



## *Optimización en el tratamiento antimicrobiano de la sepsis y shock séptico*

### *Optimization in the antimicrobial treatment of sepsis and septic shock*

### *Otimização no tratamento antimicrobiano da sepse e choque séptico*

Diana Jasmina Cedeño-Chere<sup>I</sup>  
[diani\\_2909@hotmail.com](mailto:diani_2909@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0001-9643-9947>

Alba Narcisca Palacios-Quiroz<sup>II</sup>  
[albanpq@gmail.com](mailto:albanpq@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-1861-939X>

Karina Esteffania Navarrete-Ovalle<sup>III</sup>  
[karii2320@hotmail.com](mailto:karii2320@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-1937-7196>

Enver Ricardo Ramírez Morán<sup>IV</sup>  
[ramirez.ricardo30@gmail.com](mailto:ramirez.ricardo30@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0001-5053-7189>

**Correspondencia:** [diani\\_2909@hotmail.com](mailto:diani_2909@hotmail.com)

Ciencias de la Salud  
Artículo de Investigación

\* **Recibido:** 25 de mayo de 2022 \* **Aceptado:** 10 de junio de 2022 \* **Publicado:** 22 de Julio de 2022

- I. Médico, Investigador Independiente, Ecuador.
- II. Máster Universitario en Prevención de Riesgos Laborales, Médico, Investigador Independiente.
- III. Médico, Investigador Independiente, Ecuador.
- IV. Médico, Ingeniero comercial y Empresarial Especialización Comercio Exterior, Investigador Independiente, Ecuador.



## Resumen

La sepsis sigue estando como una causa significativa de morbilidad y mortalidad entre los pacientes. No obstante, han bajado las sepsis obtenidas en la comunidad en pacientes sanos vacunados, se han elevado las sepsis en pacientes con enfermedades de base, comorbilidades, inmunosupresión o con procedimientos invasivos, complicando el procedimiento antibiótico empírico inicial que debe individualizarse y adaptarse a cada paciente. Se habla de sepsis cuando existe una disfunción orgánica causada por una respuesta mal regulada a la infección. Shock séptico es un subnivel de la sepsis de mayor compromiso en el que existe una diferenciación hemodinámica con hipotensión arterial, demanda la aplicación de drogas vasoactivas, y/o presenta hipoperfusión tisular a pesar de un ajusto esparcimiento de volumen. La sepsis grave y el shock séptico con carencia orgánica múltiple relacionada a sepsis simbolizan la principal causa de las infecciones asociadas a mortalidad y siguen siendo el motivo más común de muerte en las unidades de cuidados intensivos (UCI) de los países desarrollados. Desde el progreso de los agentes antimicrobianos modernos, los patógenos bacterianos se han perfeccionado continuamente bajo la presión selectiva de esos agentes. También el evento de sepsis se ha acrecentado en forma progresiva. A pesar de los significativos adelantos tecnológicos y el mayor discernimiento de la fisiopatología de la sepsis, numerosos estudios clínicos no han podido comenzar el desarrollo de ningún fármaco nuevo con efectos fructuosos consistentes para esta población de pacientes.

**Palabras Claves:** sepsis; antimicrobiano; infección; tratamiento; hemodinámica.

## Summary

Sepsis continues to be a significant cause of morbidity and mortality among patients. However, sepsis obtained in the community in healthy vaccinated patients has decreased, sepsis has increased in patients with underlying diseases, comorbidities, immunosuppression or invasive procedures, complicating the initial empirical antibiotic procedure that must be individualized and adapted to each patient. Sepsis is when there is organic dysfunction caused by a poorly regulated response to infection. Septic shock is a sublevel of sepsis with greater compromise in which there is a hemodynamic differentiation with arterial hypotension, demands the application of vasoactive drugs, and/or presents tissue hypoperfusion despite an adjusted volume spread. Severe sepsis and septic shock with multiple organ failure related to sepsis represent the main cause of infections

associated with mortality and continue to be the most common cause of death in intensive care units (ICUs) in developed countries. Since the progress of modern antimicrobial agents, bacterial pathogens have been continually refined under the selective pressure of those agents. The event of sepsis has also increased progressively. Despite significant technological advances and increased insight into the pathophysiology of sepsis, numerous clinical trials have failed to begin the development of any new drug with consistent success in this patient population.

**Keywords:** sepsis; antimicrobial; infection; treatment; hemodynamics.

## Resumo

A sepse continua sendo uma causa significativa de morbidade e mortalidade entre os pacientes. No entanto, a sepse obtida na comunidade em pacientes saudáveis vacinados diminuiu, a sepse aumentou em pacientes com doenças de base, comorbidades, imunossupressão ou procedimentos invasivos, complicando o procedimento antibiótico empírico inicial que deve ser individualizado e adaptado a cada paciente. A sepse é quando há disfunção orgânica causada por uma resposta mal regulada à infecção. O choque séptico é um subnível da sepse com maior comprometimento no qual há diferenciação hemodinâmica com hipotensão arterial, demanda a aplicação de drogas vasoativas e/ou apresenta hipoperfusão tecidual apesar de uma distribuição de volume ajustada. A sepse grave e o choque séptico com falência múltipla de órgãos relacionados à sepse representam a principal causa de infecções associadas à mortalidade e continuam sendo a causa mais comum de morte em unidades de terapia intensiva (UTI) em países desenvolvidos. Desde o progresso dos agentes antimicrobianos modernos, os patógenos bacterianos têm sido continuamente refinados sob a pressão seletiva desses agentes. O evento de sepse também aumentou progressivamente. Apesar dos avanços tecnológicos significativos e do aumento do conhecimento sobre a fisiopatologia da sepse, vários ensaios clínicos não conseguiram iniciar o desenvolvimento de qualquer novo medicamento com sucesso consistente nessa população de pacientes.

**Palavras-chave:** sepse; antimicrobiano; infecção; tratamento; hemodinâmica.

## Introducción

La sepsis es un padecimiento con una prevalencia y mortalidad elevadas y se puede pensar también como una enfermedad procedente, con un aumento anual de casos. Este acrecentamiento de acontecimiento se debe, principalmente, al aumento de los pacientes de edad avanzada e

inmunodeprimidos, al mayor número de cirugías invasivas que se realizan y, en menor grado, al aumento de la resistencia a antibióticos por parte de los microorganismos. Presenta mayor mortalidad que el infarto agudo de miocardio y algunas neoplasias malignas como el cáncer de mama, páncreas, próstata, colon y recto. Desde hace un par de años se disponen de criterios exactos para establecer los diferentes estados de sepsis y así proporcionar el diagnóstico y tratamiento correctos. Dando como último paso el de formalizar las actuaciones diagnósticas y tratamientos para hacer frente a una enfermedad en auge, tratando de disminuir su incidencia y mortalidad (Alonso, 2010).

En el estudio inmunológico la sepsis sugiere que este trastorno aparece cuando se activan las vías inflamatorias sistémicas estimuladas por la infección. La infección inicia una respuesta inmunológica que se propaga independientemente de la infección desencadenante subyacente. Este concepto de sepsis queda definido por la existencia simultánea de infección y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), un síndrome que solo está relacionado indirectamente con la infección subyacente (Evans, 2018).

El aumento de la sepsis ocurre como resultado de la señalización celular inflamatoria y una respuesta antiinflamatoria, a pesar de la rápida eliminación del patógeno por la acción bactericida de los antimicrobianos administrados. En este aspecto, la sepsis, la sepsis grave y el shock séptico son trastornos relacionados de creciente gravedad que defieren de una fisiopatología subyacente que implica una disfunción celular impulsada directamente por mediadores endógenos y lesiones (Alonso, 2010).

La sepsis es una disfunción orgánica contenidamente mortal originada por una desregulación de la respuesta del huésped a la infección. La sepsis y el shock séptico son problemas de salud importantes que afectan a millones de personas cada año, matando a uno de cada cuatro. Igual que con el politraumatismo, el infarto agudo de miocardio o el accidente cerebrovascular, la identificación y el manejo tempranos en las primeras horas posteriores a la aparición de la sepsis, mejoran los resultados. Se hace notar que estas recomendaciones no pueden reemplazar la capacidad de toma de decisiones del clínico cuando se presentan como un conjunto único de variables clínicas en cada paciente. Estas pautas son apropiadas para el paciente séptico hospitalizado (Evans, 2018).

El shock séptico es un efecto de la lesión celular incitada por los mediadores inflamatorios que por una entidad clínica con una patogénesis y fisiopatología diferentes y distintivas. Si el diagnóstico

de sepsis es erróneo o truncado, puede exponer la frustración de los tratamientos con inmunomoduladores en los estudios clínicos. Una insuficiencia clave de este tipo inmunológico de la sepsis es que la generalidad de los patógenos no puede ser excluida rápidamente, a pesar de la aplicación de un tratamiento antimicrobiano bactericida. Los patógenos probablemente perduren en el tiempo manteniendo una enfermedad inflamatoria potencial. Si se inicia un tratamiento inmunomodulador, puede incluso frenar la eliminación de la carga de patógenos a pesar del uso de antimicrobianos bactericidas (Alonso, 2010).

### **Optimización de la eliminación de los patógenos**

El corolario principal de este modelo compuesto/integrador del shock séptico es que el factor determinante de los resultados es la eliminación acelerada del patógeno. En el contexto clínico, cada factor tiene un impacto potencial en la velocidad de la eliminación de los patógenos.

### **Sepsis**

Infección sospechada o documentada clínica y/o microbiológicamente con uno o más de los criterios de SIRS o cualquiera de los siguientes:

#### **Variables generales:**

- Alteración del estado mental.
- Edema significativo o balance hídrico positivo ( $> 20$  ml/kg en 24 horas).
- Hiperglucemia (glucosa en sangre  $> 120$  mg/dl) en ausencia de diabetes.

#### **Variables inflamatorias:**

- Leucocitos  $> 12.000$  ó  $< 4.000$ .
- Número de leucocitos normal con  $> 10\%$  de formas inmaduras.
- Proteína C reactiva  $> 2$  veces el valor normal.
- Procalcitonina  $> 2$  veces el valor normal.

#### **Otros:**

- Saturación de sangre venosa mixta  $SVO_2 > 70\%$ .
- Índice cardíaco  $> 3,5$  l/min.

### **Sepsis severa**

Sepsis asociada a disfunción de órganos, hipotensión o hipoperfusión:

#### **Variables de disfunción de órganos:**

- Hipoxemia arterial ( $PaO_2 / FiO_2 < 300$ ).
- Oliguria aguda: diuresis  $< 0,5$  ml/kg/h durante al menos dos horas.

- Creatinina > 2 mg/dl.
- Alteraciones de la coagulación (INR > 1,5/ TTPA > 60 segundos).
- Trombocitopenia (plaquetas < 100.000).
- Hiperbilirrubinemia (BiT > 2 mg/dl).

**Variables de perfusión tisular:**

- Hiperlactacidemia > 2 mmol/l APACHE-II

**Identificación de la sepsis, clínica y pruebas complementarias:**

El diagnóstico precoz de la sepsis es el primer paso para realizar un tratamiento que permita disminuir su morbimortalidad. Se han descrito diversas herramientas o paquetes sistematizados de screening o diagnóstico precoz de la sepsis, que pueden ayudar a detectarla más rápidamente y con menor variabilidad, aunque ninguna ha demostrado su superioridad, pueden ser una herramienta útil en la alarma y la detección precoz, confirmada luego por el juicio clínico. Diversos sistemas de alarma basados en los registros de la historia clínica informatizada también pueden ayudar a este diagnóstico precoz. Las manifestaciones clínicas son evolutivas y pueden variar en función del tiempo, del microorganismo causal y de las características del propio paciente. Podemos resumir que todas ellas son consecuencia de alguno de los siguientes hechos: el foco infeccioso, el agente causal, la inflamación sistémica, la disfunción cardiovascular, y la disponibilidad de oxígeno disminuida o el metabolismo tisular alterado.

**Hemograma**

La leucocitosis, la neutrofilia y el aumento de neutrófilos inmaduros (bandas) se asocian típicamente con la presencia de infección bacteriana, aunque aisladamente su sensibilidad y especificidad como marcadores de sepsis es baja. En los neonatos y lactantes también es frecuente la presencia de leucopenia. La presencia de leucopenia y la neutropenia pueden ser signos de mal pronóstico en el paciente séptico. La serie roja inicialmente suele ser normal, aunque evolutivamente suele presentarse una anemia. Las plaquetas pueden ser estar aumentadas, ser normales o estar disminuidas por consumo y secuestro vascular. La trombopenia es más frecuente en la sepsis grave.

**Procalcitonina**

Es el biomarcador más utilizado actualmente y que tiene algunas características que lo hacen superior a la PCR. Tiene mayor sensibilidad y especificidad que ésta en el diagnóstico de infección bacteriana y además sus niveles pueden ayudar a distinguir con un buen valor predictivo la sepsis

(PCT > 0,5-2-5 ng/ml) de la infección bacteriana localizada o de otras causas no infecciosas de respuesta inflamatoria sistémica. Se correlaciona con la gravedad y el pronóstico de la sepsis y permite monitorizar la respuesta al tratamiento. Otra ventaja importante es que se eleva de forma más precoz (2-6 horas) que la PCR, por lo que es de mayor utilidad en el diagnóstico precoz inicial. Posteriormente es útil como guía para la suspensión del tratamiento antibiótico (se sugiere en paciente asintomático sin fiebre, con PCT < 0,25-0,5 ng/ml y PCT < 80% del pico máximo). Sin embargo, sus valores no se han incorporado al algoritmo diagnóstico o de tratamiento.

### **Equilibrio ácido - base**

El patrón habitual del equilibrio ácido-base en el niño séptico es la acidosis metabólica con disminución del bicarbonato, aumento del EB y disminución compensadora del pCO<sub>2</sub>. Si se produce afectación del estado de conciencia se puede deteriorar la hiperventilación compensadora y precipitar una acidosis severa.

**Lactato** La elevación del lactato forma parte de los signos de hipoperfusión tisular y puede aumentar (> 2 mmol/L.) en la sepsis grave, aunque no siempre está elevado en niños con hipoperfusión tisular por sepsis. Por otra parte, no siempre la causa de su aumento es la hipoxia tisular, hay otros factores implicados. Su nivel (>2-4 mmol/L.) se correlaciona con la gravedad, la evolución de la sepsis, y sirve para valorar la respuesta al tratamiento. El mantener niveles de lactato elevados se asocia con una alta mortalidad, mientras que su descenso en las primeras horas de tratamiento es un signo de buen pronóstico. La muestra de lactato arterial o venoso, debe tomarse y analizarse en las condiciones adecuadas para evitar errores preanalíticos.

### **Coagulación**

La sepsis puede afectar también a la coagulación. Los hallazgos pueden ir desde mínimas alteraciones a la presencia de una Coagulación Intravascular Diseminada (CID). La CID que cursa con formación de fibrina, consumo de plaquetas y factores de coagulación y fibrinólisis aumentada y que se asocia a un peor pronóstico.

### **Troponina**

En varias series de pacientes con sepsis grave o shock séptico se han mostrado niveles elevados de troponinas. Sus niveles se correlacionan con la existencia de disfunción cardíaca y con el pronóstico aunque no hay suficientes estudios en pediatría que permitan estratificar el riesgo en función de los niveles del marcador.

### **Péptido natriurético cerebral (BNP)**

Se ha observado unos niveles de BNP en pacientes adultos y pediátricos con sepsis, significativamente mayores que en los controles, y además pueden ayudar a distinguir los pacientes con sepsis de los pacientes con alteración hemodinámica de origen cardiaco.

### **Pruebas De Imagen:**

#### **Radiografía simple**

Útil para el diagnóstico de los focos infecciosos pulmonares, como neumonías y derrames pleurales. Permite también valorar el tamaño de la silueta cardiaca o la existencia de edema pulmonar.

#### **Ecografía**

Nos permite monitorizar a pie de cama la disfunción cardiaca asociada al shock séptico, y valorar la respuesta a volumen observando la variación del flujo aórtico máximo en ventilación mecánica, el diámetro y la colapsabilidad de la cava en respiración espontánea o la valoración del agua extravascular pulmonar. Además puede ser diagnóstica en múltiples focos como neumonías, derrames pleurales, empiemas, abscesos, artritis y otras colecciones y nos permite detectar la evolución del foco pulmonar que es el más frecuente.

#### **TAC**

Permite la detección de colecciones a diferentes niveles (intracraneal, senos paranasales, cervicales, pulmonar, abdominal, retroperitoneal, pélvico, o genitourinario). Generalmente es de segunda elección cuando la clínica, y la ecografía no son concluyentes, ya que implica una mayor irradiación y obliga al traslado del paciente, lo que siempre supone un riesgo en un paciente inestable. Estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) Está indicada en pacientes con signos meníngeos positivos o con manifestaciones neurológicas prominentes respecto a la afectación hemodinámica o con signos de focalidad neurológica, y en el lactante séptico, aunque no haya signos clínicos de sospecha de meningitis. Está contraindicada si hay una situación de inestabilidad, si existen signos de hipertensión intracraneal u una coagulopatía grave con una la cifra de plaquetas menor de 50.000/mm<sup>3</sup> un tiempo de protrombina inferior al 50 % del control.

### **Shock séptico**

Hipotensión (definida como TAs < 90 mmHg / TAm < 60 mmHg / caída de la TAs > 40 mmHg) debida a la sepsis que persiste a pesar de la administración de líquidos, acompañada de alteraciones de la perfusión (acidosis metabólica o hiperlactacidemia) o disfunción de órganos. El shock séptico

se produce cuando el agente infeccioso, sus toxinas y/o la liberación en la circulación de los mediadores de la inflamación producen una descompensación cardiovascular caracterizada por un shock distributivo con hipotensión, disminución de las resistencias vasculares sistémicas y gasto cardiaco elevado con la consiguiente alteración del metabolismo y muerte celular a nivel de diversos órganos que lleva a la muerte o al síndrome de disfunción multiorgánico. Se puede considerar que este grupo de síndromes definidos con los anteriores criterios son un continuum de diversos estadios de una misma enfermedad. La sepsis severa y el shock séptico son el resultado de la evolución de una infección y un síndrome de respuesta inflamatoria sistémico en un organismo que no es capaz de neutralizar el proceso inflamatorio e infeccioso. Pero debemos considerar que estas definiciones son producto de una falta de concreción en la clínica y decididas por consenso, con las limitaciones que esto conlleva.

### **Determinantes antimicrobianos de la eliminación del patógeno en el shock séptico**

#### 1. Tratamiento antimicrobiano precoz

##### a. Iniciar la terapia microbiana apropiada

b. Asegúrese de iniciar el tratamiento con un máximo de rapidez (evitar los retrasos)

##### c. Utilizar una dosis de ataque cuando sea posible

#### 2. Potencia antimicrobiana

##### a. Asegurar el poder bactericida del antimicrobiano

##### b. Optimizar los índices farmacocinéticos

i. Agentes dependientes del tiempo.

ii. Agentes dependientes de la concentración

##### c. Utilizar el tratamiento combinado con antimicrobianos con diferentes mecanismos de acción

#### 3. Tratamientos complementarios

a. Control de la fuente Esta revisión se ocupa de los principios para optimizar los antimicrobianos, basados en la rápida reducción de la carga bacteriana, en particular la terapia combinada como la relacionada con el shock séptico.

Tratamiento antimicrobiano precoz

Los 3 pilares del tratamiento antibiótico efectivo son:

♣ El tratamiento antimicrobiano empírico inicial apropiado.

♣ La administración precoz sin demora.

♣ Alcanzar los niveles terapéuticos tan pronto como sea posible idealmente luego de la primera dosis). La aplicación de estos 3 principios reducirá la carga microbiana disminuyendo el riesgo de shock irreversible y muerte. Este enfoque está basado en el famoso dictado de Paul Ehrlich: “Frapper fort et frapper vite” golpear fuerte y golpear rápido establecido en el 17th International Congress of Medicine in 1913.

### **Tratamiento antimicrobiano empírico apropiado**

Aunque los datos de la sepsis sin shock son inconsistentes, los antibióticos empíricos deben cubrir todos los patógenos razonablemente probables, ya que la imposibilidad de iniciar la terapia con el antibiótico específico al cual el patógeno es sensible se asocia con un gran aumento de la mortalidad, especialmente en el shock séptico. A menudo, el tratamiento antimicrobiano iniciado es inadecuado (15-35%), aumentando así el riesgo de muerte. Los datos recientes muestran que el tratamiento antimicrobiano empírico inapropiado disminuye 5 veces la supervivencia de las personas con infecciones graves acompañadas de shock séptico. Para ampliar el espectro de cobertura de la terapia antimicrobiana empírica, en los primeros días se deben indicar antibióticos combinados, por lo menos en los pacientes con shock séptico. Sin embargo, si es posible, en las primeras 72 horas la terapia combinada empírica debe ser ajustada a un régimen más reducido, para reducir al mínimo la presión de selección en los organismos resistentes. No hay estudios que indiquen que el uso precoz de antibióticos de espectro reducido sea perjudicial, tanto si se ha llegado a identificar al organismo como si el paciente está respondiendo clínicamente bien. Al contrario, algunos estudios han comprobado que la atenuación del tratamiento antimicrobiano se asocia con mejores resultados.

### **Retraso del inicio de los antimicrobianos**

El retraso en el inicio de la terapia antimicrobiana apropiada tiene un papel importante en la determinación de la mortalidad por infecciones de alto riesgo, particularmente con una estrecha asociación con el shock séptico. Los retrasos se asocian solo de manera inconsistente con la mortalidad por bacteriemia/candidemia y sepsis sin shock. Un importante análisis retrospectivo de shock séptico mostró que el único predictor más potente de la supervivencia es el retraso en la administración inicial de un antimicrobiano efectivo. Cada hora de retraso de la administración antimicrobiana apropiada en las primeras 6 horas que siguen a la hipotensión documentada disminuye un 7,6% la supervivencia. A pesar de estos hallazgos, el lapso medio para iniciar el

tratamiento antimicrobiana apropiado en el shock séptico fue de 6 horas (aunque actualmente estos datos son obsoletos).

Estudios retrospectivos adicionales de bacteriemia humana/candidemia, shock séptico, neumonía adquirida en la comunidad, neumonía adquirida en el hospital, infecciones quirúrgicas y meningitis con sepsis han confirmado que la mortalidad en estas condiciones sépticas se incrementa con el retraso significativo de la administración de antimicrobianos. El impacto de la precocidad de la administración antimicrobiana empírica apropiada comparado con el de otros tratamientos, como los líquidos de reanimación, indica que las deficiencias remediabiles más pronunciadas (y el mayor potencial para mejorar en los cuidados) pueden recaer en la administración precoz de los antibióticos adecuados. En vista de estos datos, ante la sospecha clínica de infección y en presencia de hipotensión persistente, se debe iniciar lo antes posible la administración intravenosa de antimicrobianos de amplio espectro. La obtención de pruebas de laboratorio o cultivos no debe retrasar el inicio del tratamiento antimicrobiano.

### **Dosis de ataque**

El elemento principal del tratamiento del shock séptico es el tratamiento antibiótico precoz apropiado, pero la eliminación de los patógenos no comenzará hasta que los antimicrobianos alcancen sus niveles terapéuticos en la circulación. El volumen de distribución notablemente aumentado que tienen muchos antimicrobianos ( $\beta$  lactámicos, aminoglucósidos, vancomicina, teicoplanina y colistina) puede impedir que las dosis estándar iniciales de los antimicrobianos alcancen niveles terapéuticos. Muchas publicaciones sugieren que las dosis de ataque de algunos antimicrobianos pueden mejorar los resultados clínicos.

### **Potencia del tratamiento antimicrobiano**

Según el dictado de Ehrlich, para optimizar el tratamiento de las infecciones graves, el primer principio es actuar con agresividad (“golpear fuerte”). Este principio tiene muchas implicancias en lo que respecta a la estrategia con antimicrobianos. Son preferibles los regímenes antimicrobianos muy potentes que favorecen la eliminación más rápida de los patógenos. Los autores también sostienen que un requisito para el tratamiento ideal es la optimización farmacocinética de la dosificación antimicrobiana. Además de haberse demostrado que en algunos modelos de infección la terapia combinada acelera la eliminación de los patógenos, este principio implica que el resultado debería ser una supervivencia más prolongada. En el caso del shock séptico, cuanto más rápida sea la eliminación de los patógenos menor será la liberación de mediadores endógenos, mientras que

la resolución de la inestabilidad hemodinámica también será más rápida y mejorará la supervivencia.

### **Tratamiento bactericida versus tratamiento bacteriostático**

Aunque por definición la terapia bactericida debe eliminar más rápidamente a los patógenos, los estudios clínicos a menudo muestran que en la mayoría de las infecciones, el tratamiento bactericida no supera clínicamente a la terapia bacteriostática. Los datos con respecto a este tema en el shock séptico son muy escasos. El estudio más conocido que ha abordado la importancia de la acción bactericida en las infecciones con riesgo de vida es el estudio clásico de la meningitis bacteriana, realizado por Lepper y col. en 1951. Este estudio mostró resultados inferiores con el bacteriostático clortetraciclina que con la penicilina, un fármaco bactericida. En los últimos años son pocos los estudios que han comparado la eficacia de los agentes bactericidas reconocidos con los agentes bacteriostáticos en las infecciones graves que pueden estar asociadas a la sepsis y el shock séptico.

### **Agentes bactericidas dependientes del tiempo**

Para los antibióticos  $\beta$  lactámicos, el parámetro del impacto farmacocinético clave para optimizar la eliminación de los patógenos es que el tiempo fraccionario sea mayor que la concentración inhibitoria mínima ( $T_f > CIM$ ) del patógeno. Hay relativamente pocos estudios que han examinado el papel de  $T_f > CIM$  en las infecciones graves en seres humanos. Los estudios indican que  $T_f > CIM$  elevado ( $>60-100\%$ ) se asocia con una mejor erradicación y cura clínica de la bacteriana. La infusión continua de ciertos antibióticos que generan un  $T_f > CIM$  100% para los patógenos sensibles, comparada con la administración intermitente (con piperacilina-tazobactam, meropenem, ceftazidima) resultó en una mejor curación clínica, hospitalización más corta y menor mortalidad en el subgrupo de pacientes más graves, muchos de los cuales habrían tenido un shock séptico. Se han publicado al menos 2 metaanálisis de la infusión continua de  $\beta$  lactámicos en la infección humana y no se hallaron beneficios globales; sin embargo, ambos metaanálisis arrojaron perspectivas intrigantes.

Cada estudio comentó sobre la tendencia hacia mayores efectos beneficiosos en los pacientes con un riesgo elevado de mortalidad basal, “una observación que es congruente con nuestra hipótesis sobre el beneficio en la mortalidad derivado de la optimización del impacto farmacocinético mediante las estrategias de dosificación, principalmente en el shock séptico. En su conjunto, estos datos avalan el uso de dosis diarias elevadas a intervalos cortos o infusiones prolongadas y

continuas, cuando sea posible. Estos datos también sugieren la necesidad de estudios del tratamiento con  $\beta$ -lactámicos en infusión continua para los pacientes con shock séptico de riesgo más elevado, quienes son los que tienen más probabilidades de beneficiarse.

### **Agentes bactericidas dependientes de la concentración**

Para las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos, el parámetro clave para optimizar la eliminación de los patógenos es el área bajo la curva dividida por la CIM del patógeno normalizado a 24 horas (AUC<sub>24</sub>/CIM) aunque la relación pico/concentración máxima dividida por la CIM (C<sub>max</sub>/CIM) es un valor estrechamente relacionado.

### **El paradigma clásico: predominancia de la microbiología**

El shock séptico deriva del modelo clásico en el cual la infección es el elemento motriz fundamental de la sepsis. El proceso séptico comienza en un foco de infección donde el organismo se replica, aumentando la carga microbiana con el tiempo. Los patógenos liberan endotoxinas y exotoxinas (carga tóxica), que estimulan la producción endógena de mediadores de la cascada inflamatoria. El aspecto central del paradigma microbiológico es que la carga microbiana genera respuestas más allá de la infección. Por lo tanto, la eliminación de la infección subyacente debería inhibir la cascada inflamatoria y limitar la lesión tisular y la disfunción orgánica. Este modelo es la base de la terapia antimicrobiana estándar de la sepsis y el shock séptico.

### **Conclusión**

El pilar del tratamiento de los pacientes críticamente enfermos con sepsis y shock séptico es el tratamiento antiinfeccioso. La elección correcta del tratamiento antimicrobiano empírico inicial es importante para conseguir un resultado positivo. La selección óptima de los antibióticos obedece de la epidemiología de la firmeza local como así de los factores de riesgo individuales para la resistencia bacteriana, incluyendo también el uso reciente de antibióticos, hospitalización previa y colonización o contagio previo con cepas resistentes. En la actualidad se reconoce que es muy importante la rapidez con la que se inició la antibioticoterapia apropiada para brindar una buena atención a los pacientes con infecciones que ponen en riesgo la vida, incluyendo el shock séptico. Por otra parte, puede ser útil propagar la propiedad bactericida mediante la optimización farmacocinética y la terapia combinada. Varios estudios han intentado responder al interrogante de si la terapia combinada mejora los resultados en los pacientes con shock séptico, comparada con la

monoterapia. Los datos revisados indican que la pregunta acerca de si la terapia combinada es beneficiosa puede ser anticuada.

La terapia combinada es útil bajo ciertas circunstancias, muchos especialistas apoyarían su utilización para las infecciones por pseudomonas graves y para la sepsis neutropénica. Por otra parte, en situaciones en las que hay un nivel importante de resistencia bacteriana a múltiples fármacos, el uso de la terapia combinada puede estar justificado, para asegurarse de que los probables patógenos son sensibles al menos a un antibiótico.

El compuesto para el shock séptico, en el que la patogénesis está relacionada con la carga microbiana, refleja con precisión la fisiopatología de la progresión de la enfermedad, concluyen los autores, solo se requieren unos pocos días de tratamiento combinado para la estabilización hemodinámica y, generalmente, la identificación del organismo. Una vez alcanzada la estabilización hemodinámica, la carga microbiana se reduce a un umbral subcrítico que ya no debería dejar al paciente en riesgo de una lesión irreversible. A la espera de la publicación de ensayos aleatorizados apropiados, para los pacientes con shock séptico es aconsejable una estrategia de varios días de tratamiento combinado.

## Referencias

1. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, Stocker M, Posfay-Barbe KM; Swiss Pediatric Sepsis Study; et al. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: A population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017; 1:124-133.
2. Alonso Salas MT, De Carlos Vicente JC, Gil Antón J, Pinto Fuentes I, Quintilla Martínez JM, Sánchez Díaz J. Tratamiento de la sepsis / shock séptico. *Rev Esp Pediatr*. 2010; 66:30-39.
3. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 225-235.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. 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(6):864-874.

5. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. The American College of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: executive summary. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18: 884-890.
6. De Carlos, JC. Resultados y evolución del Registro multicéntrico ENVIN. *Rev Esp Pediatr.* 2016; 72: 88-91.
7. Dellinger RP, Mitchell ML, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. For the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008; 36:296-327.
8. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, Angus DC, Friedrich ME, Kisson N, et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA.* 2018; 320:358-367.
9. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6:2-8.
10. Karsies TJ, Sargel CL, Marquardt DJ, Khan N, Hall MW. An empiric antibiotic protocol using risk stratification improves antibiotic selection and timing in critically ill children. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11:1569-1575.
11. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS; Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics; et al. Red Book® 2018 [en línea]. Disponible en: <https://redbook.solutions.aap.org/Book.aspx?bookid=2205>.
12. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group; et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009; 136:1237-1248.
13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31:1250-1256.

14. Matics TJ, Sánchez-Pinto LN. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(10):e172352.
15. NICE. National Institute for Health and Care Excellence (2016) Sepsis: recognition, diagnosis and early Management. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>.
16. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA, Decker BK, Yende S. Bacterial and fungal etiology of sepsis in children in the United States: Reconsidering empiric therapy. *Crit Care Med.* 2020; 48(3):e192- e199.
17. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43(3):304-377.
18. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2018; 44:179-188.
19. Sharland M, Butler K, Cant A, Dagan R, Davies G; European Society for Paediatric Infectious Diseases; et al. Manual of Childhood Infections. The Blue Book [en línea]. <https://global.oup.com/academic/product/manual-of-childhoodinfections-9780198729228?cc=gb&lang=en&>.
20. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, ShankarHari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315:801-810.
21. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, Kane JM, Rodriguez-Nunez A, Hsing DD, et al. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care.* 2015; 19:325.
22. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Kane JM, Rodriguez-Nunez A; Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network; et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: The sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191:1147-1157?

23. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21: e52-e106.
24. World Health Organization: Guideline (2016) Updates on paediatric emergency triage, assessment and treatment: care of critically-ill children. Geneva, Switzerland, World Health Organization. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350523/>.
25. Zingg W, Hopkins S, Gayet-Ageron A, Holmes A, Sharland M; ECDC PPS study group; et al. Healthcare-associated infections in neonates, children, and adolescents: an analysis of paediatric data from the European Centre for Disease Prevention and Control point-prevalence survey. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(4): 381-389.