

CAPÍTULO VIII

Sepsis, fiebre prolongada e infección por catéter

JOSÉ RAMÓN TORAL REVUELTA

*Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid*

SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

Definiciones

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): dos o más de los siguientes hallazgos: 1) temperatura rectal mayor de 38 °C o menor de 36 °C; 2) frecuencia cardíaca mayor de 90 lpm; 3) frecuencia respiratoria mayor de 20 rpm o pCO₂ menor de 32 mmHg; 4) leucocitos mayores de 12.000 ó inferiores a 4.000/ml o formas jóvenes superiores al 10%.

Sepsis: SIRS causado por infección.

Sepsis grave: sepsis asociada a disfunción de algún órgano, hipotensión (tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg o descenso de más de 40 mmHg respecto a la basal), o signos de hipoperfusión (lactacidemia, oliguria, alteración aguda del estado mental, hipoperfusión cutánea u otros).

Shock séptico: sepsis grave con hipotensión a pesar de la reposición de líquidos.

Etiología

El SIRS se desencadena por infección, en la mayoría de los casos, u otras situaciones como lisis celular, enzimas pancreáticas, toxinas, fármacos o hiperactivación inmune.

Cualquier infección febril da lugar a sepsis, si bien las viriasis comunes no evolucionan a sepsis grave.

La sepsis bacteriana a menudo se asocia a bacteriemia, aunque no necesariamente.

Otras infecciones pueden ocasionar sepsis que evoluciona a sepsis grave y *shock*, como las micosis, el paludismo y las fiebres hemorrágicas.

Diagnóstico

El diagnóstico de sepsis es fundamentalmente clínico. No deben pasarse por alto signos precoces, como taquipnea, escalofríos o ansiedad, así como el malestar general y otros signos de toxicidad séptica, pues la fiebre puede faltar en enfermos debilitados, tratados con corticoides o antitérmicos, o en situación de hipoperfusión.

Los signos cutáneos (piel húmeda y fría, erupciones, piodermias, embolizaciones sépticas) deben buscarse cuidadosamente (ectima gangrenosa por bacilos Gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa*, celulitis por cocos Gram positivos, lesiones necrotizantes por *S. pyogenes* o anaerobios, *rash* petequial por meningococemia u otras bacteriemias con coagulación intravascular diseminada).

Se buscarán signos focales de infección, mediante la valoración clínica y las pruebas complementarias de rutina (radiografía de tórax, sedimento urinario), con toma de muestras, incluyendo las de lesiones petequiales, pustulosas o ulcerosas, aparte de hemocultivos y urocultivo.

En casos graves o de inmunodepresión pueden ser útiles procedimientos invasivos y/o técnicas de diagnóstico rápido (antígenos o ADN).

Debe valorarse la situación basal (edad, enfermedad crónica, inmunodepresión, prótesis, sondas, catéteres), la hospitalización o uso reciente de antimicrobianos o procedimientos invasivos y la situación epidemiológica (viajes, contactos con enfermos o animales, picaduras, hábitos).

En pacientes graves, ancianos o con enfermedades debilitantes (insuficiencia de órgano, desnutrición, cáncer) es necesario determinar recuentos sanguíneos, urea, creatinina, iones, gasometría, glucemia, enzimas hepáticas, amilasa, CPK, y realizar ECG.

Diagnóstico diferencial

Deben considerarse causas no infecciosas, y en casos de hipoperfusión o *shock* deben descartarse otros trastornos coincidentes (**Tabla 1**).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de sepsis y shock séptico.

Síndrome febril agudo	Hipoperfusión o shock	Datos orientativos
Infección	Sepsis	Focalidad, microbiología
Lisis celular: -Isquemia tisular -Cirugía, endoscopia -Traumatismos, quemaduras -Hemólisis, hematomas -Lisis tumoral -Pancreatitis, miositis, miocarditis	Isquemia mesentérica Pancreatitis grave Infarto miocárdico severo Hemólisis masiva Lisis tumoral masiva	Clínica, enzimas, bilirrubina
TVP, TEP, aneurisma disecante, pericarditis.	TEP masivo, aneurisma roto, shock cardiogénico	Clínica, ECG, ecografía, gases, TAC, enzimas, PVC.
Fármacos, tóxicos, alérgenos, autoinmunidad.	Síndrome neuroléptico maligno, anafilaxia, intoxicación.	Antecedente, signos cutáneos y otros, detección de toxinas, inmunología.
Asociación frecuente a infección aguda ^(*)	^(*) Hemorragia, pérdidas de líquidos.	Clínica PVC baja

TVP: trombosis venosa profunda. TEP: tromboembolismo pulmonar. PVC: presión venosa central.

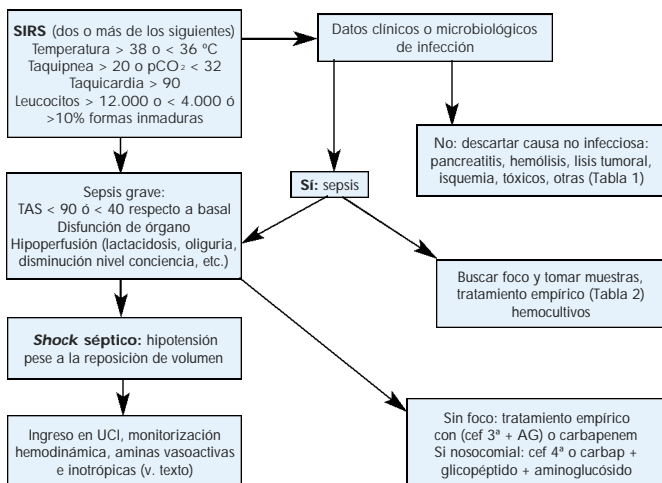
^(*) Ambas están relacionadas.

Tratamiento

Se esquematiza en el **Algoritmo 1**.

a) *Tratamiento antimicrobiano*. Si el paciente presenta signos de gravedad o de mal pronóstico (edad avanzada, enfermedad de base debilitante, inmunodepresión) o cuando se conoce el foco infeccioso, a la espera de los resultados microbiológicos, se iniciará sin demora un tratamiento empírico antibiótico adaptado a las circunstancias (**Tabla 2**).

Algoritmo 1. Diagnóstico-terapéutico de sepsis-*shock* séptico



Cef 3^a: ceftriaxona, cefotaxima. AG: aminoglucósido. TAS: tensión arterial sistólica

Debe tenerse en cuenta la flora presente habitualmente en el foco infeccioso, su posible modificación por colonización por bacterias resistentes tras hospitalización o antibioterapia previa y la edad y estado inmunitario, función renal y otros factores farmacocinéticos, y alergias o intolerancias a antimicrobianos.

Tabla 2. Tratamiento empírico antimicrobiano de la sepsis..

Focalidad	Comunitaria	Nosocomial
Sin foco	Cefalosporina 3ª (Cef3) +aminoglucósido (AG) Carbapenem (CP)	[Cefalosporina 4ª (cef4) o piperacilina-tazobactam (PipT)] + AG +/- glucopéptido (GP)
Neumonía	[Cef3 o amoxicilina- clavulánico (AC)] + levofloxacino o macrólido	[Cef4 o PipT o CP]+/- AG +/- [levofloxacino o macrólido]+/- GP
Infección urinaria	[Cef3 o aztreonam (AZ) o AG] +/- ampicilina (AMP) Fluorquinolona (FQ) si no complicada ni uso previo	[(Cef4 o AZ;+AMP) o PipT] +/-AG
Infección mixta (intraabdominal, partes blandas necrotizante o en diabético)	AC o PipT o [(cef3 o FQ) + metronidazol]	PipT+/-AG CP +/- AG [cef4 o AZ o AG]+ [AMP o GP]+ metronidazol

En neutropénicos debe emplearse un betalactámico antipseudomónico y en casos graves asociar glucopéptido y aminoglucósido.

+/-AG:considerar en neutropénicos, UCI, tratamiento previo de amplio espectro o formas severas.

+/- GP:considerar en neutropénicos, UCI, catéter o prevalencia de *S. aureus* resistentes a meticilina.

b) *Tratamiento de soporte vital.* En caso de hipoperfusión o hipotensión arterial (menor de 90 mmHg) con presión venosa central (PVC) baja (menor de 5 cmH₂O) o evidencia clínica de hipovolemia, se repondrá volumen con suero salino (1l/h o más) o coloides, y con sangre si la hemoglobina es inferior a 9-10 g/l.

Se medirá diuresis horaria tras sondaje vesical.

Si la hipotensión o hipoperfusión (oliguria inferior a 30 ml/h y sudoración fría) persisten tras infundir dos o tres litros de volumen, o con PVC > 8 cm, se ingresará en UCI para monitorización hemodinámica (catéter de Swan-Ganz) para ajustar la ulterior reposición de volumen (presión enclavada en arteria pulmonar entre 12-18 mmHg).

De persistir la hipotensión con PVC > 12 cm o presión enclavada de más de 16 cm, se administrará dopamina en perfusión intravenosa a dosis betaadrenérgicas escalando a dosis alfaadrenérgicas, si es preciso, eventualmente con dobutamina.

Se administrará oxígeno y betaadrenérgicos inhalados en caso de hipoxemia, furosemida si hay oliguria con volumen intravascular replecionado, y bicarbonato en acidosis metabólica con pH arterial menor de 7,2.

c) *Tratamiento local de la infección.* Drenaje percutáneo de abscesos, cambio de catéter posiblemente infectado, desobstrucción urinaria o biliar endoscópica o percutánea, y desbridamiento de tejidos necróticos y heridas, urgentemente en caso de sepsis grave.

Puede emplearse proteína C activada recombinante (dotrecojin) como tratamiento fisiopatológico de la sepsis grave, de reciente introducción en la práctica clínica.

Bibliografía Recomendada

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;20:864-874.

Anónimo. Clinical approach to initial choice of antimicrobial therapy. En: Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA (eds.) "The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2003". Hyde Park, USA: Antimicrobial Therapy 2003; 2-45.

Harris R, Musher D, Bloom K. Manifestations of sepsis. Arch Intern Med 1997; 147: 1895-1906.

Packman M, Raclaw EC. Optimum heart filling pressures during fluid resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock. Crit Care Med 1983; 11: 165-169.

Young LS. Síndrome de sepsis. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds) "Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica" (5ª ed. española). Buenos Aires: Editorial Panamericana 2002; 754-763.

FIEBRE PROLONGADA DE ORIGEN DESCONOCIDO

Fiebre prolongada (FP) es aquella que supera las dos semanas, plazo en que la mayoría de viriasis y muchas infecciones bacterianas se han resuelto espontáneamente o con tratamiento.

Fiebre de origen desconocido (FOD) sería toda FP de más de tres semanas, con temperaturas mayores de 38,3 °C en alguna ocasión, sin diagnóstico tras tres días en hospital o tres visitas ambulatorias. Ciertos subgrupos de FOD (nosocomial, en inmunodeprimidos, en VIH) tienen un espectro etiológico y un manejo diagnóstico-terapéutico diferenciado.

La mayoría de enfermedades febriles pueden prolongarse y eludir el diagnóstico si los síntomas son inespecíficos o atípicos. Globalmente, las infecciones (como abscesos, tuberculosis o leishmaniasis) son la primera causa de FOD (40%), seguidas por los tumores malignos (linfoma, carcinomas) y las colagenosis y vasculitis (enfermedad de Still, panarteritis nodosa, arteritis de células gigantes).

Un promedio de 10% de casos quedan sin aclarar, llegando al 30%, especialmente en jóvenes o casos de curso muy prolongado sin deterioro o remisiones espontáneas con posterior recurrencia.

Diagnóstico de la FOD

Su base es la clínica y la evaluación de las pruebas básicas, y a menudo se realiza durante la evolución o al reevaluar hechos que se habían pasado por alto.

Implica la realización de numerosas pruebas, dando prioridad a los procedimientos de mayor rentabilidad (globalmente y/o en

función de la sospecha clínica) y de menor complejidad y riesgo, evitando una dosificación de las pruebas demasiado larga o conservadora.

El protocolo de FOD incluye pruebas obligadas y opcionales, y debe ser flexible, adaptado a la situación del paciente y a los datos que vayan apareciendo, sin pretender agotarlo.

Se valorará la necesidad de ingreso en función de la gravedad del proceso, y la complejidad de los procedimientos requeridos en cada fase.

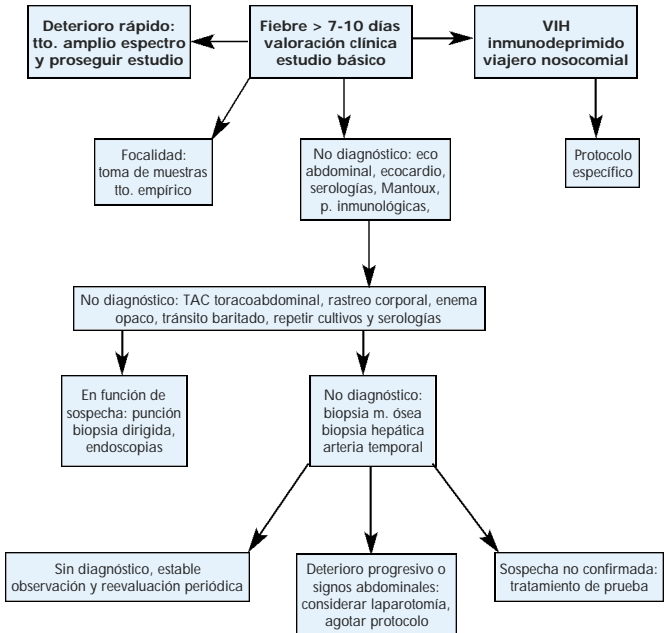
Un protocolo aplicable a casos de **FP y FOD**, estructurado en fases que pueden en parte solaparse, podría ser el siguiente (**Algoritmo 1**):

* *Fase 1 (3 días)*. **Estudio básico**. Hemograma, bioquímica completa, orina, proteinograma, coagulación, PCR, radiografía de tórax, ECG, urocultivo y tres hemocultivos.

* *Fase 2 (3 a 7 días)*. **FOD**. Ecografía abdomino-pelviana y radiografía de senos paranasales, seguidas de ecocardiograma. Serologías (*Brucella*, tifoidea, VIH, CMV, VEB, fiebre Q, VDRL). Inmunología (factor reumatoide, AAN, antiENA, ANCA, C3-C4, crioglobulinas). Mantoux. Frotis de sangre periférica. Hormonas tiroideas. Heces (sangre oculta, digestión, cultivo y parásitos). Examen ginecológico. Proseguir incubación de hemocultivos iniciales y realizar otros.

* *Fase 3 (6 a 10 días)*. Reevaluación clínica. Repetir pruebas básicas. TAC toracoabdominal (en ingresados, en la fase 2, a continuación de las ecografías) y luego gammagrafía de cuerpo entero con Ga o In y estudio baritado de colon y gastrointestinal. Valoración odontológica. Repetir y ampliar serologías (*Leishma-*

Algoritmo 1. Diagnóstico-terapéutico de FOD



nia spp, *Legionella* spp, *Mycoplasma* spp, *C. burnetti*, *Toxoplasma* spp, hepatitis).

* Fase 4. Reevaluación clínico-analítica. Biopsias o endoscopias (digestivas, broncoscopia, ecocardiografía transesofágica, laparoscopia) dirigidas, según hallazgos previos. En ausencia de datos, biopsias a

ciegas (aspirado-biopsia de médula ósea y biopsia hepática con tinciones y cultivos; en mayores de 55 años: biopsia de arteria temporal). Angiografía abdominal (posibilidad de panarteritis nodosa).

* *Fase 5.No se llega al diagnóstico.* Observación y tratamiento sintomático, si el paciente sigue estable.Tratamiento de prueba ante sospecha fundada de tuberculosis, enfermedad de Still, endocarditis subaguda o arteritis temporal.Laparotomía,como último recurso, por deterioro progresivo, sobre todo con anomalías intraabdominales no aclaradas. Evitar tratamientos empíricos, salvo caso de rápido deterioro (antibióticos, tuberculostáticos).

En caso de **FOD nosocomial**:

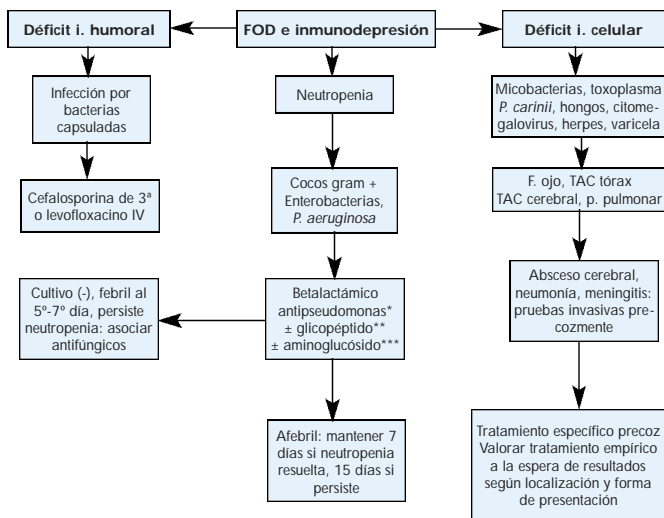
Fiebre de más de 3 días, después del ingreso, con cultivos negativos de 3 días,y sin evidencia de infección urinaria,del catéter o neumonía.Se buscará infección oculta secundaria a cirugía o procedimientos invasivos y se descartarán trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar y hematomas profundos. Se considerará la fiebre por fármacos de reciente introducción. Puede estar justificada la terapia antimicrobiana empírica si la gravedad clínica lo impone.

En el caso de **FOD en inmunodeprimidos**:

El enfoque es muy diferente al de la FOD clásica,por el particular espectro etiológico en cada tipo de inmunodepresión y la alta mortalidad, que requieren un diagnóstico y tratamiento precoces (**Algoritmo 2**).

En neutropénicos, las infecciones (bacteriemia, neumonía, absceso perirrectal) son producidas por la flora cutaneomucosa y entérica:enterobacterias, *P. aeruginosa* y cocos Gram positivos, hongos.

Algoritmo 2. FOD en inmunodeprimidos



*cefepima, ceftazidima, piperacilina/tazobactam, carbapenem.

**mucositis severa, antibióticos previos, resistencias locales.

***grave, tratamiento previo.

En la inmunodepresión celular (transplantados, sida, corticoides a dosis altas y prolongadas y/o inmunosupresores), aparte de infecciones por bacterias piógenas, hay infecciones intracelulares (micobacterias, hongos, *Toxoplasma* spp, *P. carinii*, virus) con manifestaciones atípicas y estereotipadas que obligan al uso precoz de pruebas invasivas para el diagnóstico diferencial.

En el déficit humoral (esplenectomía, mieloma, linfomas B de bajo grado, hipogammaglobulinemia), se presentan infecciones por bacterias capsuladas (neumococo, *Haemophilus*).

Bibliografía Recomendada

Bouza E.Recomendaciones de uso de antimicrobianos en pacientes con fiebre y neutropenia. En: "Comentarios a la literatura en enfermedades infecciosas".Barcelona:Editorial Elba 1997;474-477.

Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin – reexamined and redefined. En:Remington JS,Swart MN (eds) "Current Clinical Topics in Infectious Diseases".Boston:Blackwell 1991; 35-51.

Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of unknown origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980.Medicine (Baltimore) 1982; 61: 269-291.

Mackowiak PA, Durack DT. Fiebre de origen desconocido. En: Mandell GL, Bennet JE,Dolin R (eds) "Enfermedades Infecciosas,principios y práctica".(5ª ed.española).Buenos Aires:Editorial Panamericana 2002;754-763.

INFECCIÓN ASOCIADA A CATÉTER VENOSO (CV)

Definiciones

Colonización del CV: crecimiento de microorganismos cuantitativamente significativo, (v. "diagnóstico" más adelante).

Infección del punto de entrada: inflamación con supuración o necrosis (documentada microbiológicamente: cultivo significativo en punto de entrada y punta de CV).

Flebitis: inflamación y/o trombosis de la vena, por infección o irritación.

Bacteremia o fungemia relacionada con el catéter: aislamiento del mismo microorganismo (especie/antibiograma) en sangre extraída de lugar diferente al CV, y en la punta del CV o en la sangre extraída por el CV. *Probablemente relacionada:* que cede antes de 48 h. de la retirada, sin cultivo y sin otro foco.

Etiología

Predominan estafilococos coagulasa negativos (ECN) (hasta 60%), seguidos por *S. aureus*, a menudo resistentes a meticilina (SARM) (hasta 20%), y bacilos Gram negativos (BGN) como *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp y *P. aeruginosa* (hasta 30%). *Candida* spp. llega al 20% (especialmente con antibióticos de amplio espectro en neutropénicos o nutrición parenteral).

Menos prevalentes son enterococos y estreptococos (menos del 10%), corinebacterias, micobacterias ambientales y otros. Un 8-20% son polimicrobianas.

Diagnóstico

La infección del CV se sospecha en caso de inflamación local o disfunción del CV, o bien de sepsis y/o bacteriemia sin otro foco, especialmente si aparecen con su uso o ceden al retirar el CV, o si se aíslan estafilococos, *Candida* spp o *Corynebacterium* spp.

Se confirma demostrando colonización del CV, con cultivo de la punta semicuantitativo de Maki (>15 UFC), o cuantitativo (> 1.000 UFC/ml tras lavado, >100 UFC/ml tras sonicación).

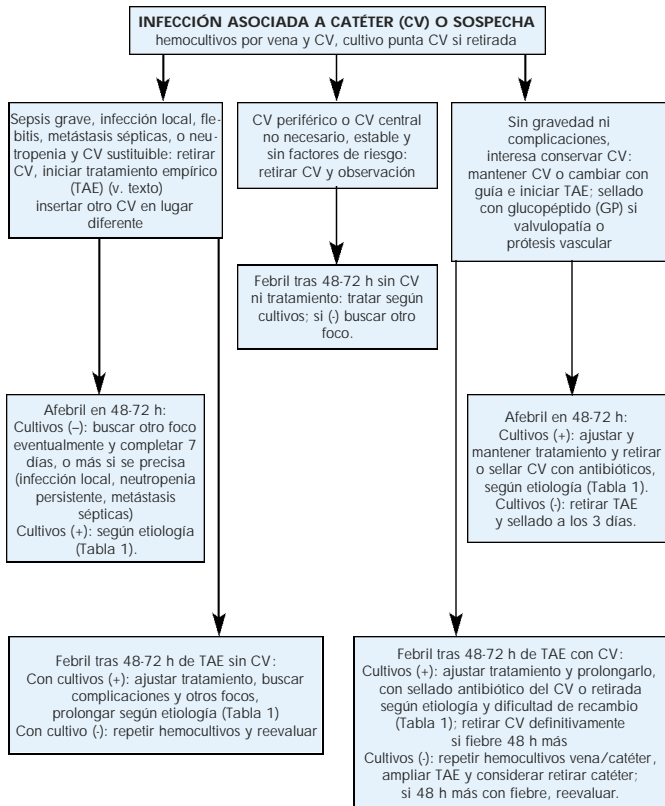
De no retirar el CV se confirma con hemocultivos cuantitativos simultáneos CV/vena periférica en relación >5:1 (o con detección automatizada de crecimiento al menos dos horas antes en sangre del CV, o hemocultivos del CV con más de 100 UFC/ml, o Gram o naranja de acridina de la capa leucocitaria de sangre de CV).

Tratamiento

Tras al menos un hemocultivo a través del CV y otro de vena periférica (**Algoritmo 1**):

- a) *retirar el CV y observación*: CV periférico o CV central prescindible, sin complicaciones;
- b) *retirar el CV e iniciar tratamiento antimicrobiano empírico (TAE)*: sepsis grave o *shock*, infección metastásica, tromboflebitis o infección en punto de entrada (salvo catéter tunelizado e infección menor de 2 cm desde el punto de inserción), riesgo de infección intravascular por valvulopatía o prótesis cardiovasculares;
- c) *mantener el CV central e iniciar TAE*: CV central implantado quirúrgicamente o de sustitución difícil, con sellado con gluco péptido si existe valvulopatía o prótesis y CV no retirado.

Algoritmo 1. Diagnóstico-terapéutico de la infección relacionada con el catéter.



Cultivo positivo (+): en punta o sangre del CV (v. texto). Con aislamiento en sangre venosa periférica confirma el diagnóstico de bacteremia por CV. Sin bacteremia o infección local o a distancia considerar también otra causa de sepsis. Bacteremia por estafilococos o candidemia segiere origen en el CV. Hemocultivo del CV (-) y de otra vena (+): en contra de bacteremia por CV.

El TAE debe cubrir ECN y SARM, preferiblemente con gluco-péptidos (mejor teicoplanina), así como BGN (incluyendo *P. aeruginosa*) mediante betalactámicos antipseudomonas (cefepima o ceftazidima, aztreonam, piperacilina-tazobactam o carbapenémico) y/o aminoglucósidos.

En sepsis graves o endocarditis se recomienda asociar un aminoglucósido, e incluso antifúngicos (neutropenias severas tratadas con antibióticos).

El TAE puede simplificarse prescindiendo de antipseudomónicos (en ausencia de severidad, neutropenia o hemodiálisis), o gluco-péptido (en neutropenias sin antibióticos no complicadas).

Pasadas 48-72 h, se valora la evolución, los cultivos del CV y los hemocultivos por vena periférica y por el CV.

Si persiste la fiebre o hay complicaciones, se ajusta el tratamiento según los cultivos y se retira el CV o se mantiene con sellado antibiótico, retirándolo definitivamente y buscando complicaciones sépticas si continúa la fiebre otras 48 h. Si los cultivos son negativos, se repetirán y se buscará otras causas de fiebre, ampliando el TAE inicial, si es preciso.

Si el paciente está ya afebril y los cultivos son negativos, de haber iniciado el TAE se completará 7 días (o lo necesario para curar la infección local); si son positivos, se ajustará el tratamiento y su duración y se considerará la retirada del CV o su mantenimiento con sellado, según la etiología (**Tabla 1**).

Tabla 1. Tratamiento antibiótico y manejo del CV según etiología.

Duración del tratamiento	Actitud del catéter
ECN: glucopéptido 7 días (otros cocos Gram positivos: 15 días)	Sellado con glucopéptido 10-14 días Sellado con glucopéptido 15 días
<i>S. aureus</i> : cloxacilina 15 días. SARM: glucopéptido 15 días. [en ambos casos, hacer eco transesofágica, si (+): 6 semanas]	Retirar o sellado glucopéptido 15 días Retirar o sellado glucopéptido 15 días Retirar.
BGN: antibiótico activo 7-10 días	Retirar o sellado con ceftazidima, amikacina o ciprofloxacino 15 días
<i>Candida</i> spp: antifúngicos 14 días tras último hemocultivo (-).	Retirar salvo excepciones
Complicaciones sépticas: 6 semanas	Retirar

Sellado del catéter: 5-10 mg/ml al menos 12 h diarias.

Bibliografía Recomendada

Garnacho J. Conceptos y definiciones. En: "Guías para el tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres intravasculares de corta permanencia en adultos" de la Conferencia de Consenso Infecciones por Catéter SEIMC-SEMICYUC. Madrid: Drug Farma 2002: 13-18.

Maki DG, Weise CE, Saraffin HW. A semicuantitative culture method for identifying intravenous catheter related infection. *N Eng J Med* 1977^a; 296: 1305-1309.

Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249-1272.

Pascual A. Etiopatogenia y factores de riesgo. Conferencia de Consenso Infección por Catéter SEIMC-SEMICYUC. Madrid: Drug Farma 2002: 43-55.

Widmer AF. Related infections. En: Wenzel RP (eds). "Prevention and control of nosocomial infections. Iowa: Williams and Wilkins 1993: 556-579.

