

Documento de Consenso

Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC) Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios

C. León Gil, L. García-Castrillo Riesgo, M. S. Moya Mir, A. Artigas Raventós, M. Borges Sa, F. J. Candel González, M. Chanovas Borrás, R. Ferrer Roca, A. Julián Jiménez, A. Loza Vázquez, M. Sánchez García

GRUPO DE TRABAJO DE SEPSIS.

INTRODUCCIÓN

Los Servicios de Urgencias y de Medicina Intensiva acuerdan abordar un proyecto dirigido a la plantilla de Urgencias, con trabajo asistencial en las áreas de observación de los hospitales, con el objetivo común de mejorar el conocimiento diagnóstico terapéutico de la sepsis grave en pacientes adultos en dichas áreas, y que se fundamenta esencialmente en la redacción de un Documento de Consenso (DC) de este proceso, que contemple diferentes aspectos de la sepsis, entre los que se incluyen, definiciones, herramientas diagnósticas, medidas terapéuticas básicas en la sepsis grave y *shock séptico*, con especial referencia a la aplicación de la antibioterapia adecuada y precoz seleccionada en función de las diferentes variables estudiadas. Este DC pretende tener la máxima difusión entre el personal de los Servicios de Urgencias.

A pesar de los avances en el tratamiento antibiótico y las

medidas para modular la respuesta inmunitaria, la sepsis continúa teniendo una elevada mortalidad, que alcanza más del 40% en las formas de sepsis grave o *shock séptico*, y su incidencia va en aumento. Existe en la actualidad suficiente evidencia científica para afirmar que la aplicación precoz y dirigida de una serie de medidas diagnóstico-terapéuticas, entre las que se incluyen el tratamiento antibiótico y el soporte hemodinámico adecuado, mejoran de manera significativa la supervivencia. También existe el conocimiento de que el seguimiento de estas medidas, tiene un cumplimiento escaso en todos los entornos hospitalarios. La sepsis requiere una identificación rápida y un tratamiento inmediato, pasando de esta forma a engrosar el grupo de enfermedades tiempo-dependientes, entendiéndose como tales aquellas en las que el retraso diagnóstico o terapéutico influye negativamente en la evolución del proceso, y por tanto son entidades de especial interés para las áreas de Urgencias, donde una actuación adecuada puede modificar sustancialmente el pronóstico de los pacientes. La información epidemiológica disponible nos dice que el 30-40% de las sepsis que recibe una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) procede de Urgencias, aunque la verdadera incidencia de la sepsis en los Servicios de Urgencias es aún desconocida por la clara infraestimación y la inapropiada definición de los pacientes. Las Sociedades Científicas conscientes de esta situación han lanzado una campaña en el año 2002 que lleva por lema *Surviving Sepsis Campaign*, campaña lide-

Sociedades participantes: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) (Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas).

Coordinación: L. García-Castrillo Riesgo, C. León Gil.

Revisión: A. Artigas Raventós, M. S. Moya Mir.

Miembros del Grupo de Expertos: M. Borges Sa, F. J. Candel González, M. Chanovas Borrás, R. Ferrer Roca, A. Julián Jiménez, A. Loza Vázquez, M. Sánchez García.

De acuerdo con los autores y los editores, este artículo se publica simultáneamente y de forma íntegra en la revista Medicina Intensiva.

Correspondencia: Dr. C. León

Servicio de Urgencias

Hospital Universitario de Valme

Ctra. de Cádiz, s/n. 41014 Sevilla

Email: cleong@telefonica.net; cristobal.leon.sspa@juntadeandalucia.es

Fecha de recepción: 21-5-2007

Fecha de aceptación: 29-5-2007



rada por las áreas de Cuidados Intensivos de ambos lados del Atlántico con la participación de la *European Society of Intensive Care Medicine*, el *International Sepsis Forum*, y la *Society of Critical Care Medicine*, centradas en el manejo de la sepsis en los centros asistenciales, fundamentalmente en el ámbito de las Unidades de Cuidados Intensivos.

La Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), junto con la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), conscientes de esta problemática han desarrollado de manera conjunta este DC con el objetivo de desarrollar, entre ambas Sociedades, una guía de actuación que facilite la identificación y manejo de pacientes sépticos.

Entre las especificaciones establecidas para la guía está su aplicabilidad en el entorno de las Urgencias, con una ventana temporal limitada a las “seis” primeras horas de manejo del paciente séptico, y el tratar de contemplar en las recomendaciones niveles de máxima exigencia asistencial.

Este DC hace especial referencia a los siguientes conceptos:

1. La sepsis es un proceso de elevada mortalidad.
2. El diagnóstico de la sepsis grave es difícil y, por tanto, es uno de los escollos para iniciar un tratamiento precoz, por lo que es necesario elevar el índice de sospecha y utilizar herramientas que la puedan definir.
3. La categorización de la gravedad de los pacientes sépticos es la base para la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas.
4. Los retrasos en la administración de antibióticos o en la estabilización hemodinámica, en los casos en que esté indicada, son piezas fundamentales donde habría que hacer un especial hincapié.
5. El manejo de las formas de sepsis graves debe de realizarse mediante consenso de un grupo multidisciplinar, donde el médico de urgencias y el de intensivos constituyan el núcleo básico.
6. La integración de la sepsis en un proceso asistencial definido permitiría la evaluación y seguimiento de indicadores de calidad asistencial.

Las recomendaciones que nazcan de un grupo de trabajo, estructuradas en forma de vía clínica, sin duda aportarán una herramienta de alto valor para facilitar el manejo, al tiempo que impulsarán los modelos asistenciales con integración de profesionales de distinta formación, que se han mostrado eficaces en otras patologías, aunque no exentos de dificultad de implantación. La orientación actual del manejo del paciente séptico pone a las Áreas de Urgencias en una posición de máxima responsabilidad y las vías consensuadas nos aportarán un documento que necesariamente requerirá una adecuación a las características locales de cada centro, pero que sin duda facilitará cualquier plan de mejora.

EPIDEMIOLOGÍA: LA SEPSIS GRAVE EN ESPAÑA

La sepsis grave es un complejo síndrome difícil de definir, diagnosticar y tratar, inducido por un proceso infeccioso con evidencia de alteraciones en la perfusión tisular y disfunción orgánica. Desencadenada por la entrada de microorganismos o sus toxinas en el torrente circulatorio, la sepsis provoca una respuesta inflamatoria por parte del huésped con pérdida de la autorregulación de los mecanismos de defensa, con tendencia a la hiperproducción de sustancias proinflamatorias o mediadores, activadores de la coagulación y fibrinólisis, que interrelacionan, suscitando el control de la infección o su evolución a sepsis grave o *shock* séptico.

El 10,4% de los pacientes que acuden a los Servicios de Urgencias Hospitalarios (SUH) son diagnosticados de un proceso infeccioso (lo más frecuente de origen respiratorio), de éstos el 20,6% requerirán ingreso hospitalario¹. De los pacientes con proceso infeccioso ingresan en el hospital entre el 5-17%, dependiendo de las fuentes de información^{2,3}. La gravedad de estos procesos es muy distinta, desde banales, la mayoría, hasta situaciones de sepsis grave y *shock* séptico. Aunque inicialmente se estimó que sólo el 5,3% de los pacientes con infección se ajustaban a la definición de sepsis^{1,4}, en realidad entre el 5-10% cumplen los “criterios diagnósticos de sepsis”⁵, lo que supone alrededor de unos 50.000-100.000 casos/año en nuestro país, y de éstos, extrapolando, alrededor del 30% evolucionarán a cuadros de sepsis grave o *shock* séptico. La incidencia de estos procesos infecciosos está aumentando a un ritmo del 7-9% anual⁶⁻⁸ por diversos factores, como son el aumento de la expectativa de vida, que deriva en un mayor número de procesos crónicos en la población, incremento de realización de técnicas invasivas, estados de inmunodepresión por fármacos, enfermos tratados con quimioterapia, etc.

La sepsis representa hoy la enfermedad más prevalente en las UCIs con una tasa de mortalidad muy elevada, estimándose en unos 97 casos/100.000 habitantes/año de sepsis grave (aunque los casos de sepsis representan unos 333/casos/100.000 habitantes/año)⁹. El 29% de las sepsis se transformarán en “graves” y el 9% en “*shock* séptico”. Más de la mitad de los casos diagnosticados de sepsis grave se atienden fuera de las UCIs⁹. Así, de forma global se pueden estimar unos 45.000 casos de sepsis grave al año en España de los que fallecen unos 13.000⁸. En el mundo se producen unos 18.000.000 casos/año con 1.400 muertos/día. La mortalidad de la sepsis grave se cifra en el 28%, teniendo en cuenta los pacientes que también proceden de otras áreas del hospital incluyendo los SUH^{9,10} y en el 35-54% si lo

centramos en estudios en las UCI^{10,11}. Según datos del estudio EDU-SEPSIS, en España, de octubre-diciembre 2005, la sepsis grave presentó una mortalidad del 47%, y los casos de *shock* séptico alcanzaron el 84%. Estas cifras de mortalidad son muy superiores a las de enfermedades como el infarto agudo de miocardio (IAM) o el ictus. De hecho, comparativamente mueren más personas de sepsis que de cáncer de mama o de colon o como complicación de un IAM. El coste económico por episodio de sepsis se ha estimado en unos 10.000 euros, siendo muy superior al coste del IAM¹².

Desde que se produce la invasión por un microorganismo de un territorio, tejido, sangre u otros fluidos corporales, se desencadena en el huésped una compleja secuencia de acontecimientos destinados a resolver dicha agresión (lo que no siempre se logra), y que, en ocasiones, conducirá a un empeoramiento de la situación clínica con el consiguiente agravamiento del pronóstico e incremento de la morbilidad y mortalidad de este proceso infeccioso. La evolución de los acontecimientos clínicos nos llevaría desde un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) a situaciones de sepsis, "sepsis grave", "hipotensión por sepsis", "*shock* séptico"... y al "síndrome de disfunción multiorgánica", como punto final de este proceso con distintos estadios de gravedad. Por lo tanto, el concepto de sepsis y sus secuelas (disfunción y fallo de órganos) debe ser entendido como un proceso dinámico y continuo de "estadios de la sepsis" que de ir evolucionando incrementarán la morbi-mortalidad del paciente^{13,14}, por lo que actuar a tiempo de forma precoz y adecuada será fundamental para reducirla "evitando la progresión de la sepsis". En este sentido en los SUH debe de hacerse un esfuerzo para conseguir un diagnóstico precoz, tratamiento inmediato y realizar una correcta toma de muestras microbiológicas en las primeras horas para contribuir a minimizar la mortalidad, evitando en la medida de lo posible que los pacientes lleguen a situaciones de sepsis grave y *shock* séptico. Desde el momento en que el paciente llega al SUH, comienza "la carrera para detener y revertir el proceso" que en ciertos casos tendrá éxito, y en otros, continuará en la UCI. Por ello, la rapidez con la que afrontemos el problema y consigamos un diagnóstico de sospecha o confirmación lo más precoz posible, y la aplicación de las medidas de tratamiento iniciales de "resucitación", serán determinantes para el pronóstico inmediato y posterior del paciente séptico^{15,16}. Es un hecho conocido, en la sepsis grave/*shock* séptico, la influencia del retraso en la administración de antimicrobianos en la mortalidad; según la terapia antimicrobiana adecuada sea administrada en los primeros 30 minutos después del diagnóstico o entre las primeras 9-12 horas, la mortalidad varía entre un 17% y un 74%, respectivamente¹⁶.

Aunque la mortalidad relativa de la sepsis ha disminuido, el aumento de su incidencia ha hecho que el número absoluto de muertes por sepsis se incremente, por lo que representa un importante problema sanitario en todo el mundo. Para concienciarnos de este problema y así adoptar medidas específicas, desarrollar pautas de actuación y facilitar su puesta en práctica nació la *Surviving Sepsis Campaign* o "Campaña para sobrevivir a la sepsis" (CSS) en el año 2002, que con la participación de la *European Society of Intensive Care Medicine*, el *International Sepsis Forum*, la *Society of Critical Care Medicine*, y el *American College of Emergency Physicians*, se fijó como principal objetivo conseguir una reducción de la mortalidad de la sepsis grave en un 25% en 5 años (2005-2009), lo que para España supondría "salvar" más de 3.000 personas/año. Para ello se establecieron unas pautas de actuación clínica¹⁷ a desarrollar de forma conjunta en forma de "dos paquetes de actuación básicos". El paquete de "resucitación inicial" se debe completar en las primeras 6 horas desde la sospecha de sepsis grave en los SUH, lo que implica iniciar lo antes posible y en el propio SUH las medidas indicadas en el mismo para conseguir "los objetivos de la resucitación"¹⁸. Con la identificación del paciente se activaría en el SUH el "código de sepsis grave" (CSG) con el comienzo de la fluidoterapia, realización de analítica con lactato, toma de hemocultivos, administración de la primera dosis de antibiótico adecuado y aviso a UCI.

El "segundo paquete" lo constituyen las medidas a tomar en las primeras 24 horas. Todas ellas se podrían agrupar en¹⁷⁻²⁰: 1. Resucitación inicial, 2. Tratamiento de la infección (incluyendo diagnóstico de localización y aislamiento del microorganismo, así como administración del antimicrobiano y medidas de erradicación del foco con cirugía, si está indicada); 3. Tratamiento de la sepsis (corticoides y proteína C activada); 4. Tratamiento de soporte.

Desgraciadamente, con la recogida de datos del "estudio EDU-SEPSIS-SURVIVING" en España, sabemos que todavía no hay una correcta cumplimentación de las medidas en las primeras 24 horas y que las medidas de resucitación se realizan en menos de la mitad de los casos, lo que resulta muy llamativo y hace necesario un esfuerzo de concienciación para que todos las llevemos a cabo, ya que "está en juego la vida del enfermo"²¹. En un reciente estudio¹⁶ se comprobó que sólo el 50% de los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano adecuado en las primeras 6 horas del inicio de la hipotensión, con una relación muy establecida entre el retraso del inicio de tratamiento antibiótico y la mortalidad.



DETECCIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE SÉPTICO GRAVE. ASPECTOS LOGÍSTICOS

Elementos básicos en la identificación de la sepsis: definiciones

Desarrollo de la definición de sepsis

En 1991, el ACCP (*American College of Chest Physicians*) y la SCCM (*Society of Critical Care Medicine*)⁴ convocaron una conferencia de acuerdo general para desarrollar una amplia serie de definiciones que podrían mejorar la capacidad de los médicos de diagnosticar, supervisar y tratar la sepsis y otros aspectos relacionados con ésta. Las definiciones generales elaboradas en aquella conferencia han sido extensamente usadas en la práctica y en los ensayos clínicos de intervenciones terapéuticas.

El establecimiento de definiciones para un síndrome es intrínsecamente un proceso imperfecto, que requiere la puesta al día periódica sobre la base de nuevas ideas en fisiopatología o nuevas pruebas diagnósticas. En el año 2001 un grupo de expertos consideraron la necesidad de examinar de nuevo las definiciones de la sepsis a la luz de los nuevos avances. La SCCM, ACCP y varias otras sociedades científicas de Cuidados Intensivos norteamericanas y europeas patrocinaron la Conferencia Internacional de Definiciones de la Sepsis 2001⁵. Los expertos asistentes formaron subgrupos para evaluar la rentabilidad diagnóstica de signos y síntomas de sepsis, marcadores celulares, citoquinas, datos microbiológicos y parámetros de coagulación.

El informe definitivo de la conferencia no encontró ninguna prueba que apoyara un cambio de las definiciones de sepsis, pero halló que los signos y síntomas son más variados que los criterios iniciales establecidos en 1991, dando mayor importancia al uso de los biomarcadores para el diagnóstico precoz de sepsis. Una lista de estos signos y síntomas para el diagnóstico de sepsis está representada en la Tabla 1. A pesar de las definiciones perfiladas aquí, los términos no tienen una caracterización exacta de pacientes con sepsis. El futuro está en el desarrollo de un sistema que caracterizará la progresión de sepsis (sistema PIRO), que estratifica a pacientes sobre la base de sus condiciones de predisposición (comorbilidad, factores genéticos, etc.), insulto de la infección (patógenos y foco, etc.), la respuesta del sistema [SRIS, *shock*, proteína C reactiva (PCR), interleucina (IL), factor de necrosis tumoral (TNF), procalcitonina (PCT), etc.] y el grado de disfunción orgánica (SOFA, apoptosis, etc.) que identifique estadios de progresión en los pacientes sépticos.

El concepto de sepsis comprende desde el SRIS del huésped a la infección grave sospechada o documentada. La sepsis grave

TABLA 1. Definiciones de sepsis⁵

Sepsis: cualquier infección documentada o sospechada con uno o más de los siguientes criterios:

- Fiebre (temperatura central > 38,3°C) o hipotermia (temperatura central < 36°C).
- Taquicardia > 90 latidos/minuto.
- Taquipnea > 30 respiraciones/minuto.
- Alteración de la consciencia.
- Edema o balance positivo > 20 ml/kg en 24 h.
- Hiperglicemia (glucosa plasmática >110 mg/dl) en ausencia de diabetes.
- Leucocitosis (> 12.000/mm³) o leucopenia (< 4.000/mm³) o recuento normal con > 10% formas inmaduras.
- Niveles plasmáticos altos de proteína C reactiva o procalcitonina.
- SvcO₂ > 70% o Índice cardiaco > 3,5 l/min/m².

Sepsis grave: episodio de sepsis asociado a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión atribuible a la sepsis.

- Hipoxemia con PaO₂/FIO₂ < 300 mmHg.
- Oliguria (diuresis < 0,5 ml/kg/h durante al menos 2 horas).
- Creatinina incremento > 0,5 mg/dl o valor > 2 mg/dl.
- Trastorno de la coagulación (INR > 1,5 o TTPa > 60 segs).
- Trombocitopenia < 100.000/mm³.
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina > 2,0 mg/dl).
- Hiperlactacidemia (> 3 mmol/l o 24 mg/dl).
- Hipotensión arterial (TAS < 90 mmHg, TAM < 70 o descenso de la TAS > 40 mmHg).

Shock séptico: hipotensión arterial persistente que no pueda ser explicada por otras causas diferentes a la sepsis, y que no se recupera a pesar de la resucitación con volumen adecuada.

INR: *International Normalized Ratio*; SvO₂: saturación de oxígeno de la hemoglobina en sangre venosa central; TAS: tensión arterial sistólica; TAM: tensión arterial media; TTPa: tiempo de trombo-plastina parcial activado.

se caracteriza o bien por la alteración aguda de la función de uno o más órganos (función hemodinámica, renal, respiratoria, hepática, hematológica o neurológica), o bien mala perfusión tisular (hiperlactacidemia) o hipotensión arterial (transitoria o persistente). El *shock séptico* es definido por la presencia de hipotensión arterial que no responde a expansión del volumen intravascular y requiere perfusión de aminos para su tratamiento.

Algoritmo de detección precoz y estratificación de la sepsis

Proponemos el siguiente protocolo de detección precoz extraído de las guías de manejo de sepsis grave y *shock séptico* de la campaña "Sobrevivir a la sepsis" (Fig. 1)^{17,19}.

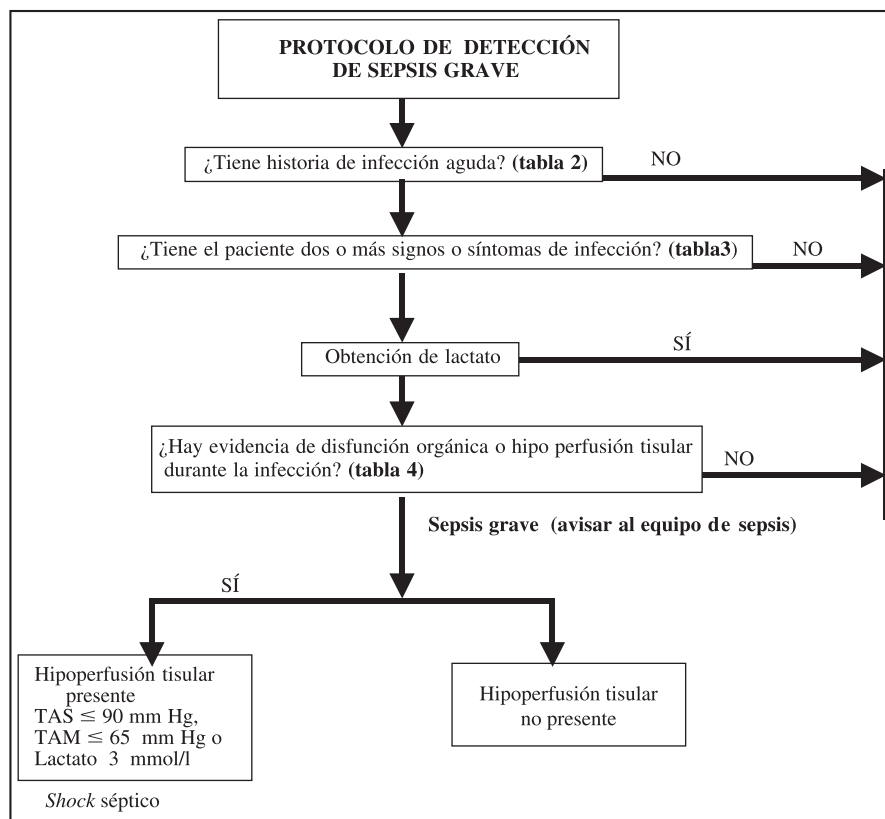


Figura 1. Protocolo de detección precoz y estratificación de pacientes con sepsis. TAS: tensión arterial sistólica; TAM: tensión arterial media.

DIAGNÓSTICO Y CONTROL DEL FOCO. TOMAS MICROBIOLÓGICAS. ANTIMICROBIANOS, CUÁL(ES), CUÁNDO...

Diagnóstico clínico y microbiológico

En los SUH es crucial la orientación sindrómica inicial para la identificación del foco (Tabla 2) en los pacientes con sospecha de sepsis (Tabla 3), la adecuada recogida de muestras microbiológicas y la elección de tratamiento antimicrobiano empírico. El conocimiento del perfil clínico del paciente y sus antecedentes (inmunosupresión, cirugía reciente, diálisis, etc.) resultarán de utilidad en la búsqueda del foco y la etiología de la sepsis.

Entre los estudios complementarios realizados con el objetivo de orientar el grado de afectación del paciente y descubrir su origen se recomiendan un hemograma (recuento y fórmula leucocitaria), un estudio de coagulación (plaquetas, dímero D y fibrinógeno), una bioquímica básica [con glucosa, iones, calcio, urea, creatinina, aspartato aminotransferasa (AST), alamina aminotransferasa (ALT), bilirrubina y lactato], una gasometría arterial o venosa, un sedimento de orina una radiografía de tórax y un electrocardiograma (ECG). En algu-

nos centros se incluye de rutina la realización de la PCR y la PCT (Anexo 1).

El diagnóstico microbiológico se basa en la demostración del patógeno o de su huella en el sistema inmune del huésped en un contexto clínico determinado²². La confirmación etiológica en el laboratorio se hace necesaria para dirigir el tratamiento antimicrobiano y epidemiológicamente para conocer el nicho ecológico.

La información que se puede obtener del laboratorio dependerá de la calidad de la muestra remitida. La obtención de la muestra debe ser precoz (antes del tratamiento antibiótico), adecuada (en condiciones de asepsia, evitando la exposición de la muestra a desinfectantes, dando prioridad a los productos frescos, líquidos y biopsias frente a las torundas y preferentemente de los bordes de la herida) y suficiente [la viabilidad bacteriana en algunas muestras es escasa por factores fisicoquímicos, otras veces, como en el caso del líquido cefalorraquídeo (LCR), se solicitan muchos estudios para una muestra escasa]. Las muestras serológicas requerirán de un posterior control para estudiar la seroconversión o los cambios en la titulación de los anticuerpos^{22,23}.

Para el diagnóstico microbiológico²⁴ se tomarán muestras microbiológicas de cuantas localizaciones pudieran constituir sindrónicamente el foco inicial (esputo, LCR, lí-



TABLA 2. ¿Tiene el paciente historia sugestiva de nueva infección?

Neumonía/empiema
 Meningitis
 Infección de la herida
 Infección del tracto urinario
 Infección de la piel y/o partes blandas
 Infección catéter
 Infección abdominal aguda
 Infección del hueso/articulación
 Endocarditis
 Infección de origen desconocido

TABLA 3. ¿Tiene dos o más de los siguientes signos y síntomas de infección por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica?

Fiebre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$
 Hipotermia $\leq 36^{\circ}\text{C}$
 Alteración aguda del estado mental
 Taquicardia > 90 lpm
 Taquipnea > 30 rpm, o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
 Leucocitosis ($> 12.000/\text{mm}^3$)
 Leucopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$)
 Hiperglucemia (> 120 mg/dl)

quidos corporales, etc.). El hemocultivo es de excepcional interés en el diagnóstico etiológico, pues resulta positivo en el 50% de los pacientes con sepsis y se ha de practicar

siempre independientemente del foco infeccioso (las recomendaciones sobre la técnica de extracción se exponen en el Anexo 1). Otros cultivos de utilidad por su facilidad de obtención y rentabilidad son los urocultivos, que además

ANEXO 1. Diagnóstico de la sepsis grave y shock séptico

Proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT). Niveles altos orientan hacia la existencia de una infección sistémica, grave y/o bacteriana en lugar de viral o inflamatoria, por lo que son de utilidad para el manejo y control evolutivo de dichos cuadros. Niveles de PCR ≥ 20 mg/l y PCT > 2 ng/ml en pacientes con clínica compatible con sepsis grave y leucocitosis y/o leucopenia orientarían a un origen bacteriano en lugar de viral. Niveles de PCR < 8 mg/l y PCT $< 0,5$ ng/ml se asocian a una probabilidad de bacteriemia-sepsis por debajo del 1-2% (salvo en pacientes con hepatopatía). Hoy en día la PCT está considerada como el marcador más específico y precoz, aunque existen otros marcadores en fase de estudio muy prometedores como la IL-8 o el factor soluble TREM-1 (*triggering receptor expressed on myeloid cells*).

Hemocultivo^{23,34}. La recomendación es extraer 2-3 sets (1 set = 1 botella aeróbica + 1 botella anaeróbica) por episodio bacteriémico antes del tratamiento antibiótico. Se recomienda su realización con temperatura $> 38^{\circ}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$, pero también en cualquier otra situación a criterio del facultativo. Se deben extraer de sitios distintos, en condiciones de asepsia (limpiando la piel y los tapones de las botellas con alcohol de 70° , aplicando alcohol yodado sobre la piel 1-2 min y si es posible sin volver a palpar la zona de punción) y evitando obtenerlos de la vía periférica. La cantidad recomendada de sangre es de 10 ml por botella. El tiempo recomendado entre las extracciones de los sets varía de 15 min a 2 horas, aunque en situaciones de sepsis se puede reducir a 5-10 min.

Muestras microbiológicas en función del foco^{22,23,34,35}

Foco respiratorio. Sangre (hemocultivo, serología frente a bacterias atípicas y virus), esputo (cultivo, considerar la tinción de gram), líquido pleural (tinción de Gram y cultivo), se recomiendan las determinaciones antigénicas en orina de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*.

Foco abdominal. Sangre (hemocultivo), considerar la prueba de imagen para descartar colecciones abdominales y para valorar la viabilidad técnica de drenajes percutáneos. Material purulento obtenido por punción o en el lecho quirúrgico (tinción de Gram y cultivo).

Foco urológico. Sangre (hemocultivo), orina espontánea u obtenida mediante sondaje o talla suprapúbica (urocultivo), material purulento obtenido mediante manipulación urológica interna o externa (tinción de Gram y cultivo).

Foco piel y partes blandas. Sangre (hemocultivo), muestras de tejido (Gram y cultivo). Se enviará al laboratorio de microbiología preferentemente la aspiración de secreciones frescas de la úlcera, herida o biopsia del fondo de la misma. El rendimiento de la torunda estéril o la punción-aspiración de 1 cc de suero fisiológico estéril son muy bajos.

Foco dispositivos intravasculares. Sangre (hemocultivo). Se recomienda hemocultivo extraído simultáneamente del extremo del catéter y de otra localización. Diferencias superiores a 2 horas entre el tiempo de crecimiento del hemocultivo obtenido del catéter sugieren infección relacionada con el mismo. Se enviarán además a microbiología los 5 últimos cm del catéter extraído (cultivo).

Foco sistema nervioso central. Sangre (hemocultivo), líquido cefalorraquídeo (LCR) (tinción de Gram, determinación antigénica y cultivo), material obtenido mediante punción percutánea o cirugía estereotáxica de un absceso cerebral en caso de drenaje del mismo (tinción de Gram, Ziehl y cultivo). Podría ser útil la determinación serológica frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en paciente con absceso cerebral de causa desconocida.

constituyen el foco más frecuente de sepsis en los pacientes mayores de 65 años (las muestras y técnicas recomendadas para el diagnóstico de los focos sépticos más frecuentes se exponen en el Anexo 1).

Tratamiento empírico

La antibioterapia debe instaurarse de manera precoz (si es posible en la primera hora^{16,25} desde el conocimiento del cuadro) y efectiva (tratamientos inadecuados o diferidos se correlacionan con una mayor morbimortalidad). El conocimiento del foco y del perfil de resistencias de la flora local facilita la elección del antimicrobiano efectivo.

Como norma general y salvo clara identificación del foco séptico (las recomendaciones terapéuticas según el foco séptico se exponen en el Anexo 2), la recomendación es emplear antimicrobianos de amplio espectro, desescalando en función del resultado de los cultivos^{17,24-26}. Las cefalosporinas de 3ª generación (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) y 4ª generación (cefepima), los carbapenémicos (imipenem, meropenem) y las penicilinas con penicilinasas (piperacilina-tazobactam) son los antibióticos más empleados. En ocasiones se pueden establecer combinaciones de antimicrobianos con objeto de ampliar el espectro (en infecciones polimicrobianas), de conseguir sinergismo (en infecciones en inmunodeprimidos) o de disminuir la selección de cepas resistentes (en infecciones por patógenos multirresistentes). En este sentido habría que considerar que la terapia antimicrobiana debe incluir antimicrobianos que cubran esta posibilidad en pacientes con los siguientes factores de riesgo: haber recibido 4 o más ciclos de antimicrobianos en el último año, colonización previa por pa-

tógeno multirresistente (esputo, úlcera, etc), flujo espiratorio máximo (VEMS) < 30% en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hospitalización reciente por un periodo \geq a 5 días, alta prevalencia local de microorganismos resistentes, tratamiento o enfermedad inmunosupresora, procedencia de residencia asistida, tratamiento antibiótico IV, manipulaciones urológicas y/o cura de úlceras domiciliaria y diálisis en los últimos 30 días^{27,28}, pudiendo estar justificado el uso empírico de glucopépticos (vancomicina, teicoplanina), estreptograminas (quinupristina/dalfopristina) u oxazolidinonas (linezolid)^{17,24-26}.

Control del foco

En todo paciente con sepsis grave se debe evaluar la presencia de un foco de infección susceptible de ser erradicado mediante maniobras de control del foco.

Una vez localizado el foco se iniciarán las maniobras destinadas al control del mismo para conseguir la erradicación microbiológica, y de esta manera, el control clínico²⁹. Estas maniobras incluyen el drenaje de los abscesos y colecciones (toracocentesis en empiemas, descompresión y drenaje de las obstrucciones urológicas, drenaje percutáneo con control de eco-tomografía axial computarizada (TAC) de colecciones intraabdominales, etc.), el desbridamiento quirúrgico de los tejidos desvitalizados (fasciotomías en fascitis necrotizante, cirugía de abscesos tuboováricos, nefrectomía en pielonefritis enfisematosas, limpieza quirúrgica de úlceras por presión, etc.) y la retirada de dispositivos infectados (catéteres, prótesis, etc.). Las recomendaciones sobre las técnicas de control del foco infeccioso se exponen en el Anexo 3.

ANEXO 2. Tratamiento empírico sobre foco conocido en la sepsis severa y el shock séptico

Foco Respiratorio. Cefalosporina de 3ª o 4ª generación + quinolona respiratoria^{36,37}

Foco Abdominal. Carbapenem (imipenem, meropenem) o piperacilina-tazobactam, o cefalosporina de 3ª-4ª generación + metronidazol, o aztreonam + metronidazol, o quinolona + metronidazol³⁸.

Foco Urológico. Cefalosporina de 3ª-4ª generación, o quinolona, o penicilina antipseudomónica, o carbapenem \pm aminoglucósido³⁹.

*Foco piel y partes blandas*⁴⁰

Impétigo y celulitis: cefalosporina 1ª generación (cefazolina) o amoxicilina-clavulánico o clindamicina.

Infección herida quirúrgica: abdominal o genitourinaria (carbapenem, piperacilina-tazobactam o quinolona + clindamicina). No abdominal [cefalosporina 1ª generación (cefazolina), cloxacilina].

Infección documentada por SAMR: Glucopéptido, oxazolidinona (linezolid), cotrimoxazol.

Fascitis necrotizante: sin aislado o flora mixta (piperacilina-tazobactam o carbapenem + clindamicina \pm ciprofloxacino), *S. pyogenes* (penicilina + clindamicina, como alternativa oxazolidinona o glucopéptido).

Foco desconocida. Carbapenem (imipenem o meropenem) asociado a vancomicina o linezolid. Si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previamente considerar la adición de amikacina. En pacientes con alergia de tipo anafiláctico a la penicilina, el tratamiento puede realizarse con la asociación de tigeciclina, amikacina y/o una fluorquinolona.

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente.



ANEXO 3. Estrategias de control del foco infeccioso en la sepsis severa y el shock séptico²⁹

Medidas generales. Se debe intentar en todo paciente con sepsis grave la erradicación microbiológica del foco causal mediante maniobras de control del mismo: drenaje de abscesos, desbridamiento de tejidos necróticos infectados y retirada de dispositivos infectados. Con respecto al método de control del foco se planteará aquel que consiga evacuarlo totalmente con el mínimo de traumatismo para el paciente (el drenaje percutáneo guiado por eco/TAC puede ser electivo frente al drenaje quirúrgico, si es factible). Las medidas de control del foco, un vez identificado éste, deben iniciarse inmediatamente tras la resucitación inicial. Se retirarán aquellos dispositivos intravasculares que puedan ser la causa de la sepsis grave, antes de la colocación de otro acceso vascular, para evitar la colonización de éste.

Infecciones del tórax. *Derrame pleural complicado:* colocar un tubo de drenaje pleural cuando la toracocentesis muestre cualquiera de las siguientes características: pus, tinción de Gram positiva o cultivo positivo, pH < 7,20 o pH 0,15 U inferior al arterial o glucosa < 40 mg/dl. *Absceso pulmonar:* en pacientes inestables, hay que valorar la evacuación del absceso mediante la colocación de drenaje percutáneo dirigido por TC o ecografía. En caso de fracaso, se debería indicar una lobectomía quirúrgica de la zona afectada. *Mediastinitis:* una vez confirmado el diagnóstico se procederá a toracotomía para desbridamiento y drenajes.

Infecciones intraabdominales: la peritonitis por perforación de víscera hueca requiere un control quirúrgico definitivo para eliminar la fuga mantenida de contenido intestinal a la cavidad abdominal. La técnica quirúrgica empleada dependerá de la localización de la perforación y de su extensión. *Isquemia intestinal:* el infarto intestinal es una urgencia quirúrgica para practicar una resección intestinal, dado que la gangrena intestinal es invariably mortal. En pacientes con isquemia intestinal sin infarto se debe intentar restablecer el flujo mesentérico mediante embolectomía o bypass mesentérico. *Necrosis pancreática infectada:* es una indicación de desbridamiento quirúrgico. *Sepsis biliar:* en pacientes con colecistitis aguda gangrenosa o colecistitis alitiásica se debe realizar una colecistectomía o una colecistostomía percutánea. Las colangitis precisan la descompresión del árbol biliar mediante colangiopancreatografía endoscópica retrógrada y papilotomía, drenaje biliar transparietohepático o drenaje quirúrgico de la vía biliar.

Sepsis urinaria. En la pielonefritis obstructiva se debe proceder a una nefrostomía percutánea o a la colocación de un catéter ureteral mediante cistoscopia. Si la sepsis urinaria se ha complicado con un absceso renal o perirrenal se debe intentar drenar percutáneamente. En caso de pielonefritis gangrenosa o pionefrosis se debe practicar una nefrectomía.

Infecciones de partes blandas. En caso de infección necrotizante de partes blandas (fascitis necrotizante) se debe proceder rápidamente al desbridamiento de todo el tejido necrótico. Debemos sospechar fascitis necrotizante en todo paciente con deterioro general desproporcionado al aspecto de la placa de celulitis (PCR > 15, > 25.000 leucocitos/mm³, Cr > 2, Na < 135), con crepitación o signos de necrosis cutánea (ampollas, equimosis). La ecografía, la TAC y la resonancia magnética tienen una buena sensibilidad para detectar la afectación de tejidos profundos, aunque escasa especificidad. Todo paciente sometido a un desbridamiento por infección necrotizante de partes blandas debe ser reexplorado quirúrgicamente entre 6 y 24 horas después; se reexplorará antes si la situación clínica empeora^{40,41}.

SOPORTE HEMODINÁMICO Y OTRAS MEDIDAS (FIG. 2)

Objetivo

El objetivo de las medidas de soporte hemodinámico es mejorar el transporte de oxígeno para corregir y evitar la hipoxia celular. La sepsis grave y el shock séptico deben ser considerados situaciones de emergencia, por lo que este objetivo debe alcanzarse lo antes posible³⁰. La variable diagnóstica principal y de alarma es la hipotensión arterial, aunque su ausencia no descarta la presencia de sepsis grave ni la existencia de hipoperfusión (Tabla 4). Recientemente se ha demostrado la utilidad clínica de la saturación de oxígeno de la sangre venosa central (ScvO₂) como “variable guía” para la corrección

de la hipoxia tisular³⁰. Por lo tanto, los objetivos hemodinámicos de pacientes con sepsis grave y shock séptico son el reestablecimiento de la tensión arterial y la normalización de la SVO₂ mediante la administración de volumen, aminas vasoactivas y dobutamina.

Tratamiento de la inestabilidad hemodinámica

Conviene en primer lugar descartar razonablemente situaciones de pérdidas líquidas o hemorragias que causan hipotensión por mecanismos distintos a la infección grave. En presencia de hipotensión arterial se administran 500-1000 ml (20 ml/kg) de cristaloides o 300-500 ml de coloides en 15 minutos. Se puede repetir la carga de volumen en función de la respuesta y la estimación de la volemia, así como de la reserva cardíaca y del riesgo de desarrollo de síndrome de distrés

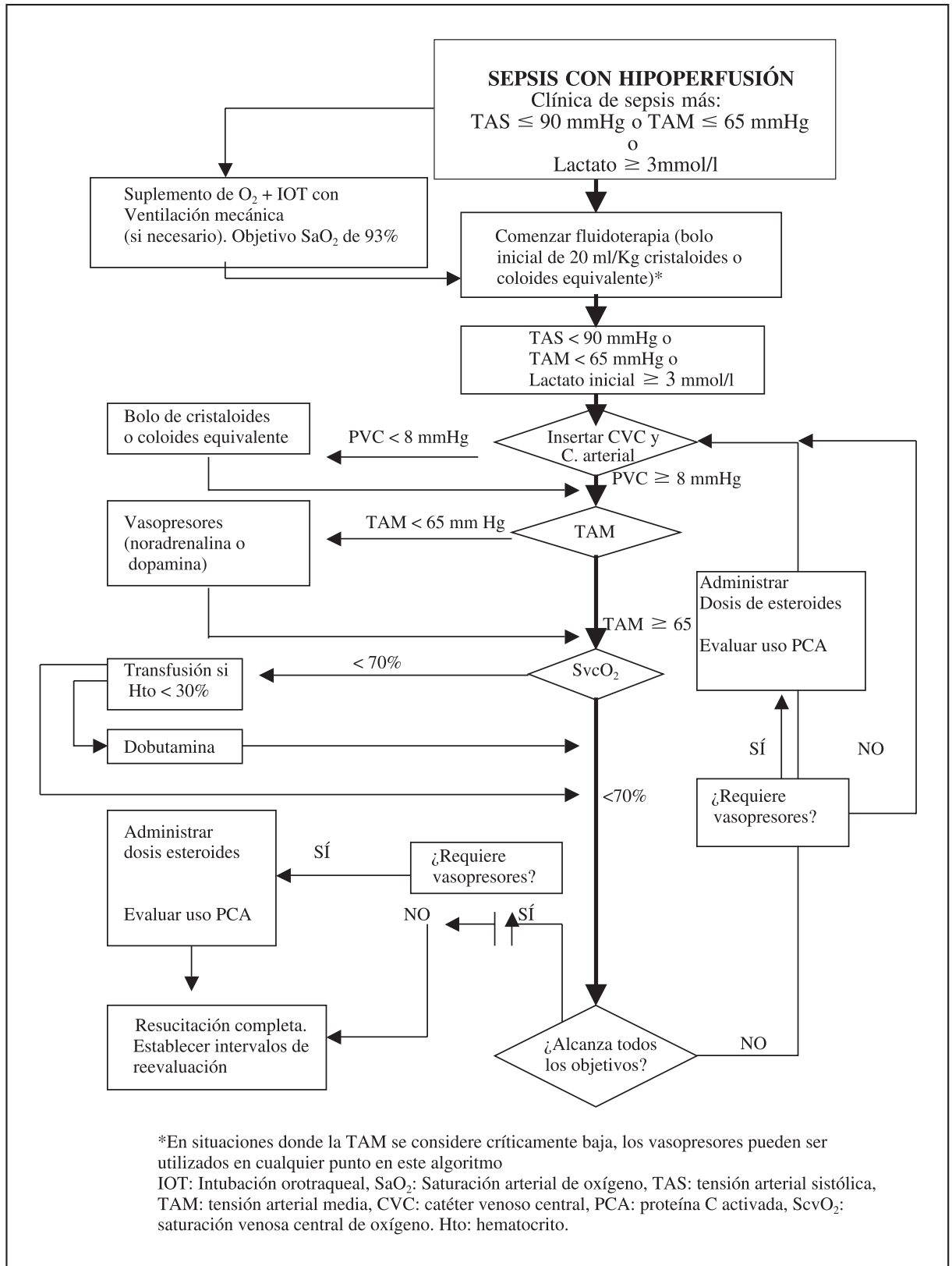


Figura 2. Algoritmo/secuencia de actuaciones para el manejo hemodinámico en la sepsis grave y el shock séptico.



TABLA 4. ¿Está presente cualquiera de los criterios de disfunción orgánica no atribuible a causa crónica?

TAS < 90 o TAM < 65 mmHg o disminución > 40 mmHg del basal
Infiltrados pulmonares bilaterales con incremento de requerimiento de O ₂ inspirado para mantener SaO ₂ > 90%
Infiltrados pulmonares bilaterales con PaO ₂ /FiO ₂ < 300
Creatinina > 2 mg/dl (176,8 mmol/l) o diuresis < 0,5 ml/kg/hora por > 2 horas
Bilirrubina > 2 mg/dl (34,2 mmol/l)
Recuento de plaquetas < 100.000 /mm ³
Coagulopatía INR > 1,5 TTPa > 60 seg
Lactato > 3 mmol/l (27 mg/dl)

TAS: tensión arterial sistólica; TAM: tensión arterial media; INR: *International normalized ratio*; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

respiratorio agudo. No existen datos para recomendar utilizar preferentemente cristaloides o coloides. No se recomienda la utilización de soluciones de albúmina humana.

Es recomendable establecer un acceso venoso central en el momento de confirmarse la presencia de sepsis grave o *shock* séptico. La colocación de un catéter arterial para la monitorización de la presión y gasometría arteriales es de gran utilidad, pero esta medida depende de la disponibilidad de equipamiento y personal.

Determinaciones iniciales

Determinación de iones, urea, creatinina, glucosa, bilirrubina, lactato y gasometría arteriales y SvcO₂. Recuento de leucocitos y plaquetas, hemoglobina y hematocrito. Muestras para diagnóstico microbiológico: hemocultivos y otros cultivos pertinentes (LCR, muestras respiratorias, exudados, etc.).

Estabilización hemodinámica

El objetivo hemodinámico inicial es una tensión arterial sistólica (TAS) \geq 90 mmHg o una tensión arterial media (TAM) \geq 65 mmHg^{17,30-32}. Si tras la administración de 2 a 3 litros de cristaloides o 1 a 1,5 litros de coloides la presión venosa central >8 mmHg y persiste la TAM < 65 mmHg, deben asociarse vasopresores. Se recomienda preferentemente el uso de noradrenalina a una dosis inicial de alrededor de 0,04 μ g/kg/min (8 mg de noradrenalina en 250 ml a 5 ml/h) con incrementos de 5 ml/h cada 5 a 10 minutos en función de la respuesta hemodinámica. Se desaconseja la administración de adrenalina en infusión continua. En caso de hipotensión grave (TAS < 70 mmHg o TAM < 50 mmHg) puede iniciarse la

perfusión de noradrenalina en fases precoces de la expansión de volumen, cuando la PVC es aún < 8 mmHg. Una vez conseguida una TAS > 90 o TAM > 65 mmHg, se podrá considerar incrementar la dosis de infusión de la noradrenalina si la persistencia del lactato sérico elevado o la oliguria sugieren una mala perfusión tisular.

Se ha indicado, que las determinaciones “estáticas” de la volemia, como la PVC, la presión capilar pulmonar u otros indicadores de precarga ventricular, son peores predictores de la respuesta hemodinámica a la expansión de volumen que parámetros “dinámicos”³³.

Una vez conseguida una PVC > 8 mmHg y TAM \geq 65 mmHg, si la SvcO₂ < 70%, o el lactato sérico > 3 mmol/l o persisten otros signos de hipoperfusión tisular, podrá considerarse iniciar la perfusión de dobutamina asociada a las aminas vasopresoras^{17,32}.

La transfusión de concentrados de hematíes se recomienda únicamente con Hb < 7 g/dl, excepto en pacientes con enfermedad coronaria, en presencia de hemorragia activa o ante determinaciones de lactato sérico persistentemente > 3 mmol/l (Tablas 5 y 6) (Fig. 3).

Otras medidas

Oxigenación. Se recomienda proporcionar aporte suplementario de oxígeno para mantener saturaciones por pulsioximetría superiores al 92%. La decisión de proceder a la intubación endotraqueal y conexión a ventilación mecánica en pacientes con sepsis grave o *shock* séptico no debe demorarse en caso de que exista taquipnea > 30/minuto, empleo de la musculatura respiratoria accesoria, desaturación < 90% o encefalopatía o descenso del nivel de consciencia.

Bicarbonato. De dudosa indicación, puede considerarse en pacientes con pH en sangre arterial \leq 7,15.

Glucocorticoides. En pacientes con tratamiento esteroideo sistémico crónico es obligatorio administrar hidrocortisona iv. Puede considerarse la administración de glucocorticoides en pacientes con hipotensión refractaria a la expansión de volumen e infusión de aminas a dosis altas. La hidrocortisona (50 mg iv en bolo cada 6 horas o 100 mg iv cada 8 horas) desplaza la curva de dosis-respuesta de la noradrenalina, aumentando la TA, aunque no puede considerarse probado que su administración reduzca la mortalidad de pacientes en *shock* séptico.

Primeras 24 horas. Se han recomendado otras medidas en este periodo de tiempo, entre las que se incluyen: corticoides a dosis bajas, proteína C activada en ausencia de contraindicaciones y bajo protocolo y mantener la glucemia < 150 mg/dl, que deben ser consideradas en función de la situación clínica del paciente.

TABLA 5. Medidas para la resucitación en las primeras 6 horas de la sepsis en los Servicios de Urgencias Hospitalarios - Unidades de Cuidados Intensivos

1. Medición del lactato sérico* (en minutos)³⁰.
 2. Obtención de hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico¹⁷ (en las 2 primeras horas)**.
 3. Inicio precoz del tratamiento antibiótico***:
 - 3.1. En las 2 primeras horas si el paciente es atendido en Urgencias.
 - 3.2. En la primera hora si es atendido en UCI y no procede de Urgencias.
 4. En presencia de hipotensión o lactato > 3 mmol/L (27 mg/dl):
 - 4.1. Iniciar la resucitación con un mínimo de 20-30 ml/kg de cristaloides (o dosis equivalente de coloides)³².
 - 4.2. Emplear vasopresores para tratar la hipotensión durante y después de la resucitación con líquidos (dopamina o noradrenalina).
 5. En presencia de *shock* séptico o lactato > 3 mmol/l:
 - 5.1. Medir la presión venosa central (PVC) y mantener la PVC \geq 8 mm Hg.
 - 5.2. Medir la saturación venosa central (SvcO₂) de oxígeno, y mantener la SvcO₂ \geq 70% mediante transfusión si el Hb < 7 g/dl y/o dobutamina si el Hto \geq 30%. Alternativamente, se puede medir la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO₂), y mantenerla por encima del 65%.
- Valorar la realización de monitorización de PVC y SvcO₂ según la situación clínica del enfermo, p.ej: en ausencia de *shock* o lactato < 3 mmol/l no sería necesario. *Si no se dispone de lactato, hasta que se resuelva, se puede emplear el déficit de bases como medida equivalente. **Obtener 2-3 hemocultivos de punciones separadas sin intervalo entre extracciones para reducir el retraso del inicio de antibioterapia. ***Canalizar dos vías periféricas de grueso calibre asegurando 500-1.000 ml de cristaloides en los primeros 30 minutos, de 1.500-2.000 ml en la primera hora y 500-1.000 ml/ hora después.

TABLA 6. Objetivos de las medidas de resucitación en las primeras 6 horas

- TAM (tensión arterial media) \geq 65-70 mm Hg.
 - PVC (presión venosa central) entre 8-12 mm Hg (o en 12-15 mm Hg si el paciente está con ventilación mecánica (VM) o tiene hiperpresión abdominal).
 - Diuresis \geq 0,5 ml/kg/hora.
 - SvO₂ (saturación venosa mixta) o SvcO₂ (saturación central) \geq 70%.
- En presencia de *shock* séptico o lactato > 3 mmol/l, mantener la PVC en 8-12 mm Hg. Una vez conseguida la PVC \geq 8 mmHg, mantener la SvcO₂ \geq 70% (o SvO₂ \geq 65%) mediante transfusión si la Hb \leq 7 g/dl y/o dobutamina si la Hb > 7 g/dl, hasta un máximo de 20 μ g/kg/min.

CONSIDERACIONES FINALES PARA EL MANEJO DE LA SEPSIS GRAVE EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS

La sepsis continúa siendo una de las causas fundamentales de muerte, las secuelas de morbilidad ocasionan una importante carga asistencial, sin que ambas hayan sido sustancialmente reducidas a pesar de los avances en la terapéutica antibiótica.

La mortalidad y morbilidad de la sepsis puede ser reducida con "paquetes de acciones" realizadas en las fases precoces del proceso. La sepsis ha pasado a constituir un proceso tiempo-dependiente (al igual que el IAM o el ictus agudo) y por tanto su identificación y manejo en Urgencias adquiere una importancia trascendental.

En este sentido, se recomienda:

1°.- La identificación precoz de la sepsis es el paso fundamental para iniciar las medidas terapéuticas, el mantener un alto índice de sospecha en los pacientes infecciosos junto con el uso de instrumentos para clasificar la gravedad de la sepsis son los dos pilares para identificación y manejo estructurado precoz. Los paquetes de medidas para las primeras seis horas en el hospital van dirigidos a dos objetivos básicos: control del agente infeccioso y al mantenimiento de la perfusión tisular.

2°.- El uso de tratamiento antibiótico en las dos primeras horas en los pacientes con sepsis debe de ser un objetivo terapéutico absolutamente prioritario.

3°.- Los pacientes sépticos con hipotensión o signos de hipoperfusión tisular (lactato elevado, SvcO₂ < 70%, diuresis reducida) deben de recibir sobrecargas de volumen y comprobar su eficacia mediante monitorización de la respuesta. Los pacientes con falta de respuesta al volumen deben de ser tratados con agentes vasoactivos.

4°.- Los pacientes con sepsis grave/*shock* séptico deben de estar ubicados en áreas donde sea factible su correcto planteamiento diagnóstico y monitorización compleja (UCI); no obstante, esta ubicación final no puede ser un condicionante para no iniciar los paquetes de medidas, ya sea en las Áreas de Urgencias, o en las plantas de hospitalización convencional. El manejo coordinado de estos pacientes con los profesionales de las áreas referidas, en colaboración con los intensivistas, aporta mejora al resultado final, mediante una aproximación multi-profesional al complejo proceso del paciente séptico.

5°.- Es fundamental pues que, desde que se inicie la

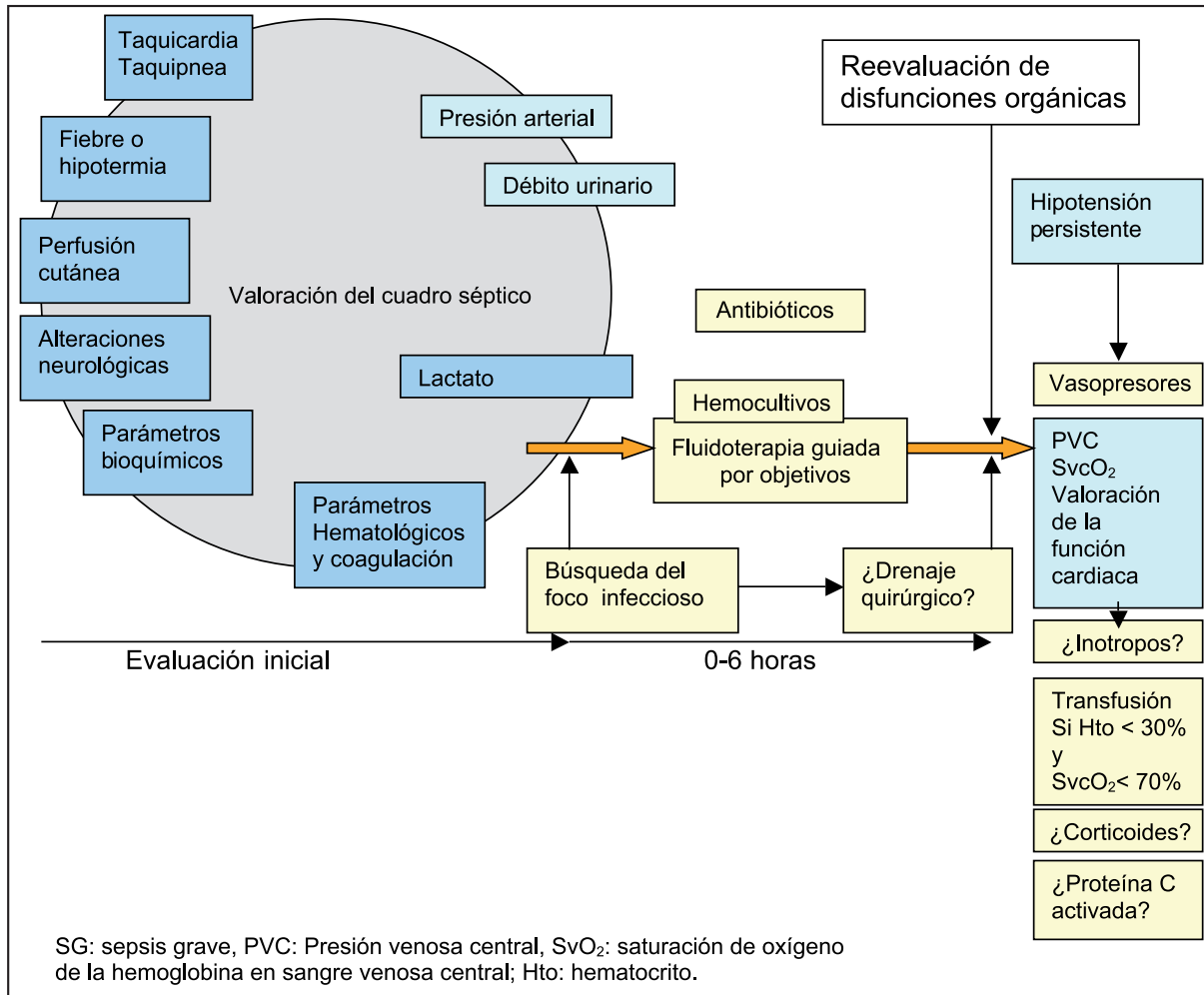


Figura 3. Diagnóstico y tratamiento inicial de la sepsis grave¹⁹.

atención al paciente séptico a su llegada al SUH, se aplique la máxima prioridad a estos enfermos y una atención consensuada y continuada entre los servicios de Urgencias y UCI, actuando con los mismos protocolos para minimizar el tiempo de actuación (“tiempo es vida”) y la correcta y conjunta toma de decisiones, lo que ayudará sin duda a conseguir los objetivos de la CSS. La carrera contra la sepsis se ganará en equipo con las medidas propuestas, y utilizando al

igual que en otros procesos, el código sepsis, de activación de manera rápida y precoz, de equipos multidisciplinares hospitalarios⁴².

Declaración de conflicto de intereses: Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Documento realizado con el soporte logístico de Lilly S.A.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de urgencias. *Emergencias* 2000;12:80-9.
- 2- Martínez Ortíz de Zárate M. Aspectos epidemiológicos de las infecciones en las Áreas de Urgencias. *Emergencias* 2001;13:S44-S50.
- 3- Oliván Ballabriga AS, Agudo Pascual O, Agorreta Ruiz J, Pinillos Echevarría MA, Etxebarria Lus M, Moros Morgoión MA, et al. La patología infecciosa en el Servicio de Urgencias de un hospital terciario. *Emergencias* 1998;10(Sup 1):22-5.
- 4- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
- 5- Levy MM, Fink M P, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference". *Intensive Care Med* 2003;29:530-8.
- 6- De Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo JA, González-Ramallo VJ, Pastor

- L, Muñoz J. Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the EDB. *Am J Emerg Med* 2006;24:553-9.
- 7- Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B, for the CUB-Réa Network. Current epidemiology of septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:165-72.
- 8- 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;348:1546-54.
- 9- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Gordo F, Honrubia T, Penuelas O, et al. Incidence and Outcome of Sepsis in an Health Area from Madrid, Spain. 100th International Conference ATS, Orlando 2004.
- 10- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
- 11- Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hours in intensive care units in England, Wales and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003;31:2332-8.
- 12- Íñigo J, Sendra JM, Dfáz R, Bouza C, Sarria-Santamera A. Epidemiología y costes de la sepsis grave en Madrid. Estudio de altas hospitalarias. *Med Intensiva* 2006;30:197-203.
- 13- Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:77-84.
- 14- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, Woolson RF, Wenzel R. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antiseptic agents. *Clin Infect Dis* 1998;27:185-90.
- 15- Garnacho Montero J, García Garmendía JL, Barrero Almodovar AE, Jiménez Jiménez FJ, Pérez Paredes C, Ortiz Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome in patients admitted to the ICU with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2742-51.
- 16- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
- 17- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536-55.
- 18- Marquis S, Roupie E. Prise en charge précoce du choc septique aux urgencies. *Réanimation* 2006;15:507-13.
- 19- Groupe transversal sepsis. Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. *Réanimation* 2007;17:S1-S21.
- 20- Puyol Rojo M, León Gil C. Sepsis, sepsis grave y shock séptico. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S, editores. *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Madrid: Panamericana; 2006. p. 1339-42.
- 21- Ferrer R, Edusepsis Investigators. Surviving sepsis campaign in Spain: differences between perception and objective implementation. *Intensive Care Med* 2006;32 (suppl):S22.
- 22- Andreu LM, Alonso-Tarrés C, Echevarría Mayo JM. "Diagnóstico de las enfermedades infecciosas" en Ausina V; Moreno S. "Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica"; Ed panamericana 2005; cp 4:53-70.
- 23- Millar JM, Colmes HT, Krisher K. "General principles of specimen collection and handling" in Murray P, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, et al. "Manual of Clinical Microbiology". 8th Ed. ASM press. 2003; chp 6:55-66.
- 24- Nguyen B, Rivers E, Abrahamian A, Moran J, Abraham E, Trzeciak J, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006;48:28-54.
- 25- 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;32(Suppl):S495-S512.
- 26- Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-713.
- 27- ATS Documents. "Guidelines for the managements of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and health care-associated pneumonia". *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
- 28- Alvarez F, Bouza E, Garcia-Rodriguez JA, Mensa J, Picazo JJ, Sobradillo V, et al. Second consensus statement on the use of antimicrobial drugs in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Rev Esp Quimioter* 2002;15:375-85.
- 29- Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(Suppl):S513-S526.
- 30- Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Gaiieski DF, Goyal M, Gunnerson KJ, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest* 2006;130:1579-95.
- 31- Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanese J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 2005;33:780-6.
- 32- 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;345:1368-77.
- 33- Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002;121:2000-8.
- 34- Len Abad O. Sepsis y shock séptico. *Medicine (Esp)* 2006;9:3211-8.
- 35- "Sepsis, Sepsis Grave y Shock séptico" en Mensa J, Gatell JM. *Infecciones en Urgencias*. 5ª Ed. Antares. 2005; cap 73:476-479.
- 36- Hedlund J, Stralin K, Ortvist A, Holmberg H. Swedish guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Scand J Infect Dis* 2005;37(11-12):791-805.
- 37- Weiss K, Tillotson GS. The controversy of combination vs monotherapy in the treatment of hospitalized community-acquired pneumonia. *Chest* 2005;128(2):940-6.
- 38- Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003;37:997-1005.
- 39- Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. EAU Guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol* 2001;40:576-88.
- 40- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005;41:1373-406.
- 41- Wong CH, Wang YS. The diagnosis of necrotizing fasciitis. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:101-6.
- 42- Rivers E. The outcome of patients presenting to the emergency department with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2006;10:154.