

Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la sepsis en el servicio de urgencias de adultos

Clinical guidelines for diagnosis and treatment of sepsis in adults' emergency room

FERNEY ALEXÁNDER RODRÍGUEZ, ADRIANA ISABEL HENAO, SUSANA CRISTINA OSORNO, FABIÁN ALBERTO JAIMES • MEDELLÍN

Resumen

La respuesta que desarrolla un hospedero frente a una infección puede llevar a un espectro de manifestaciones que incluye desde la sepsis hasta la disfunción orgánica múltiple y la muerte. Dada la complejidad del fenómeno fisiopatológico, las manifestaciones clínicas son muy variadas y, en ocasiones, tan sutiles que para detectarlas se requiere un alto índice de sospecha por parte del médico tratante. El juicio clínico se debe complementar con los exámenes de laboratorio pertinentes para lograr el diagnóstico oportuno, lo que permite iniciar las medidas de tratamiento adecuadas: la optimización hemodinámica temprana, la terapia antimicrobiana y las medidas de soporte. (*Acta Med Colomb 2008; 33: 139-149*)

Palabras clave: bacteriemia, choque séptico, guías clínicas, infección, sepsis, sepsis grave, servicio de urgencias

Abstract

Host response against infection may produce a wide spectrum of clinical manifestations, from sepsis to organ dysfunction and death. Since the underlying process is complex, clinical findings are varied and may be so subtle that a high level of diagnostic suspicion is required. Clinical judgment should be complemented with appropriate laboratory tests so that the correct treatment, including haemodynamic optimization, antimicrobial therapy and general supportive measures, can be started early. (*Acta Med Colomb 2008; 33: 139-149*)

Key words: bacteremia, clinical guidelines, emergency room, infection, sepsis, septic shock, severe sepsis.

Dres. Fernel Alexander Rodríguez Tobón, Adriana Isabel Henao López y Susana Cristina Osorno Upegui: Médicos y Cirujanos Universidad de Antioquia; Dr. Fabián Alberto Jaimes Barragán: Profesor Asociado Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Fabián Jaimes MD. Msc. Ph.D. AA. 1226, Departamento de Medicina Interna. U. de A. Medellín, Colombia E-mail: fjaimes@carios.udea.edu.co Tomado de IATREIA 2007; 20(3): 223-243, con la autorización del Editor y los autores.

Recibido: 27/XI/07 Aceptado: 20/II/08

Objetivos

- Identificar tempranamente a los pacientes con sospecha de sepsis en el servicio de urgencias.
- Conocer las medidas terapéuticas iniciales para el tratamiento oportuno y adecuado de la sepsis en el servicio de urgencias.

Justificación

Dado que no existe un estándar de oro para el diagnóstico de sepsis ni se dispone de un tratamiento único efectivo, surge el interés de elaborar una guía donde se establezcan las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas iniciales para el paciente mayor de 18 años que ingresa al servicio

de urgencias, con sospecha de infección y con una respuesta clínica sistémica derivada de la misma. De este modo, se pretende que el médico de urgencias inicie oportunamente el tratamiento adecuado para evitar la progresión de la gravedad y mejorar el pronóstico del paciente infectado.

Introducción

Definiciones

Infección: fenómeno patológico caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos en un tejido normalmente estéril.

Bacteremia: presencia de bacterias viables en la sangre.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): se considera que está presente cuando hay dos o más de los siguientes cuatro hallazgos clínicos:

1. Temperatura corporal por encima de 38°C o por debajo de 36°C.
2. Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
3. Hiperventilación, evidenciada por una frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto o una PaCO₂ menor de 32 mm Hg.
4. Recuento de leucocitos mayor de 12.000 o menor de 4.000 células/ μ L o con 10% de formas inmaduras.

Sepsis: en el reporte de 1992 de la Conferencia de Consenso del American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) se definió que sepsis es una respuesta sistémica a la infección; por lo tanto, para el diagnóstico de sepsis se requeriría la presencia de ambos: infección y SRIS.

Choque séptico: sepsis con falla circulatoria aguda caracterizada por hipotensión persistente (presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg o disminución de al menos 40 mm Hg con respecto a un valor previo), inexplicable por otras causas, que no se corrige al administrar líquidos (20 a 30 mL/kg de cristaloides en bolo).

Sepsis grave: sepsis con evidencia de disfunción de al menos un órgano o sistema.

Síndrome de disfunción orgánica múltiple (DOM): alteración de la función de varios órganos en un paciente con enfermedad aguda, y cuya homeostasis no se puede mantener sin intervención.

Epidemiología

En el Congreso Anual de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM, octubre de 2002), la Campaña de Supervivencia a la Sepsis expidió su "Declaración de Barcelona" como un llamado para la acción global contra la sepsis. La Campaña, un trabajo en conjunto de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM), la Sociedad de Medicina de Cuidado Crítico (SCCM), y el Foro Internacional de Sepsis (ISF), estimó que el número de casos de sepsis alcanzaba anualmente los 18 millones; y con una tasa de mortalidad de casi el 30% podía ser considerada una causa importante de muerte alrededor del mundo (2). Datos recientes muestran un incremento en la incidencia de sepsis durante los últimos 22 años, con un aumento en el número de muertes a pesar de una disminución en la mortalidad hospitalaria total. Estos cambios pueden ser atribuidos, entre otros factores, al envejecimiento de la población, al aumento en la gravedad de la enfermedad, y a los factores asociados como procedimientos invasivos, mayor inmunosupresión por esteroides e infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), y resistencia microbiana (3).

Por otra parte, América Latina parece mostrar un amplio rango de diferencias con respecto a los países desarrollados

en su contexto étnico, cultural, de disponibilidad y acceso a los servicios de salud, y en el desarrollo mismo de la investigación clínica (4). Estudios llevados a cabo en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) en pacientes con sospecha de sepsis, entre 1993 y 2001 (5-9), demostraron tasas de mortalidad desde 33,6% en México hasta 56% en Brasil. Algunos datos sugieren que en términos de frecuencia y mortalidad, la situación de la sepsis y las infecciones sistémicas graves en América Latina puede ser aún peor que en países desarrollados, con mayores tasas de mortalidad y mayor frecuencia en la población menor de 50 años. Para el caso de Colombia, dos estudios prospectivos de cohorte (10, 11) en pacientes infectados admitidos por urgencias con criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) encontraron tasas de mortalidad entre 24%, para pacientes con hemocultivos negativos, y 31% para los que tenían hemocultivos positivos. Estos estudios encontraron, igualmente, que la infección grave o la bacteriemia fueron las principales causas de ingreso por urgencias en 7 de cada 100 pacientes en un hospital universitario.

El cuidado de cada paciente con sepsis tiene un costo cercano a los US \$50.000,00, lo que genera un impacto económico anual de US \$17 millardos solo en los Estados Unidos (12). Ello demuestra cómo la sepsis se ha convertido en un generador de impacto no solo en la salud de los pueblos, sino también en su economía y en la estabilidad de los sistemas de salud. Debe anotarse que los estudios clínicos de diagnóstico o tratamiento para la sepsis son un gran reto, dada la heterogeneidad de los pacientes afectados y la complejidad inherente a la misma enfermedad. Además, los que existen actualmente se limitan en su gran mayoría a los pacientes gravemente enfermos ingresados a una UCI. Estas características subrayan la necesidad urgente de profundizar en la investigación y el conocimiento en el medio local, regional y nacional de este importante problema de salud pública.

Fisiopatología

La sepsis se desarrolla como resultado de la respuesta del hospedero a una infección. Cuando esta respuesta progresa puede llevar a una disfunción orgánica que culmina en falla orgánica múltiple y muerte. La patogénesis de la sepsis es el resultado de un proceso complejo en cuya iniciación las endotoxinas han sido propuestas como las principales, pero no las únicas responsables. Las endotoxinas y otras moléculas bacterianas desencadenan una respuesta generalizada que involucra la inmunidad innata y los sistemas humoral y celular, con la generación subsiguiente de múltiples mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. Éstos incluyen, entre muchos otros, citoquinas, factores de la coagulación, moléculas de adherencia, sustancias cardiodepresoras y proteínas de choque térmico.

La teoría tradicional (teoría de Thomas Lewis) ha sido que la sepsis representa una respuesta inflamatoria no controlada (13). Sin embargo, los pacientes con sepsis también

tienen características de inmunosupresión que incluyen la pérdida de la hipersensibilidad retardada, la dificultad o imposibilidad en algunos casos para eliminar autónomamente el foco infeccioso, y la predisposición a infecciones nosocomiales. Esta aparente inmunosupresión puede explicarse por el aumento de la Interleuquina 10 (IL-10), la anergia de las células T, y el aumento de la apoptosis en las células del sistema inmune (14). En un estudio reciente de 69 pacientes que cumplían con los criterios para SRIS, sepsis grave o choque séptico, se encontraron niveles elevados de nucleosoma 6 que estuvo significativamente más alto en los pacientes con choque, lo que sugiere que la apoptosis tiene un papel importante en la fisiopatología de la sepsis (15). También se ha documentado un aumento en la apoptosis de los linfocitos en pacientes con choque séptico, lo que podría ser responsable de la linfopenia persistente que presentan estos pacientes (16). La respuesta celular a las toxinas bacterianas normalmente protege contra los microorganismos que inducen infección; sin embargo, las reacciones celulares aumentadas pueden llevar a un daño crítico. Bajo condiciones normales, los mediadores involucrados en la actividad biológica de la sepsis están bajo estricto control de inhibidores específicos, pero este balance está alterado en la sepsis por lo que se crea un síndrome de desequilibrio proinflamatorio y antiinflamatorio (17).

El endotelio es el blanco principal de los eventos inducidos en la sepsis y la cantidad de daño de sus células explica la patología del choque séptico. Las células del endotelio vascular son las primeras células constitutivas e inmóviles

del cuerpo que entran en contacto con las bacterias circulantes, perpetuando la expresión de mediadores inflamatorios. La manifestación hemodinámica más grave de la sepsis es el choque hiperdinámico, caracterizado por un incremento del gasto cardíaco y una pérdida de la resistencia vascular periférica, acompañados de una mala distribución del flujo sanguíneo en la microcirculación y de un incremento del cortocircuito arteriovenoso. La hipoperfusión es un hallazgo común, aun en presencia de gasto cardíaco normal o aumentado, y está íntimamente relacionada con la disfunción de múltiples órganos y sistemas que caracteriza a la sepsis grave. Además, la coagulación intravascular diseminada (CID) es frecuente en los pacientes sépticos, y se caracteriza por un depósito de fibrina y microtrombos que ocluyen la microcirculación. La CID, e incluso la expresión subclínica de las anomalías de la coagulación, están asociadas con la amplificación de la respuesta inflamatoria y el empeoramiento del cuadro clínico.

Metodología utilizada

El desarrollo de esta guía se basó en el instrumento AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation) (18) y en el modelo GRADE del Colegio Americano de Médicos del Tórax (Tabla 1): Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines (19). Para la recolección de la evidencia los investigadores hicieron estrategias de búsqueda independientes utilizando la combinación de los términos “sepsis”, “sepsis syndrome”, “emergency room”, “sepsis diagnosis”, “sepsis treatment”

Tabla 1. Grados de recomendación (Modificado de la referencia 19). ECA: ensayo clínico aleatorio.

Grados de recomendación/ Descripción	Beneficios vs. Riesgos	Calidad de la metodología de soporte de evidencia	Implicaciones
1A/ recomendación fuerte, evidencia de alta calidad	Los beneficios superan los riesgos, o viceversa.	ECA sin limitaciones importantes o evidencia impresionante de estudios observacionales.	Recomendación fuerte, puede aplicarse sin reserva en la mayoría de los pacientes y de las circunstancias.
1B/ recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad.	Los beneficios superan los riesgos, o viceversa.	ECA con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, efectos indirectos o imprecisos), o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales	Recomendación fuerte, puede aplicarse sin reserva en la mayoría de los pacientes y de las circunstancias.
1C/ recomendación fuerte, evidencia de baja o muy baja calidad.	Los beneficios superan los riesgos, o viceversa.	Estudios observacionales o series de casos.	Recomendación fuerte, pero puede cambiar cuando esté disponible una evidencia de mayor calidad.
2A/ recomendación débil, evidencia de alta calidad.	Los beneficios se balancean estrechamente con los riesgos.	ECA sin limitaciones importantes o evidencia impresionante de estudios observacionales.	Recomendación débil, la mejor opción puede cambiar dependiendo de las circunstancias del paciente o de los valores sociales.
2B/ recomendación débil, evidencia de moderada calidad.	Los beneficios se balancean estrechamente con los riesgos.	ECA con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, efectos indirectos o imprecisos) o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales.	Recomendación débil, la mejor opción puede cambiar dependiendo de las circunstancias del paciente o de los valores sociales.
2C/ recomendación débil, evidencia de baja o muy baja calidad.	Incertidumbre en el cálculo de los beneficios y los riesgos, los cuales pueden estar estrechamente balanceados.	Estudios observacionales o series de casos.	Recomendación muy débil: puede que otras alternativas sean igualmente razonables.

y “SIRS”, en pacientes mayores de 18 años. Las bases de datos utilizadas fueron PubMed, EMBASE, LILACS y el registro Cochrane, sin restricción de idioma ni de año de publicación (la última actualización de búsqueda se hizo en marzo de 2006). Se encontraron alrededor de 1.000 artículos que fueron almacenados en el programa de referencias Endnote 7. Además se hizo búsqueda manual en revistas y otras guías clínicas recientes, así como en la bibliografía de los artículos revisados y de otras revisiones no sistemáticas. Posteriormente se realizó una revisión detallada de los resúmenes de cada uno de los artículos, seleccionando por consenso los 105 considerados relevantes, de tal manera que fueran artículos originales, metaanálisis o revisiones sistemáticas, que fueran en humanos y que no estuvieran enfocados al diagnóstico o tratamiento específico de una enfermedad infecciosa en particular (como meningitis o neumonía). Todo el proceso de análisis de los artículos, de apreciación de su validez, y el resultado final del grado de las recomendaciones se hizo igualmente por consenso entre los investigadores.

Diagnóstico

Papel de la clínica

La respuesta sistémica ante la infección tiende a progresar con el tiempo, pasando desde el fenómeno local hasta el síndrome de sepsis/choque séptico. La velocidad con que esa respuesta aumenta, sin embargo, difiere de unos a otros pacientes y existen diferencias individuales en sus manifestaciones. Algunos pacientes pueden presentarse con choque séptico sin la detección previa del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Así mismo, las manifestaciones inflamatorias simples o la disfunción de órganos pueden aparecer en ausencia de choque. Por otra parte, los cambios en la temperatura pueden variar desde hipotermia hasta hipertermia o incluso temperatura normal. Los pacientes ancianos o los que tienen infarto de miocardio tienden a hacer temperaturas más bajas que los pacientes jóvenes (20), y la temperatura menor de 36 °C está asociada con la presencia de infección grave (21). En un estudio observacional prospectivo se demostró que la disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca es un factor de mal pronóstico (22). La hiperventilación, evidenciada por una frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto, puede ser un signo precoz y sutil para el diagnóstico. La desorientación, la confusión y otros signos de encefalopatía pueden ser también manifestaciones tempranas, especialmente en los ancianos.

Los criterios de SRIS descritos previamente se propusieron como el pilar fundamental en el diagnóstico temprano de la sepsis, y a pesar de la copiosa literatura al respecto hoy es claro que tal definición, aunque conceptualmente válida, es insuficiente. Diversos estudios han encontrado que tales criterios tienen bajas sensibilidad y especificidad (23, 24) y en un estudio realizado en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl y el Hospital General de Medellín, la sensibilidad y la especificidad contra el estándar de oro micro-

biológico fueron 69% y 32%, respectivamente (10). Por lo tanto, esta combinación de criterios no es lo suficientemente específica ni sensible para ser usada como única herramienta en la toma de decisiones médicas.

Por las dificultades planteadas con el concepto de SRIS, se considera necesario complementar la lista de signos y síntomas de sepsis con varios marcadores de enfermedad general, inflamación, anormalidad hemodinámica, disfunción de órganos o falla de perfusión tisular. Es así como las Sociedades de Cuidado Intensivo de Europa y Estados Unidos en la última Conferencia Internacional de Definiciones de Sepsis, afirmaron que el diagnóstico de sepsis debería ser considerado en la presencia de infección, sospechada o confirmada, más algunos de los marcadores descritos en la Tabla 2.

Recomendación. El diagnóstico de sepsis se debe considerar siempre en pacientes con sospecha o confirmación de infección, y presencia de al menos una de las variables listadas en la Tabla 2 (Recomendación 1C).

Papel del hemocultivo

Los hemocultivos han sido considerados como una técnica diagnóstica estándar en el enfoque de los pacientes que tienen sospecha de infección sistémica o bacteriemia. Sin embargo, hacerlos o no en el servicio de urgencias es motivo de debate porque, comparados con las pruebas habituales en ese servicio, requieren el doble de tiempo para la extracción de la sangre, una técnica depurada para evitar contaminaciones, y carecen de utilidad diagnóstica inmediata (26). Además, algunos estudios cuestionan su utilidad al considerar que los falsos positivos son tan frecuentes o más que los verdaderos positivos, y los primeros aumentan

Tabla 2. Nuevos criterios diagnósticos de sepsis (modificado de la referencia 20). TTP: tiempo de tromboplastina parcial.

<p>Variables generales Temperatura mayor de 38,3°C o menor de 36 °C. Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto. Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto en adultos. Estado mental alterado.</p>
<p>Variables inflamatorias Recuento de leucocitos mayor de 12.000/μL, menor de 4.000/μL, o con más de 10% de formas inmaduras. Proteína C Reactiva en plasma por encima de 2 desviaciones estándar sobre el valor normal. Procalcitonina en plasma por encima de 2 desviaciones estándar sobre el valor normal.</p>
<p>Variables hemodinámicas Presión sistólica menor de 90 mm Hg o Presión arterial media menor de 70 mm Hg. Saturación de O₂ venoso mayor de 70%. Índice cardíaco mayor de 3,5 L/min/m².</p>
<p>Variables de disfunción de órganos Presión arterial de O₂/Fracción inspirada de O₂ (PaO₂/FIO₂) menor de 300. Gasto urinario menor de 0,5 mL/kg/h o incremento de la creatinina sérica mayor de 0,5 mg/dL. INR (International normalized ratio) mayor de 1,5 o TTP mayor de 60 segundos. Recuento de plaquetas menor de 100.000/μL. Bilirrubina plasmática total mayor de 4 mg/dL.</p>
<p>Variables de perfusión tisular Hiperlactemia mayor de 2 mmol/L. Retardo del llenado capilar o livideces.</p>

la estancia hospitalaria sin afectar las tasas de mortalidad (27, 28).

La tasa de hemocultivos positivos es muy variable dependiendo, entre otros factores, del sitio primario de infección, las características del huésped, el microorganismo aislado y la gravedad de la infección. Los hemocultivos pueden ser positivos en cerca de 50% de los pacientes con sepsis grave y choque séptico, pero apenas en 20% de los casos de sepsis (29). Sin embargo, la ventaja potencial de identificar el microorganismo y su susceptibilidad a los antibióticos hace que la obtención de muestras para hemocultivos sea una práctica recomendada para establecer un tratamiento antibiótico definitivo. La recomendación es cultivar más de 20 mL de sangre divididos en muestras para aerobios y anaerobios (30). Al parecer, el volumen total es más importante que el tiempo o el uso de múltiples sitios; sin embargo, varias muestras pueden ayudar a distinguir los verdaderos patógenos de los contaminantes (31). Se deben tomar muestras para cultivos de otros sitios de acuerdo con el foco probable de infección (orina, líquido pleural, líquido articular, líquido cefalorraquídeo, esputo u otras secreciones). Consideración aparte se les debe dar a los pacientes en quienes se detecta "bacteriemia oculta" (hemocultivos reportados como positivos después del alta del paciente). Dos estudios analizaron este tema y concluyeron, en general, que estos pacientes tienen un pronóstico evolutivo más favorable (son los menos enfermos), la infección urinaria por gramnegativos es la principal causa, y suelen responder a un tratamiento antibiótico en casa (32-33).

Recomendación: los pacientes que están siendo evaluados por sospecha de sepsis deben tener al menos un par de hemocultivos. Si se sospecha infección por catéter, éste debe ser retirado y se lo debe cultivar (Recomendación 2B).

Papel de los leucocitos y del recuento diferencial

Ciertos exámenes, por la facilidad de realizarlos en el servicio de urgencias, por su amplio uso y por la rapidez de sus resultados, se usan como marcadores de sepsis o predictores de bacteriemia. El hemoleucograma con recuento diferencial cumple algunas de estas características; la leucocitosis, la neutrofilia y la bandemia están asociadas comúnmente con la presencia de infección, aunque su sensibilidad y especificidad son bajas. Un estudio prospectivo observacional llevado a cabo en pacientes mayores de 65 años mostró que los leucocitos por encima de 11.400/ μ L o por debajo de 4.300/ μ L tenían una sensibilidad de 57% y una especificidad de 55%; si el recuento de células blancas era anormal y además había desviación a la izquierda (presencia de más de 74% de neutrófilos en el diferencial o más de 11% de bandas), la sensibilidad era de 93% y la especificidad, de 11%.³⁴ Un recuento de glóbulos blancos mayor de 15.000/ μ L tiene un valor predictivo positivo de 36% para enfermedad grave (35). Además, en un estudio de pacientes con sospecha de sepsis nosocomial un valor de leucocitos mayor de 12.000/ μ L fue predictivo de bacteriemia

(36). El paciente con sepsis también puede presentarse con linfopenia y neutropenia, con un riesgo de bacteriemia que aumenta a medida que disminuye el recuento de linfocitos, lo que se puede relacionar con datos teóricos según los cuales el aumento del factor de necrosis tumoral (TNF) causa apoptosis de linfocitos (37).

Recomendación: los pacientes que están siendo evaluados por sospecha de sepsis deben tener un hemoleucograma completo con recuento diferencial de glóbulos blancos (Recomendación 1C).

Papel de la Procalcitonina y la Proteína C Reactiva

La Proteína C Reactiva (PCR) es una molécula liberada por el hígado durante la respuesta de fase aguda a la inflamación (38). De otro lado, la Procalcitonina (PCT) es un precursor de la calcitonina sintetizado por las células tipo C de la tiroides, y cuya función en la sepsis aún no se conoce. Diversos estudios evaluaron la capacidad de la PCT para diagnosticar la sepsis en pacientes que requirieron UCI, y encontraron sensibilidades entre 65-97% y especificidades entre 48-94% (39-44). Solo en tres de estos estudios la PCT fue mejor marcador de sepsis que la PCR (40, 42, 43). Teniendo en cuenta que la mayoría de las investigaciones se hicieron en UCI y no en salas de emergencia, el hallazgo de la aparente superioridad de la PCT para discernir entre SRIS de origen infeccioso y no infeccioso debe interpretarse en su contexto (45-50). Dos de los pocos estudios hechos en pacientes no críticos mostraron que la PCR tenía mejores sensibilidad y especificidad que la PCT en urgencias, pero la PCT conservó su valor como predictor de gravedad de la sepsis (51, 52). La mayoría de las investigaciones concluyen que la PCR es un marcador potencial de la presencia de sepsis y de su gravedad, aunque presenta la dificultad de no discernir completamente entre pacientes con enfermedades inflamatorias no infecciosas e infecciosas (49, 53). Los estudios presentan puntos de corte diferentes para definir la anormalidad en los dos mediadores, pero es claro que a mayores valores se incrementa la discriminación de ambas pruebas.

Recomendación: los pacientes que están siendo evaluados por sospecha de sepsis deben tener al menos una medición de PCR o de PCT, y esta última parece suministrar información adicional en la predicción de gravedad (Recomendación 1B).

Papel de la citoquinas

Los productos bacterianos activan los mecanismos sistémicos de defensa tales como los factores plasmáticos (complemento y cascada de la coagulación) y los componentes celulares (neutrófilos, monocitos, macrófagos y células endoteliales). Estos factores son capaces de activar las células que producen citoquinas potencialmente tóxicas para el huésped, tales como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y las Interleuquinas IL-1, IL-6 y IL-8. De éstos, la IL-6 y el TNF son los más estudiados para identificar en el servicio de urgencias a los pacientes infectados con alto

riesgo de desarrollar choque séptico (54-59). Sin embargo, las deficiencias metodológicas y la extrema variabilidad en las poblaciones de estudio impiden extraer una conclusión válida. La IL-6 podría ser útil para distinguir los pacientes con sepsis de los que tienen SRIS aislado (56, 57) y con un valor de 257 ng/L se obtuvieron sensibilidad del 62% y especificidad del 87% (58). Por otro lado, la IL-8 parece correlacionarse con la ocurrencia de bacteriemia, pues muestra una especificidad de 98,7% contra 84,4% de la IL-6.59

Recomendación: los pacientes que están siendo evaluados por sospecha de sepsis podrían estudiarse, en caso de estar disponibles en el laboratorio local, con la medición de los niveles de IL-6 e IL-8. Sin embargo, el nivel actual de evidencia no permite una recomendación sólida para esta práctica (Recomendación 2C).

Otros métodos diagnósticos

Más de 80 marcadores biológicos de sepsis han sido investigados tanto por sus capacidades de diagnóstico como de pronóstico (60). Sin embargo, las dificultades en su disponibilidad, el tiempo para obtener los resultados o la carencia de una estandarización clara han limitado su uso en la práctica clínica diaria. Algunos de ellos aún se encuentran en investigación y parecen ser prometedores para el futuro próximo.

Se ha evaluado el papel de la fosfatasa alcalina para predecir bacteriemia (61), especialmente por algunas especies de *Bacteroides*. Sin embargo, este marcador carece de la especificidad suficiente para ser de valor, dado que se puede elevar tanto en procesos infecciosos que afectan los sitios donde se produce (artritis, osteomielitis, absceso renal) como por alteraciones del hígado y la vía biliar.

El Factor de Crecimiento de Hepatocitos (HGF por su sigla en inglés) es un potente mitógeno que se ha encontrado elevado en el plasma de pacientes con sepsis. Un estudio evaluó su papel en pacientes con SRIS y sepsis, y se lo encontró elevado en pacientes con sospecha de infección, no así en los que no estaban infectados, sin hallar relación con la mortalidad (62).

La Neopterina fue evaluada junto a la Procalcitonina como predictora de sepsis, Disfunción Orgánica Múltiple y muerte en pacientes politraumatizados (63). Se trata de una proteína liberada por los monocitos activados, y en este estudio no se encontró relación entre su elevación al segundo día del trauma y su capacidad para detectar los pacientes en sepsis o con riesgo de morir.

El TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1) es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas, cuya expresión está aumentada en las células encargadas de la fagocitosis ante la presencia de bacterias u hongos (64). Concentraciones de TREM-1 soluble de 5 ng/L o más en el lavado broncoalveolar pueden indicar neumonía asociada al ventilador (65). Un estudio evaluó la capacidad de este marcador para distinguir pacientes con sepsis de otros con SRIS de causa no infecciosa admitidos a una UCI: se

encontró que el TREM-1 tiene un valor de discriminación mayor comparado con la procalcitonina y la proteína C reactiva. Con un punto de corte de 60 ng/mL, el TREM-1 soluble tiene una sensibilidad del 96%, una especificidad del 89%, un LR (del inglés likelihood ratio) positivo de 8,6 y un LR negativo de 0,04.66 Así, en pacientes admitidos a una UCI, el TREM-1 soluble podría ser el marcador que ofrezca el más alto grado de certeza para identificar a los pacientes que tienen sepsis.

Otros mediadores evaluados van desde el óxido nítrico, la proteína de unión al lipopolisacárido, la expresión de CD4 en neutrófilos y el amiloide sérico A, hasta la expresión de genes patrón en pacientes con sepsis grave, evaluada por técnicas de hibridación *in situ* (67). También se han explorado técnicas estadísticas avanzadas en un esfuerzo por lograr predecir el riesgo de sepsis o de muerte a partir de una serie de datos clínicos y de laboratorio (68). Sin embargo, se deben estudiar y validar todas las pruebas y métodos mencionados, mediante estudios clínicos apropiados, antes de intentar alguna recomendación.

Tratamiento

Optimización hemodinámica temprana en pacientes con sepsis

Rivers y colaboradores evaluaron la terapia temprana dirigida a metas en el servicio de urgencias en pacientes con choque séptico o sepsis grave (69). Los pacientes asignados al grupo de terapia dirigida a metas tempranas tenían un catéter venoso central con capacidad para medir la saturación venosa central de oxígeno (SVCO) y un catéter arterial, y fueron tratados en urgencias de acuerdo con un protocolo de manejo por seis horas, que consistía en bolos de 500 mL de cristaloides cada 30 minutos hasta lograr una presión venosa central (PVC) de 8 a 12 mm Hg. Si la presión arterial media (PAM) se encontraba por debajo de 65 mm Hg se adicionaban vasopresores y si estaba por encima de 90 mm Hg se iniciaban vasodilatadores. En el caso de encontrar la SVCO menor de 70% se transfundían glóbulos rojos hasta lograr un hematocrito de al menos 30%. Si a pesar de todo lo anterior la SVCO continuaba menor de 70%, se iniciaba dobutamina a dosis de 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, dosis que era incrementada en 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ cada 30 minutos hasta lograr la meta o hasta alcanzar una dosis máxima de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$. Durante las primeras seis horas en urgencias, los pacientes del grupo de intervención recibieron mayor cantidad de líquidos que el grupo control (5,0 L vs 3,5 L), más frecuente transfusión de glóbulos rojos (64,1% vs 18,5%) y más administración de inotrópicos (13,7% vs 0,8%). El objetivo primario evaluado, mortalidad intrahospitalaria, fue de 46,5% en el grupo control versus 30,5% en el grupo de intervención (RR = 0,58; IC 95% = 0,38-0,87). Un estudio previo del mismo grupo había mostrado cómo un tratamiento intensivo y especializado en urgencias era importante para disminuir los puntajes de gravedad en pacientes con sepsis (70). Aunque pueden existir dificultades prácticas para el

uso generalizado de este protocolo en Colombia es claro que la vigilancia invasiva de los pacientes sépticos cuando ingresan a urgencias provee una oportunidad única de documentar interacciones fisiológicas tempranas entre las funciones cardíaca, pulmonar y de perfusión tisular. Esta vigilancia temprana permite prevenir desenlaces adversos y puede usarse como guía terapéutica (71). Por otra parte, es necesario resaltar que aproximadamente la mitad de los pacientes del estudio fueron captados por valores de lactato en sangre mayores de 4 mmol/L, a pesar de tener cifras de presión arterial sistólica superiores a 90 mm Hg.

El lactato es un marcador de hipoxia tisular global que ha sido usado en pacientes con choque circulatorio (72). La medición de la presión arterial como único parámetro para evaluar la perfusión tisular es insuficiente, y la hiperlactatemia puede anteceder a cualquier cambio significativo de las variables hemodinámicas. Se ha encontrado que concentraciones de lactato mayores de 4 mmol/L en presencia de criterios de SRIS incrementan significativamente las tasas de admisión a una UCI y las tasas de mortalidad en pacientes normotensos (73). Se considera que medir seriadamente el lactato puede ser mejor que medirlo una sola vez, y la persistencia de su elevación por más de 48 horas en pacientes en el postoperatorio que permanecen hemodinámicamente estables se asocia con un incremento en la tasa de mortalidad (74). En pacientes que se encuentran en una UCI, una depuración de lactato mayor del 10% del valor inicial en las primeras 6 horas de tratamiento está asociada con mejoría tanto en la tasa de mortalidad como en la de morbilidad (75).

Recomendación 1: los pacientes que están siendo evaluados por sospecha de sepsis deben tener al menos una medición inicial de lactato sérico. Su medición luego de las medidas de resucitación puede ser útil para evaluar la efectividad y la corrección de la hipoxia tisular global (Recomendación 1C).

Recomendación 2: los pacientes con sospecha de sepsis deben recibir un bolo inicial de cristaloides de 1.500 a 2.000 mL (20 a 30 mL por kg de peso). En pacientes con signos de hipoperfusión (hipotensión o hiperlactatemia) es necesario, adicionalmente, obtener como mínimo las siguientes metas terapéuticas en las primeras 6 horas de tratamiento:

1. PVC entre 8 y 12 mm Hg (8 a 12 cm de agua).
2. PAM mayor de 65 mm Hg.
3. Eliminación urinaria de al menos 0,5 mL/kg/hora.

Para ello se debe iniciar la reposición de líquidos con solución salina al 0,9% o lactato de Ringer en bolos de 500 mL cada 30 minutos. En esas primeras 6 horas puede ser necesario el uso de cualquier medicamento vasopresor como dopamina o norepinefrina (Recomendación 1B).

Recomendación 3: los pacientes con sospecha de sepsis y signos de hipoperfusión (hipotensión o hiperlactatemia) o sepsis grave (disfunción de al menos un órgano o sistema) deben ser evaluados para admisión a la UCI (Recomendación 1C).

Terapia antimicrobiana

Para mediados de los años 80 la frecuencia de sepsis por grampositivos igualaba a la de sepsis causada por gramnegativos, pero datos epidemiológicos recientes en Estados Unidos y en Europa indican que las bacterias grampositivas han sobrepasado a las gramnegativas como principal etiología de la sepsis (3, 76). Por otra parte, la sepsis por hongos – principalmente especies de *Cándida*– representa cerca de 5% de todos los casos reportados.

Se ha demostrado que con la terapia inicial empírica y temprana se disminuye la mortalidad en pacientes con sepsis grave/choque séptico. Un estudio prospectivo mostró que la tasa de mortalidad era de 34% en los pacientes que recibían antibióticos inapropiados para gérmenes gramnegativos y del 18% en quienes recibían un antibiótico apropiado (77). Aunque la combinación de antimicrobianos se ha usado comúnmente en sepsis grave y choque séptico bajo las premisas de cubrir un amplio espectro de microorganismos y las infecciones polimicrobianas, ejercer sinergismo y reducir la selección de cepas resistentes, diversos estudios han demostrado que la monoterapia -cefalosporinas de tercera o cuarta generación, carbapenem o imipenem- es tan efectiva, en términos de erradicación del microorganismo y de mortalidad, como la combinación de un β -lactámico con un aminoglicósido (78-91). Algunos estudios también han demostrado que las penicilinas de espectro extendido con actividad antipseudomonas como las carboxipenicilinas (ticarcilina) o las ureidopenicilinas (piperacilina), usadas solas o en combinación con un inhibidor de las β -lactamasas (clavulanato o tazobactam), son tan efectivas como la amoxicilinaclavulanato o la clindamicina combinadas con un aminoglicósido como tratamiento empírico para la infección intraabdominal o la neumonía (92-95).

Las fluoroquinolonas de primera generación, por otra parte, tienen poca actividad contra grampositivos y no deben usarse como tratamiento empírico inicial (96). En la terapia empírica inicial para sepsis por grampositivos está justificado el uso de glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina), oxazolidinonas (linezolid), o estreptograminas (quinupristina/dalfopristina), solo si el paciente presenta hipersensibilidad a los β -lactámicos o si en la institución o la comunidad se ha documentado resistencia.

Una vez obtenidos los resultados microbiológicos, puede ser necesario modificar la terapia empírica inicial en el contexto del espectro antimicrobiano y de la susceptibilidad del microorganismo aislado. A las 48-72 horas de terapia antimicrobiana se la debe evaluar con los datos clínicos y microbiológicos, con la meta de usar un antibiótico específico, potente y que reduzca la toxicidad y los costos. La duración usual de la terapia es de 7-10 días y debe estar guiada por la respuesta clínica (97).

Recomendación 1: los pacientes con sospecha de sepsis grave o choque séptico deben recibir antibióticos de amplio espectro por vía venosa, a las máximas dosis, y dentro de la primera hora después del diagnóstico. La selección del

antibiótico debe estar guiada por la sospecha del tipo y sitio de infección, la susceptibilidad de los microorganismos en la comunidad y en el hospital, y la relación costo/beneficio (Recomendación 1B).

Recomendación 2: la terapia inicial debe ser reevaluada después de 48-72 horas de acuerdo con la evolución clínica y los resultados microbiológicos, con el fin de precisar la mejor elección en términos de eficacia, seguridad y costos (Recomendación 1C).

Esteroides

El papel fundamental de los esteroides en la sepsis se consideró originalmente con base en su perfil farmacodinámico como inmunosupresores y antiinflamatorios (98). La dosificación y la duración de la terapia han sido motivo de muchos estudios, y con base en sus resultados hay varios elementos para resaltar:

1. No se deben usar dosis altas de esteroides (más de 300 mg/día) en pacientes con sepsis, sepsis grave o choque séptico. Dos metanálisis que incluyeron 9 y 10 ensayos clínicos aleatorios, respectivamente, en los cuales se administraron 42 g de hidrocortisona o más, demostraron que las dosis altas son inefectivas (99) y peligrosas (100). Dichas dosis se asocian con mayor riesgo de infecciones secundarias (RR 1,70; 95% IC 0,99-1,29) y con un incremento de las disfunciones hepática y renal (101).
2. Las dosis bajas de esteroides en pacientes con choque séptico refractario (necesidad de 2 o más medicamentos vasopresores) podrían ser benéficas, porque el paciente con choque séptico puede presentar insuficiencia adrenal relativa y resistencia periférica a los esteroides, que han sido explicadas en modelos experimentales por la inhibición que ejercen en la corteza adrenal el factor de necrosis tumoral alfa (102), las endotoxinas (103) y el "plasma séptico" en general (104). Un estudio clínico sugirió que en pacientes en UCI con choque séptico refractario las dosis bajas de esteroides pueden revertir el choque, reducir la necesidad de soporte vasopresor y mejorar la supervivencia (105). Esas dosis bajas de esteroides deben usarse por períodos cortos, aunque no existen datos de alteración de la respuesta inmune durante períodos prolongados, ni tampoco de reducción de la mortalidad (106).
3. No hay evidencia significativa de que las dosis bajas de esteroides deban ser iniciadas en etapas tempranas del choque séptico. No se han descrito diferencias significativas en cuanto a las respuestas inmune y hemodinámica de pacientes tratados en choque séptico temprano, 1 a 2 días (105), o choque séptico tardío, más de 2 días (107, 108).
4. En cuando al esteroide de elección, la mayoría de los estudios se han hecho con hidrocortisona (107, 109-111) y sólo en un estudio se usó la prednisolona (112). En general, no se describen diferencias cualitativas

con respecto a los efectos inmunes, pero se prefiere la hidrocortisona por su equivalencia fisiológica con el cortisol y por su actividad mineralocorticoide intrínseca. La combinación de fludrocortisona con hidrocortisona es una opción que demostró mejoría de la supervivencia (105); sin embargo, aún no hay estudios que comparen esa combinación con la hidrocortisona sola.

Recomendación: no existe ninguna evidencia que permita considerar a los esteroides como un medicamento de elección en el tratamiento inicial del paciente con sospecha de sepsis en el servicio de urgencias.

Proteína C activada humana recombinante

La proteína C activada es un regulador crucial de la coagulación que ejerce un efecto anticoagulante al inhibir los factores Va y VIIIa, de modo tal que controla la coagulación proporcionando una retroalimentación negativa. Asimismo, esta proteína es un importante modulador de la respuesta sistémica a la inflamación y tiene propiedades antitrombóticas y profibrinolíticas.

El drotrecogin alfa (activado) (Xigris®) es una forma recombinante de proteína C activada humana y es el primer agente aprobado por la FDA para el tratamiento de adultos con sepsis grave y alto riesgo de muerte (APACHE II por encima de 25). Lo anterior con base en los resultados del estudio PROWESS, en el cual se evaluó la mortalidad hospitalaria y a los 28 días en los pacientes con sepsis grave (disfunción de al menos un órgano) y manejo en UCI (113). En el total de la población se demostró que la mortalidad fue significativamente inferior en los pacientes tratados con drotrecogin que en los del grupo tratado con placebo (29,4% vs. 34,6%; $p = 0,023$) (113-115).

En el estudio ADDRESS, efectuado con posterioridad al estudio PROWESS, se evaluó la eficacia del drotrecogin en pacientes adultos con sepsis grave y bajo riesgo de muerte, este último determinado de acuerdo con los criterios de cada centro o médico participante. El reclutamiento de los pacientes fue terminado prematuramente por la baja posibilidad de encontrar un efecto, pues no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y el de tratamiento con respecto a la mortalidad al día 28 (17% con placebo vs. 18,5% con drotrecogin, $p = 0,34$; RR = 1,08 IC 95% = 0,92-1,28) o la mortalidad hospitalaria (20,5% vs. 20,6%, $p = 0,98$; RR = 1 IC 95% = 0,86-1,16). La tasa de sangrado durante el tiempo de la infusión fue mucho mayor en los pacientes tratados con drotrecogin que en los tratados con placebo (2,4% vs. 1,2%, respectivamente, $p = 0,02$); lo mismo ocurrió al día 28 (3,9% vs. 2,2%, $p = 0,09$) (116).

Los dos estudios mencionados se hicieron en pacientes admitidos a una UCI con disfunción de al menos un órgano, y no existen estudios acerca del uso de esta intervención en las etapas tempranas del tratamiento de pacientes en urgencias.

Recomendación: no existe ninguna evidencia que permita considerar a la proteína C activada humana recombinante

como un medicamento de elección en el tratamiento inicial del paciente con sospecha de sepsis en el servicio de urgencias.

Otras medidas de tratamiento

Otros estudios han evaluado la utilidad de diversas medidas de acuerdo con el conocimiento actual de la fisiopatología, con la premisa de impactar en distintos puntos de la enfermedad de un paciente con sepsis. Sin embargo, la mayoría de las intervenciones han sido infructuosas. Entre éstas se encuentran: antilipopolisacáridos, anti-TNF-alfa, antagonistas del receptor de IL-1, antagonistas de la bradicinina, hidrolasa del factor activador de plaquetas, inhibidores de la elastasa, eritropoyetina, inhibidor selectivo de la fosfolipasa A2, inhibidores de la sintasa de óxido nítrico, antitrombina III, inhibidor de la vía del factor tisular, interferón gama, anticaspasas, IL-12, anticuerpos contra el producto de C5a que activa el complemento, factor inhibidor de macrófagos y estimulación eléctrica del nervio vago (13, 117-119).

La hiperglicemia es peligrosa en el paciente crítico dado que actúa como procoagulante, induce la apoptosis, disminuye la función de los neutrófilos, incrementa el riesgo de infección y está asociada con un mayor riesgo de muerte. De forma opuesta, la insulina puede controlar la hiperglicemia y mejorar los lípidos séricos, tiene efectos antiinflamatorios, anticoagulantes y acciones antiapoptóticas (120). En un estudio prospectivo de 1.548 pacientes se evaluó la terapia intensiva con insulina en pacientes críticos, con la meta de obtener valores de glicemia de 80-110 mg/dL. Se encontró una reducción del 3,6% en la mortalidad intrahospitalaria (121). Sin embargo, estos resultados son aplicables solo a pacientes quirúrgicos de intervenciones cardiovasculares que están siendo tratados en una UCI, sin consideración de su estado de infección.

Es necesario caracterizar mejor las relaciones existentes entre el proceso inflamatorio, la cascada de la coagulación, y los sistemas inmune y neuroendocrino, para poder evaluar racionalmente la efectividad de nuevas intervenciones en los pacientes con sepsis. Los estudios que se enfoquen en nuevos blancos, con diferentes mecanismos de acción, y con terapias de combinación, podrían mejorar significativamente las herramientas actuales de tratamiento.

Referencias

- 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. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
- Slade E, Tamber PS, Vicent JL. The surviving sepsis campaign: raising awareness to reduce mortality. *Crit Care* 2003; 7: 1-2.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-1554.
- Jaimes F. A literature review of the epidemiology of sepsis in Latin America. *Rev Panam Salud Pública* 2005; 18: 163-171.
- Pazmiño L, Cifuentes A. Estudio epidemiológico de 435 pacientes sépticos en una unidad de cuidados intensivos general. *Rev Hosp Eugenio Espejo* 1993; 3: 1-13.
- Arciniega TL, Barrón M. Características de infecciones en unidades de terapia intensiva [sic]. Experiencia durante periodo de diez años. *Arch Bolív Med* 1998; 5: 25-30.
- Hernández G, Dougnac A, Castro J, Labarca E, Ojeda M, Bugedo G, et al. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: ¿es comparable a la sepsis severa? *Rev Med Chil* 1999; 127: 1339-1344.
- De-Leon SP, Molinar F, Domínguez G, Rangel MS, Vazquez VG. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: A multicenter study. *Crit Care Med* 2000; 28: 1316-1321.
- Bilevicius E, Dragosavac D, Dragosavac S, Araújo S, Falcão A, Terzi R. Multiple organ failure in septic patients. *Braz J Infect Dis* 2001; 5: 103-110.
- Jaimes F, Garcés J, Cuervo J, Ramírez F, Ramírez J, Vargas A, et al. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. *Intensive Care Med* 2003; 29: 13681371.
- Jaimes F, Garcés J, Cuervo J, Ramírez F, Ramírez J, Estrada JC, et al. Factores pronósticos en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Desarrollo de un índice de severidad. *Acta Med Col* 2001; 26: 149-157.
- Angus DC, Linde WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky M. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Car Med* 2001; 29: 1303-1310.
- Lewis T. Germs. *N Engl J Med* 1972; 287: 553-555.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138149.
- Zeerleder S, Zwart B, Willemin WA, Aarden LA, Groeneveld J, Caliezi C, et al. Elevated nucleosome levels in systemic inflammation and sepsis. *Crit Car Med* 2003; 31: 1947-1951.
- Le-Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, Amiot L, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock* 2002; 18: 487-494.
- Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick J. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 49-57.
- The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version. www.orgreecollaboration.org
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann M, Addrizzo D, Hylek E, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest* 2006; 129: 174-181.
- Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 148-151.
- Morris L, Chambers H, Gayle M, Sande M. Haemodynamic characteristics of patients with hypothermia due to occult infection and other causes. *Ann Intern Med* 1985; 102: 153-157.
- Barnaby D, Ferrick K, Kaplan DT, Shah S, Bijur P, Gallagher EJ. Heart rate variability in emergency department patients with sepsis. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 661-670.
- Alberti C, Brun C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, Martin C, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 461468.
- Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le-Gall JL, Reinhart K, Ranieri VM, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med* 2006; 32: 421-427.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-538.
- Cisneros JM, Sánchez M, Prados T, Llanos C, Vigil E, Soto B, et al. Hemocultivos en el servicio de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 135-139.
- Corbo J, Friedman B, Bijur B, Gallagher JG. Limited usefulness of initial blood cultures in community acquired pneumonia. *Emerg Med J* 2004; 21: 441448.
- Stalnikowicz R, Block C. The yield of blood cultures in a department of emergency medicine. *Eur J Emerg Med* 2001; 8: 93-97.
- Brun C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995; 274: 968-974.
- Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: Clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 40-46.
- Lamy B, Roy P, Carret G, Flandrois JP, Delignette-Muller ML. What is the relevance of obtaining multiple blood samples for culture? A comprehensive model to optimize the strategy for diagnosing bacteremia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 842-850.
- Ramos JM, Masio M, Elía M, Gutiérrez F, Royo G, Bonilla F, et al. Epidemiological and clinical characteristics of occult bacteremia in an adult emergency department in Spain: influence of blood culture results on changes in initial diagnosis and empiric antibiotic treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 881-887.
- Javaloyas M, Jarné J, García D, Gudíol F. Bacteriemia en pacientes dados de alta

- desde el servicio de urgencias. *Med Clin* 2001; 116: 692-693.
34. Caterino JM, Scheatzle MD, Forbes ML, D'Antonio JA. Bacteremic elder emergency department patients: procalcitonin and white count. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 393-396.
 35. Gallagher EJ, Brooks F, Gennis P. Identification of serious illness in febrile adults. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 129-133.
 36. Jaimes F, Arango C, Ruiz G, Cuervo J, Botero J, Vélez G, et al. Predicting bacteremia at the bedside. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 357-362.
 37. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol* 2004; 57: 950-955.
 38. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454.
 39. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504.
 40. Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Assicot M, De Jonghe B, Missot B, et al. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000; 26: S153-S158.
 41. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000; 26: 1232-1238.
 42. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 977-983.
 43. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Kohl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and IL6. *Crit Care Med* 2000; 28: 2793-2798.
 44. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 398-404.
 45. Guven H, Altintop L, Baydin A, Esen S, Aygun D, Hokelek M, et al. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 202-206.
 46. Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005; 11: 152-159.
 47. Du B, Pan J, Chen D, Li Y. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. *Chin Med J* 2003; 116: 538-542.
 48. Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003; 7: 85-90.
 49. Shimetani N, Shimetani K, Mori M. Clinical evaluation of the measurement of serum procalcitonin: comparative study of procalcitonin and serum amyloid A protein in patients with high and low concentrations of serum C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 469-474.
 50. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 1737-1741.
 51. Chan YL, Tseng C, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care Med* 2004; 8: 12-20.
 52. Stucker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1392-1395.
 53. Wyllie DH, Bowler I, Peto TE. Bacteraemia prediction in emergency medical admissions: role of C reactive protein. *J Clin Pathol* 2005; 58: 352-356.
 54. Van Zee KJ, Deforge LE, Fisher E, Marano MA, Kenney JS, Remick DG, et al. IL-8 in septic shock, endotoxemia and after IL-1 administration. *J Immunol* 1991; 146: 3478-3482.
 55. Offner F, Philippe J, Vogelaers D, Colardyn F, Baele G, Baudrihayne M, et al. Serum tumor necrosis factor levels in patients with infectious disease and septic shock. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 100-105.
 56. Takala A, Jousela I, Olkkola K, Jansson S-E, Leirisalo-Repo, Takkunen O, et al. Systemic inflammatory response syndrome without systemic inflammation in acutely ill patients admitted to hospital in a medical emergency. *Clin Sci* 1999; 96: 287-295.
 57. Marti L, MA, Filella X, Marin JL, Almela M, Benito N, et al. Valor de las citoquinas proinflamatorias como factor de predicción de sepsis y mortalidad en el anciano con fiebre. *Med Clin (Barc)* 2003; 31: 670-675.
 58. Aalto H, Takala A, Kautiainen H, Repo H. Laboratory markers of systemic inflammation as predictors of bloodstream infection in acutely ill patients admitted to hospital in medical emergency. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 699-704.
 59. Lin KI, Lin J, Hanasawa K, Tani T, Kodama M. Interleukin-8 as a predictor of the severity of bacteremia and infectious disease. *Shock* 2000; 14: 95-100.
 60. Marshall JC, Vincet JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis: a report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med* 2003; 31: 1560-1567.
 61. Tung CB, Tung CF, Yang DY, Hu WH, Hung DZ, Peng YC, et al. Extremely high levels of alkaline phosphatase in adult patients as a manifestation of bacteremia. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1347-1350.
 62. Sekine K, Fujishima S, Aikawa N. Plasma hepatocyte growth factor is increased in early-phase sepsis. *J Infect Chemother* 2004; 10: 110-114.
 63. Hensler T, Sauerland S, Lefering R, Nagelschmidt M, Bouillon B, Andermahr J, et al. The clinical value of procalcitonin and neopterin in predicting sepsis and organ failure after major trauma. *Shock* 2003; 20: 420426.
 64. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000; 164: 4991-4995.
 65. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faune G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350: 451-458.
 66. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Cravoisy A, Levy B, Faune GC. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: Its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med* 2004; 141: 9-15.
 67. Prucha M, Ruryk A, Boriss H, Moller E, Zazula R, Herold I, et al. Expression profiling: toward an application in sepsis diagnostics. *Shock* 2004; 22: 29-33.
 68. Jaimes F, Farbiarz J, Alvarez D, Martinez C. Comparison between logistic regression and neural networks to predict death in patients with suspected sepsis in the emergency room. *Crit Care Med* 2005; 9: R150-156.
 69. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
 70. Nguyen HB, Rivers EP, Havstad S, Knoblich B, Ressler JA, Muzzin AM, et al. Critical care in the emergency department: A physiologic assessment and outcome evaluation. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 1354-1361.
 71. Shoemaker WC, Wo CC, Yu S, Farjam F, Thangathurai D. Invasive and noninvasive haemodynamic monitoring of acutely ill sepsis and septic shock patients in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 2000; 7: 169-175.
 72. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation* 1970; 41: 989-1001.
 73. Grzybowski, M. Systemic inflammatory response syndrome criteria and lactic acidosis in the detection of critical illness among patients presenting to the emergency department. *Chest* 1996; 110: 1455
 74. Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care Med* 2004; 8: R60-R65.
 75. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1637-1642.
 76. Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet* 2002; 359: 723-725.
 77. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: A prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1127-1133.
 78. Klastersky J, Meunier-Carpentier F, Prevost JM. Significance of antimicrobial synergism for the outcome of gram negative sepsis. *Am J Med Sci* 1977; 273: 157-167.
 79. Hanson B, Coppens L, Klastersky J. Comparative studies of ticarcillin and mezlocillin plus sisomicin in Gram-negative bacillary bacteraemia and bronchopneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1982; 10: 335-341.
 80. Krumpe PE, Cohn S, Garreltes J, Ramirez J, Coulter H, Haverstock D, et al. Intravenous and oral mono- or combination-therapy in the treatment of severe infections: Ciprofloxacin versus standard antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43(Suppl. A): 117-128.
 81. Beaucaire G. Evaluation of the efficacy and safety of isepamicin compared with amikacin in the treatment of nosocomial pneumonia and septicemia. *J Chemother* 1995; 7(Suppl. 2): 165-173.
 82. Colardyn F. The efficacy and safety of isepamicin and ceftazidime compared with amikacin and ceftazidime in acute lower respiratory tract infection. *J Chemother*

- 1995; 7(Suppl. 2): 129-135.
83. Wolff M. Comparison of strategies using cefpirome and ceftazidime for empiric treatment of pneumonia in intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 28-36.
 84. Beaucaire G, Nicolas MH, Martin C, Offenstadt GM, Philippon A, Holzapfel L, et al. Phare study: Comparative study of combined cefepime-amikacin versus ceftazidime combined with amikacin in the treatment of nosocomial pneumonias in ventilated patients. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999; 18: 186-195.
 85. Solomkin JS, Fant WK, Rivera JO, Alexander JW. Randomized trial of imipenem/cilastatin versus gentamicin and clindamycin in mixed flora infections. *Am J Med* 1985; 78: 85-91.
 86. Mouton Y, Deboscker Y, Bazin C, Fourrier F, Moulrout S, Philippon A, et al. Prospective, randomized, controlled study of imipenem-cilastatin versus cefotaxime-amikacin in the treatment of lower respiratory tract infection and septicemia at intensive care units. *Presse Medicale* 1990; 19: 607-612.
 87. Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, Zimmerli W, Pittet D, Chopart P, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in non-neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1309-1313.
 88. Jaspers CA, Kieft H, Speelberg B, Buiting A, van Marwijk Kooij M, Ruys GJ, et al. Meropenem versus cefuroxime plus gentamicin for treatment of serious infections in elderly patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1233-1238.
 89. Sieger B, Berman SJ, Geckler RW, Farkas SA. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: A randomized study. *Crit Care Med* 1997; 25: 1663-1670.
 90. Alvarez Lerma F. Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Chemother* 2001; 13: 70-81.
 91. Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 497-504.
 92. Hammerberg O, Kurnitzki C, Watts J, Rosenbloom D. Randomized trial using piperacillin versus ampicillin and amikacin for treatment of premature neonates with risk factors for sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 241-244.
 93. Speich R, Imhof E, Vogt M, Grossenbacher M, Zimmerli W. Efficacy, safety, and tolerance of Piperacillin/tazobactam compared to co-amoxiclav plus an aminoglycoside in the treatment of severe pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 313-317.
 94. Fink MP. Antibiotic therapy of intra-abdominal sepsis in the elderly: Experience with ticarcillin and clavulanic acid. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172(Suppl): 36-41.
 95. Dupont H, Carbon C, Carlet J. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2028-2033.
 96. Manhold C, von Rolbicki U, Brase R, Timm J, von Pritzbuier E, Heimesaat M, et al. Outbreaks of *Staphylococcus aureus* infections during treatment of late onset pneumonia with ciprofloxacin in a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1327-1330.
 97. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 31(11S): S495-S512.
 98. Meduri GU. An historical review of glucocorticoid treatment in sepsis: Disease pathophysiology and the design of treatment investigation. *Sepsis* 1999; 3: 21-38.
 99. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1294-1303.
 100. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, Chrane DF, Hoyt MJ, Stewart SM, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988; 319: 964-971.
 101. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23: 1430-1439.
 102. Jaattala M, Ilvesmaki V, Voutilainen R, Stenman UH, Saksela E. Tumor necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropic-induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme gene expression in cultured human fetal adrenal cells. *Endocrinology* 1991; 128: 623-629.
 103. Kass EH, Finland M. Adrenocortical hormones and the management of infection. *Annu Rev Med* 1957; 8: 118.
 104. Keri G, Parameswaran V, Trunkey DD, Ramachandran J. Effects of septic shock plasma on adrenocortical cell function. *Life Sci* 1981; 28: 1917-1923.
 105. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-871.
 106. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:159-165.
 107. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcen A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26: 645-650.
 108. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 512-520.
 109. Oppert M, Reinicke A, Graf KJ, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1747-1755.
 110. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27: 723-732.
 111. Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991; 337: 582-583.
 112. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Guven M, Kelestimur F, Tutuu A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care* 2002; 6: 251-259.
 113. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
 114. Ely EW, Laterre PF, Angus DC, Helterbrand JD, Levy H, Dhainaut JF, et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 12-19.
 115. Siegel JP. Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1030-1034.
 116. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353: 1332-1341.
 117. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1699-1713.