

Área Enfermedades Infecciosas

Atención farmacoterapéutica al paciente con sepsis severa y shock séptico

Autor: Beatriz Mejuto Pérez del Molino
Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital da Costa - Burela (Lugo)

Basada en el capítulo 128 de Dipiro JT et al. Pharmacotherapy:
A Pathophysiologic Approach, 8e

1. Introducción

- La sepsis grave y el shock séptico continúan siendo unos de los principales problemas de salud.
- En Estados Unidos, se producen más de 750.000 casos de sepsis cada año, y algo más del 50% son admitidos en unidades de cuidados intensivos (UCI).
- La mortalidad global oscila entre el 30% y el 60%.
- El shock séptico es la décima causa de muerte en EEUU.
- Con un coste anual de aproximadamente 16,7 billones de dólares, **hay una necesidad vital para los médicos de comprender la fisiopatología y conocer las opciones de manejo disponibles para pacientes con sepsis grave o shock séptico.**

2. Definiciones

Condition	Definition
Bacteremia (fungemia)	Presence of viable bacteria (fungi) in the bloodstream
Infection	Inflammatory response to invasion of normally sterile host tissue by the microorganisms
Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)	Systemic inflammatory response to a variety of clinical insults, which can be infectious or noninfectious. The response is manifested by two or more of the following conditions: temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $< 36^{\circ}\text{C}$; HR > 90 beats/min; RR >20 breaths/min or $\text{PaCO}_2 <32$ torr; WBC $>12,000$ cells/ mm^3 , $<4,000$ cells/ mm^3 , or $>10\%$ immature (band) forms; positive fluid balance (>20 mL/kg over 24 h); hyperglycemia; plasma C-reactive protein/procalcitonin >2 SD above normal value; arterial hypotension; CI >3.5 L/min; arterial hypoxemia; acute oliguria; creatinine increase >0.5 mg/dL; coagulation abnormalities; ileus, platelets $<100,000$ mL; bilirubin >4 mg/dL; hyperlactatemia; decreased capillary refill
Sepsis	SIRS secondary to infection
Severe sepsis	Sepsis associated with one or more organ dysfunctions, hypoperfusion, or hypotension. Hypoperfusion and perfusion abnormalities may include, but are not limited to, lactic acidosis, oliguria, and acute alteration in mental status
Septic shock	Sepsis with persistent hypotension despite fluid resuscitation, along with the presence of perfusion abnormalities. Patients who are on inotropic or vasopressor agents may not be hypotensive at the time perfusion abnormalities are measured
Refractory septic shock	Persistent septic shock, requiring dopamine >15 mcg/kg/min or norepinephrine > 0.25 mcg/kg/min to maintain mean arterial blood pressure
Multiple organ dysfunction syndrome (MODS)	Presence of altered organ function requiring intervention to maintain homeostasis

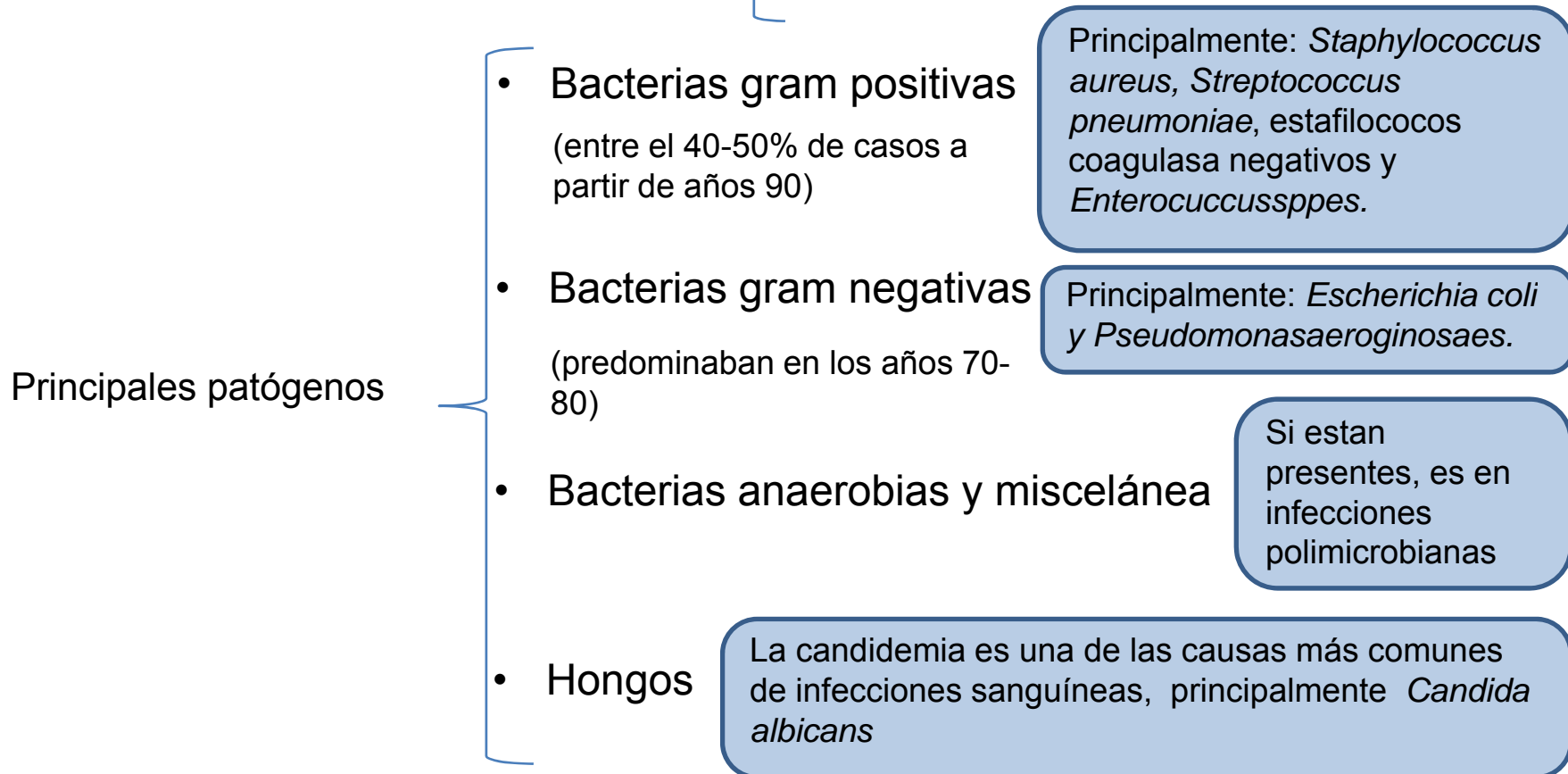
CI = cardiac index, HR = heart rate, RR = respiratory rate, SD = standard deviation, T = temperature, WBC = white blood cell (count).

3. Patógenos y lugares de infección

Factores que predisponen al shock séptico: { Edad, sexo masculino, comorbilidades, inmunocomprometidos, alcohol dependientes, factores genéticos y otros

Principales lugares de infección primaria documentados microbiológicamente {

- Tracto respiratorio (21-68%)
- Espacio intraabdominal (14-22%)
- Tracto urinario (14-18%)



4. Fisiopatología

La sepsis es el resultado de complejas interacciones entre el patógeno invasor, el sistema inmune del hospedador y las respuestas inflamatorias.

4.1 Componentes celulares que desencadenan el proceso inflamatorio:

Bacterias gram negativas:
lipopolisacárido (LPS)

Bacterias gram positivas: exotoxina
peptidoglicano

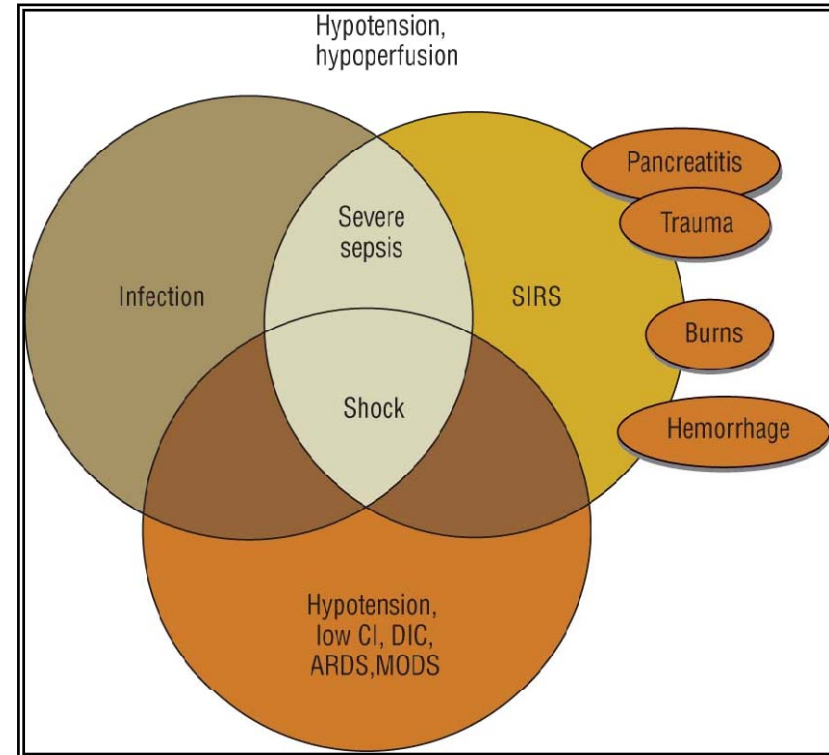


FIGURE 128-1. Relationship of infection, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, severe sepsis, and septic shock. ARDS, acute respiratory distress syndrome; CI, cardiac index; DIC, disseminated intravascular coagulation; MODS, multiple-organ dysfunction syndrome

4.2 Mediadores pro- y antiinflamatorios

La compleja interacción entre los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios juegan un papel muy importante en la patogénesis de la sepsis.

Mediadores llave **proinflamatorios**:

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

Interleucina-1 (IL-1)

Interleucina-6 (IL-6)

Principales mediadores **antiinflamatorios**:

Receptor antagonista de IL-1 (IL-1RA)

Interleucina-4 (IL-4)

Interleucina-10 (IL-10)

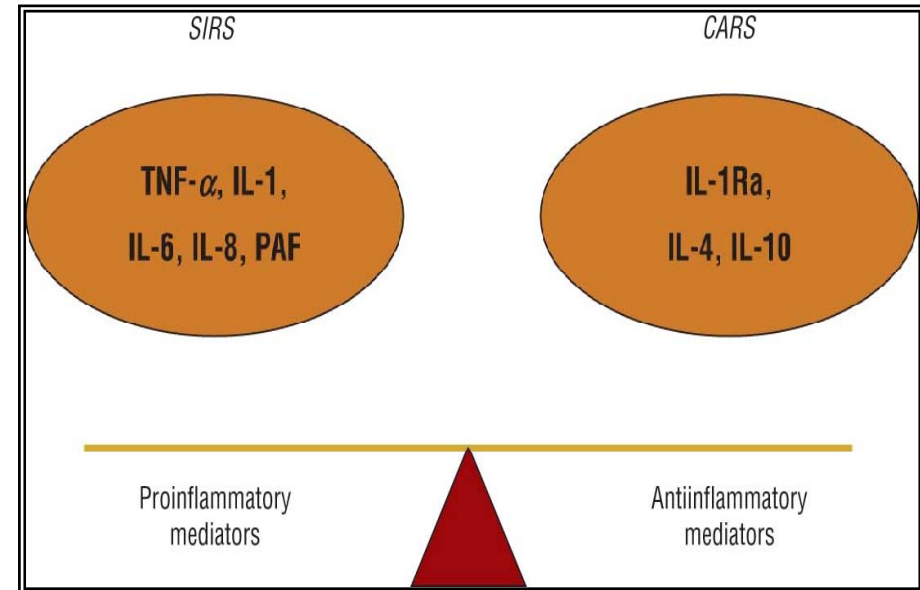
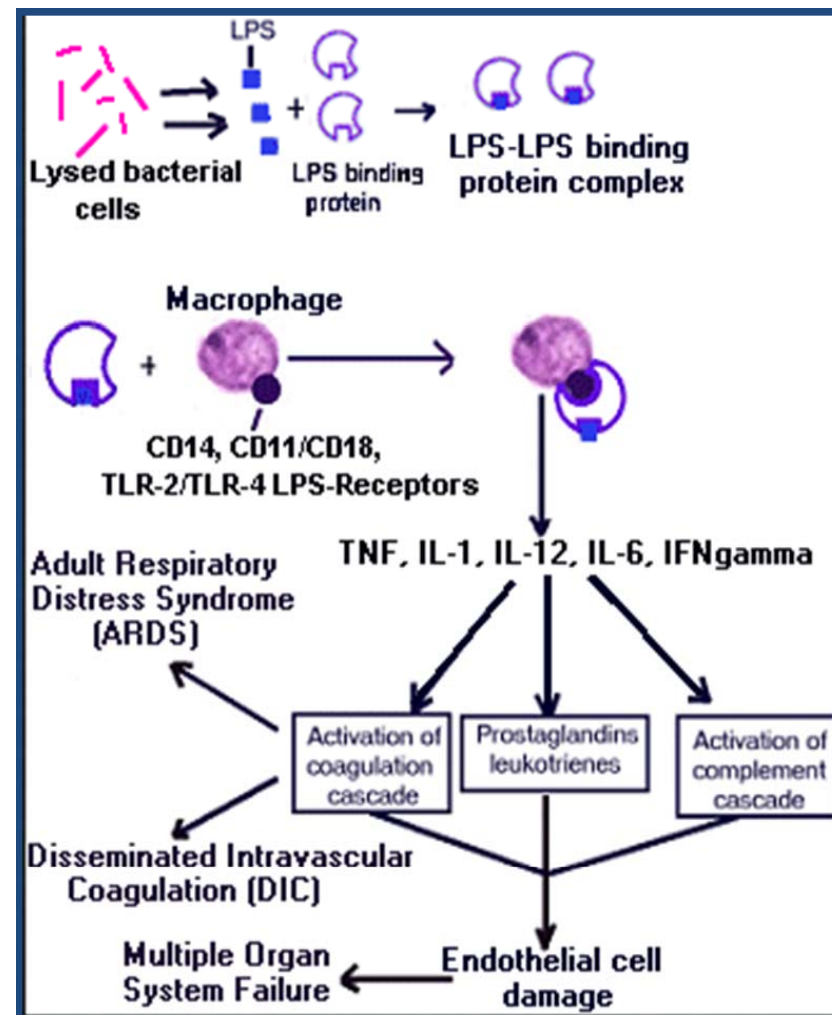
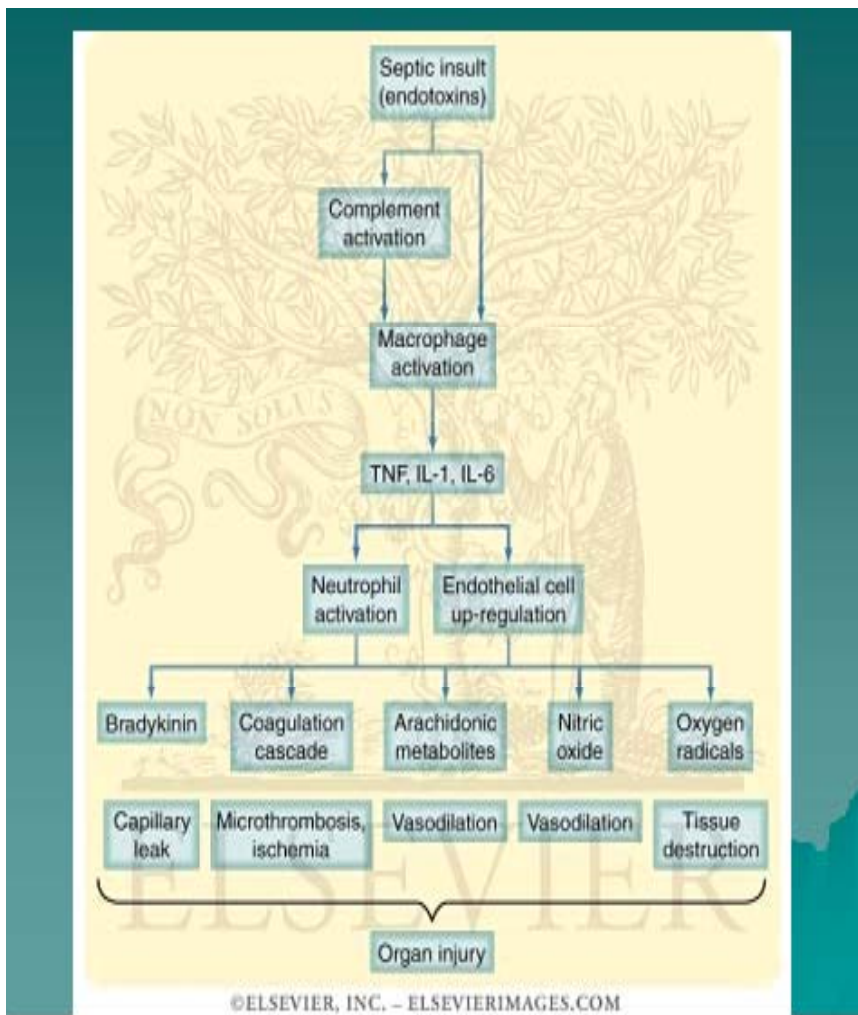


FIGURE 128-2. The balance between pro- and anti-inflammatory mediators. CARS, compensatory antiinflammatory response syndrome; IL, interleukin; IL-1RA, interleukin-1 receptor antagonist; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; TNF, tumor necrosis factor.

El balance entre los mecanismos proinflamatorio y antiinflamatorio determina el grado de inflamación, que puede ir desde una actividad antibacteriana local a una toxicidad sistémica o fallo orgánico.

5. Cascada de la sepsis



[Sabiston Textbook of Surgery](#) . Author: Courtney M. Townsend, Jr., MD, R. Daniel Beauchamp, MD, B. Mark Evers, MD, and Kenneth L. Mattox, MD Chapter: Shock, Electrolytes, and Fluid Page: 104

<http://www.atsu.edu/faculty/chamberlain/Website/lectures/lecture/sepsis.htm>

6. Complicaciones

El **shock** es la peor complicación asociada a la sepsis (mortalidad aproximada 50%).

Se asocia con varias complicaciones:

Coagulación intravascular diseminada

Activación inapropiada de la cascada de coagulación que provoca la formación de microtrombos

Síndrome de distress respiratorio agudo

Efectos hemodinámicos

Estado hiperdinámico: gasto cardiaco elevado + resistencia vascular sistémica anormalmente baja

La sepsis da lugar a un shock distributivo caracterizado por un incremento inapropiado de flujo sanguíneo a unos determinados tejidos a expensas de otros tejidos

Fallo renal agudo

En el 42% de los pacientes adultos con sepsis y el 64% shock séptico

Iniciar : adecuada perfusión renal + administración de diuréticos de asa + terapia de reemplazo

7. Presentación clínica

Tabla 128-2 Se enumeran algunas de las características clínicas comunes de sepsis, aunque varios de estos hallazgos no se limitan a enfermedades infecciosas.

TABLE 128-2 Signs and Symptoms Associated with Sepsis

Early Sepsis	Late Sepsis
Fever or hypothermia	Lactic acidosis
Rigors, chills	Oliguria
Tachycardia	Leukopenia
Tachypnea	DIC
Nausea, vomiting	Myocardial depression
Hyperglycemia	Pulmonary edema
Myalgias	Hypotension (shock)
Lethargy, malaise	Hypoglycemia
Proteinuria	Azotemia
Hypoxia	Thrombocytopenia
Leukocytosis	ARDS
Hyperbilirubinemia	GI hemorrhage
	Coma

ARDS = acute respiratory distress syndrome; DIC = disseminated intravascular coagulation;
GI = gastrointestinal.

Sepsis causada por bacilos gram-negativos, posible hiperventilación → alcalosis respiratoria

Shock: aparición lenta, por lo general sigue un período de varias horas de inestabilidad hemodinámica.

8. Pronóstico



Tasas de mortalidad más elevadas en pacientes con

- Edad avanzada
- **Enfermedad preexistente** (incluyendo EPOC, neoplasia, y VIH)
- **Estancia en UCI**
- **Más fallo de órganos**
- Hemocultivos positivos
- Infección por *Pseudomonas spp*

51% pacientes con sepsis severa requieren ingreso en UCI, con una mortalidad del 34,1%

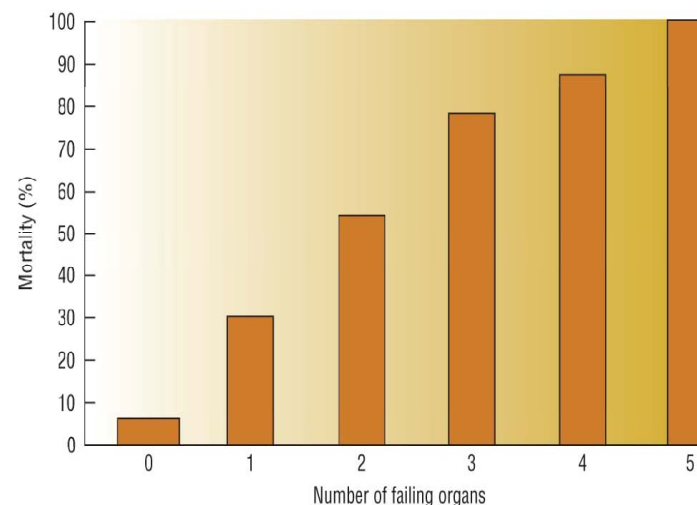


FIGURE 128-3. Mortalidad relacionada con el número órganos en fallo.

9. Tratamiento

Los objetivos principales de la terapia para pacientes con sepsis son:

- a) El diagnóstico e identificación rápida del agente patógeno
- b) La rápida eliminación de la fuente de infección, **médica y/o quirúrgicamente**
- c) El inicio temprano de una terapia antimicrobiana agresiva
- d) La interrupción de la secuencia patogénica que conduce al shock séptico
- e) La prevención del fallo orgánico.

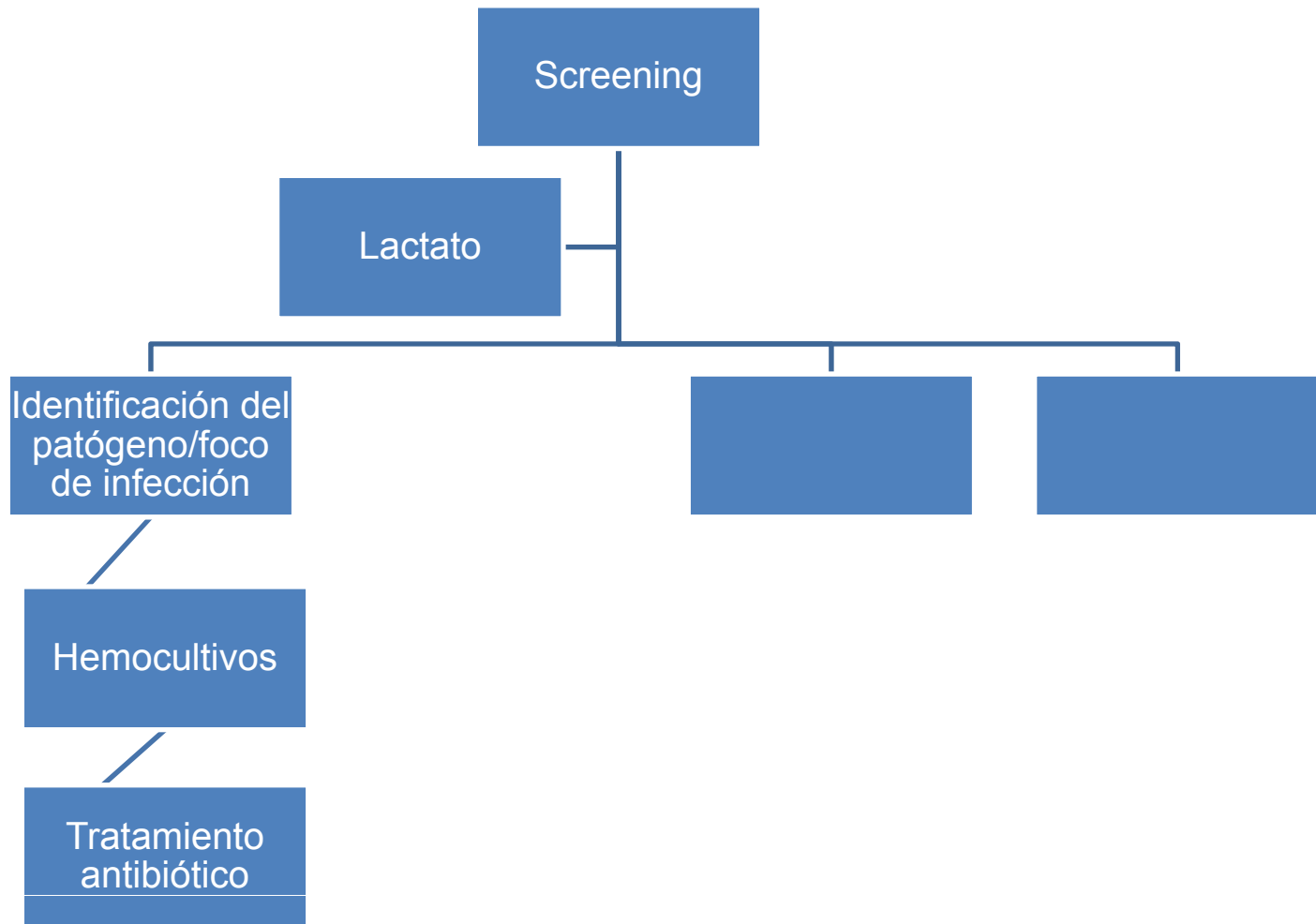
Tabla 128-3 Recomendaciones del tratamiento para la sepsis y el shock séptico basadas en la evidencia

Recommendations	Recommendation Grades ^a
Initial resuscitation (first 6 hours)	
Early goal-directed goals, including CVP 8–12 mm Hg, MAP \geq 65 mm Hg, central venous oxygen saturation \geq 70%	1C
Antibiotic therapy	
IV broad-spectrum antibiotic within 1 hour of diagnosis of septic shock and severe sepsis against likely bacterial/fungal pathogens	1B
Reassess antibiotic therapy daily with microbiology and clinical data to narrow coverage	1C
Fluid therapy	
No clinical outcome difference between colloids and crystalloids	1B
Fluid challenges of 1000 mL of crystalloids or 300–500 mL of colloids over 30 minutes	1D
Vasopressors	
Norepinephrine and dopamine are the initial choices	1C
Maintain MAP \geq 65 mm Hg	1C
Inotropic therapy	
Use dobutamine when cardiac output remains low despite fluid resuscitation and combined inotropic/vasopressor therapy	1C
Glucose control	
Use IV insulin to keep blood glucose \leq 150 mg/dL	2C

Tabla 128-3 Recomendaciones del tratamiento para la sepsis y el shock séptico basadas en la evidencia

Steroids	
IV hydrocortisone for septic shock when hypotension remains poorly responsive to adequate fluid resuscitation and vasopressors	2C
Hydrocortisone dose should be < 300 mg/day	1A
Recombinant human activated protein C (drotrecogin)	
Consider in sepsis-induced organ dysfunction with high risk of death (typically APACHE II \geq 25 or multiple organ failure) in the absence of contraindications	2B
Deep vein thrombosis prophylaxis	
Use either low-molecular-weight heparin or low-dose unfractionated heparin in preventing deep vein thrombosis	1A
Stress ulcer prophylaxis	
H2 receptor blocker or proton pump inhibitor is effective	1A, 1B

^aGrades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system: a structured system for rating quality of evidence and grading strength of recommendation in clinical practice. Quality of evidence: high (grade A), moderate (grade B), low (grade C), or very low (grade D). Strength of recommendation: strong (grade 1) or weak (grade 2). CVP = central venous pressure, MAP = mean arterial pressure. Adapted from Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36: 296–327.



Profilaxis TVP

Profilaxis úlcera estrés

9. Tratamiento

9.1 Identificación del patógeno

Hemocultivos

1. Antes de iniciar tratamiento farmacológico

2. Al menos 2 muestras : una de sangre periférica y otra de acceso vascular

si paciente crítico séptico: 2-3 cultivos de sangre sin separación temporal

(muestras según protocolos establecidos en el centro)

9.2 Eliminación de la fuente de infección

- Si catéter intravascular infectado, debe ser sacado y cultivado.
- Si se sospecha de asociación de sonda urinaria con sepsis, debe sacarse.
- Si se sospecha de implicación de tejido blando (celulitis o herida infectada) o hueso, debe conducir al desbridamiento agresivo de la zona afectada.
- Si hay evidencia de un absceso o sepsis asociada a cualquier patología intraabdominal debe incitar a la intervención quirúrgica.

9.3 Tratamiento antibiótico

1. Inicio < 1 hora tras diagnóstico sepsis severa/shock séptico
2. AB amplio espectro IV

1B

Selección de un régimen empírico

- Sospecha del lugar de infección
- Patógenos más probables
- Adquisición comunidad/ hospital
- Estado inmune del paciente
- Sensibilidad/ resistencias a los antibióticos del hospital

Tabla 128-4 Lista de los posibles regímenes antimicrobianos que pueden ser usados empíricamente basándose en la posible fuente de infección.

Infection (Site or Type)	Antimicrobial Regimen	
	Community-acquired	Hospital-acquired
Urinary tract	ceftriaxone or ciprofloxacin/levofloxacin	ciprofloxacin/levofloxacin or ceftriaxone or ceftazidime
Respiratory tract	levofloxacin ^a /moxifloxacin or ceftriaxone + clarithromycin/azithromycin	piperacillin/tazobactam or ceftazidime or cefipime + levofloxacin/ciprofloxacin or aminoglycoside
Intraabdominal	piperacillin/tazobactam or ciprofloxacin + metronidazole	piperacillin/tazobactam or carbapenem ^b
Skin/soft tissue	vancomycin or linezolid or daptomycin	vancomycin + ampicillin/sulbactam or piperacillin/tazobactam
Catheter-related		vancomycin
Unknown		piperacillin/tazobactam or ceftazidime/cefipime or imipenem/meropenem

^a750 mg orally once daily. ^bImipenem, meropenem, doripenem.



9.3 Tratamiento antibiótico (cont.)

1. Inicio < 1 hora tras diagnóstico sepsis severa/shock séptico

1B

2. AB amplio espectro IV

3. Revisión del tratamiento cada 48-72 horas, según antibiograma

1C

4. Desescalar

Además de una selección adecuada del antibiótico, hay que asegurarse del uso eficaz del mismo:

- dosis adecuada
- intervalo de administración
- duración óptima del tratamiento
- monitorización de niveles del fármaco
- interacciones no deseadas

Controversia clínica: La monoterapia con un antibiótico β -lactámico de amplio espectro es tan eficaz y menos tóxica que una combinación de un β -lactámico y un aminoglucósido como terapia empírica, sin embargo, algunos expertos prefieren la terapia combinada en pacientes con infecciones por *Pseudomonas* y pacientes neutropénicos con sepsis grave o shock séptico

9.4 Tratamiento antifúngico

Tratamiento empírico ante la sospecha de infección micótica sistémica que lleva a la sepsis:

- ❖ **Pacientes no neutropénicos**: fluconazol parenteral, caspofungina, anidulafungina, o micafungin.

Se prefiere equinocandina { si paciente con exposición reciente a azoles
o
si paciente está clínicamente inestable

debido a su mayor actividad frente a *Candida spp.* resistentes a fluconazol y especies no-albicans, incluyendo *C. glabrata* y *C. krusei*

- ❖ **Pacientes neutropénicos**: anfotericina B liposomal, caspofungina, voriconazol. Los azoles se deben evitar para la terapia empírica en pacientes que hayan recibido profilaxis con alguno de ellos.

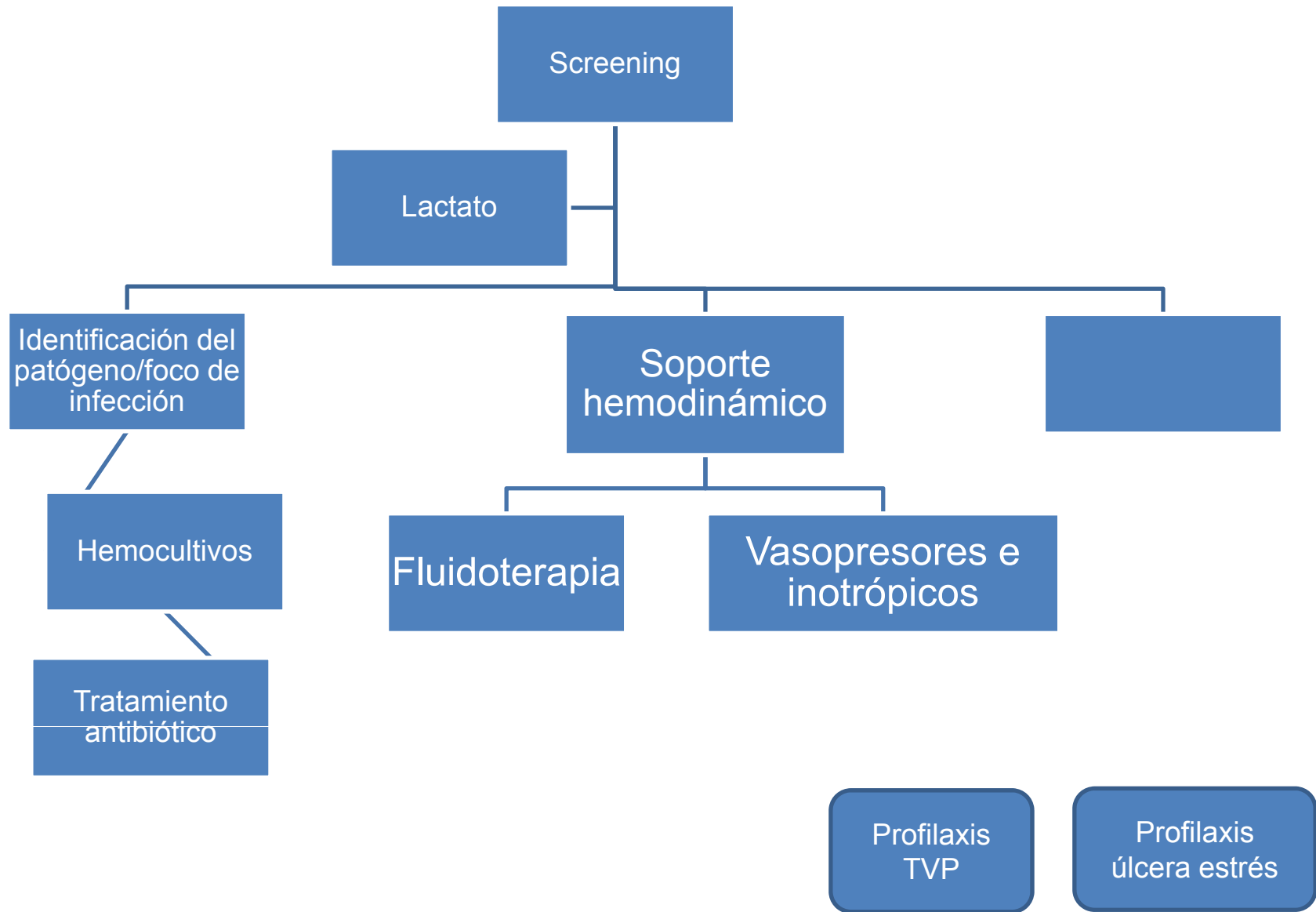
9.5 Duración de la terapia

7-10 días de terapia antibiótica en sepsis

En infección fúngica 10-14 días

- Duración mayor si: - paciente con una respuesta clínica lenta
 - foco de la infección no drenable
 - neutropenia (la terapia se continúa hasta que el paciente ya no está neutropénico y ha estado afebril durante por lo menos 72 horas)
- **Paso a vía oral** : paciente hemodinámicamente estable, sin fiebre 48-72 horas, recuento de leucocitos normalizado y capaz de tomar medicamentos orales

Procalcitonina: Es un biomarcador que aumenta en respuesta a las endotoxinas y citoquinas inflamatorias liberadas durante infecciones bacterianas sistémicas; puede usarse para guiar la duración de la terapia antibiótica (número limitado de estudios).



9.6 Soporte hemodinámico

Shock séptico → **Hipoperfusión**



Fluidoterapia

Cristaloides (ej. SF0,9%, Ringer lactato): 1000 mL en 30 min

Coloides (albúmina 5%, plasma): 300-500 mL en 30 min

Objetivo:
Maximizar el gasto cardíaco
(↑ precarga ventricular izquierda)

1C

> Distribución a compartimeto extracelular
> Cantidad

No diferencia estadísticamente significativas

Más baratos

9.6 Soporte hemodinámico

Vasopresores e inotropos

Si PAS < 90 mmHg o si PAM < 65 mmHg
a pesar de fluidoterapia

Noradrenalina: 1ra elección

↑PAM por vasoconstricción directa
dosis: 0,01-3 mcg/kg/min
más potente

Dopamina: ↑Fc y ↑VS → ↑PAM y ↑GC

Más útil hipotensión + compromiso de la función sistólica
Más taquicardia y más arritmias

Dobutamina: inotropo β-adrenérgico

Útil en pacientes ↓GC y adecuada PA
dosis: 2-20 mcg/kg/min

9.6 Soporte hemodinámico

TABLA 128-5. Actividad sobre los receptores de los agentes cardiovasculares de uso común en el shock séptico

Agent	α_1	α_2	β_1	β_2	Dopaminergic
Dopamine	++/+++	?	++++	++	++++
Dobutamine	+	+	++++	++	0
Norepinephrine	+++	+++	+++	+/++	0
Phenylephrine	++/+++	+	?	0	0
Epinephrine	++++	++++	++++	+++	0

α_1 = α_1 -adrenergic receptor, α_2 = α_2 -adrenergic receptor, β_1 = β_1 -adrenergic receptor, β_2 = β_2 -adrenergic receptor, 0 = no activity, ++++ = maximal activity, ? = unknown activity.

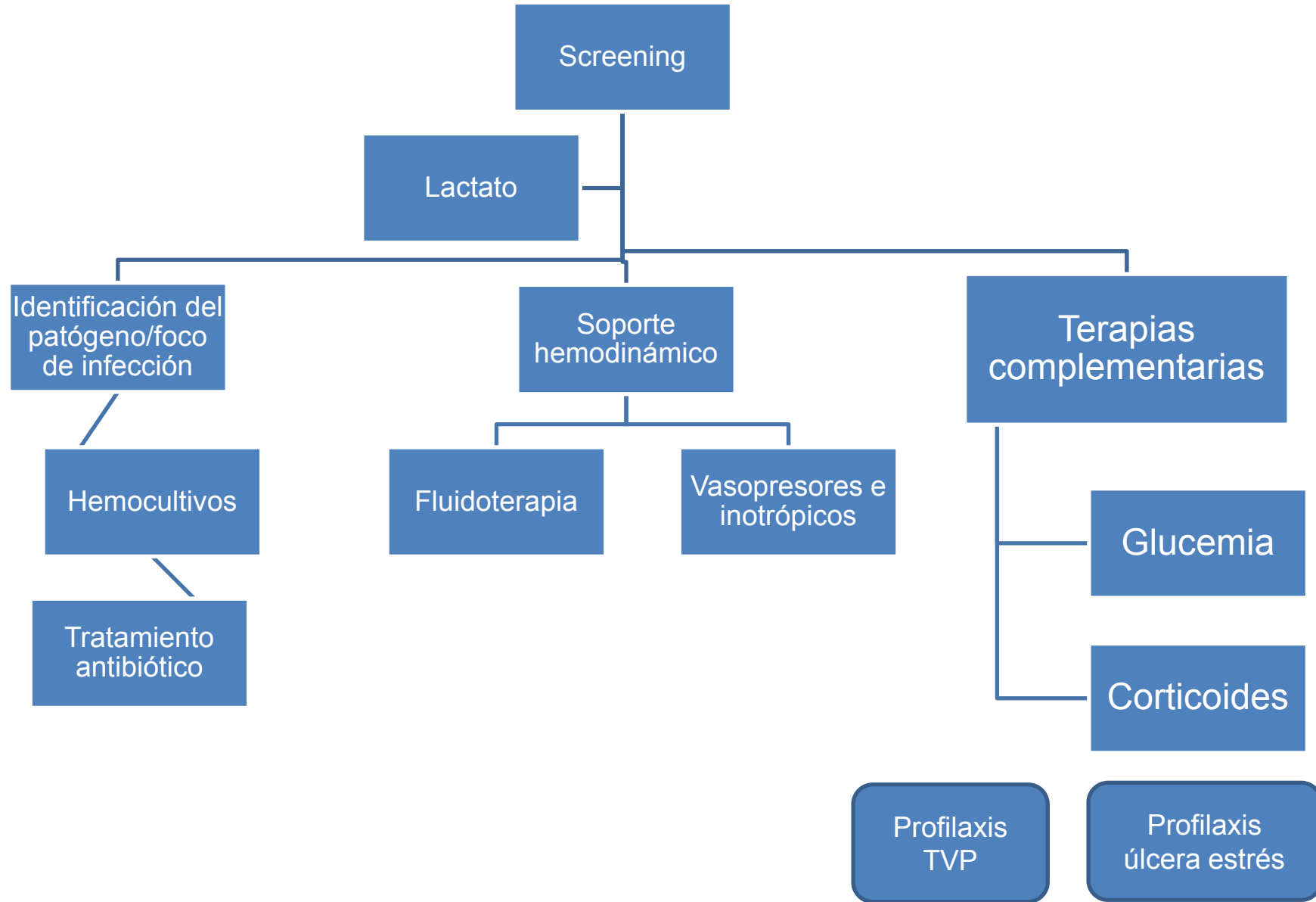
Noradrenalina (vasopresor) + dobutamina (inotrópico) → mantener PAM + GC

Objetivos 1^{as} 6h

1C

1. PVC 8-12 mmHg
2. PAM > 65mmHg
3. Diuresis > 0.5 ml/Kg/h
4. SvcO₂ > 70%

↓ Mortalidad



9.7 Terapias complementarias

Control de glucemia

La hiperglucemia se asocia frecuentemente con sepsis, independientemente de la presencia de diabetes antes de la sepsis, y por lo general es bastante refractaria a la insulina exógena.

≤ 150 mg/dL

2C

Monitorización: Inicial: 30-60 min
Estabilizado: 4 horas

Corticoides

Si continúa hipotensión a pesar de una adecuada fluidoterapia y vasopresores

2C

Hidrocortisona intravenosa 200-300 mg/día 7 días

1A

10. Conclusiones

- El diagnóstico y el manejo de la sepsis y el shock séptico continúan siendo un desafío para los clínicos.
- La actualización de las guías internacionales de la campaña Surviving Sepsis para el manejo de la sepsis severa y el shock séptico incorporan nuevas intervenciones, basadas en pruebas, con el propósito de mejorar la morbilidad y la mortalidad.
- El uso de protocolos estandarizados de tratamiento, además de nuevas modalidades de tratamiento en pacientes con sepsis severa y shock séptico, pueden seguir teniendo un impacto en la morbilidad general y la tasa de mortalidad.