 años de trabajo, en la atención al paciente adulto grave, de sus autores principales y la creciente colaboración de otros autores, coordinadores y colaboradores de la mayoría de las provincias cubanas y de intensivistas de varios países de América, Europa y África.

Esta tercera edición, totalmente renovada, ampliada y actualizada, incluye nuevas secciones y capítulos que hacen de este libro una referencia obligada para los residentes y especialistas jóvenes, no solo de la especialidad de medicina intensiva, sino que también aporta valiosa información para residentes de otras especialidades clínicas y quirúrgicas vinculados con la atención al paciente grave.

Forman parte del colectivo de autores de esta edición de *Terapia intensiva* 125 profesores de 11 universidades de ciencias médicas cubanas y 15 profesores de nueve países, encabezados por su autor fundador y principal, el profesor universitario Doctor en Ciencias Armando Caballero López.



[www.ecimed.sld.cu](http://www.ecimed.sld.cu)