

Sepsis grave en la unidad de terapia intensiva del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

Severe sepsis in the intensive care unit of "Pedro Kourí" Tropical Medicine Institute

Pedro Kourí,^I Lilia María,^I Ortega González,^I Milena Duque Vizcaíno,^I Jesús Valdés Casanova,^I Denis Verdasquera Corcho^{II}

^I Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.

^{II} Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: La última década muestra aumento de la prevalencia de sepsis grave por microorganismos multidrogosresistentes, lo que representa una alerta para los gobiernos y sistemas de salud en el manejo de la multiresistencia.

Objetivo: Identificar los microorganismos causantes de sepsis grave y sensibilidad a los antimicrobianos, así como relacionar los niveles de proteína C reactiva con la sepsis grave.

Métodos: Estudio descriptivo de corte transversal que incluyó a 30 pacientes con diagnóstico de sepsis grave ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí durante el 2016.

Resultados: Las neumonías fueron el foco primario dominante (43,3 %), y las infecciones por gérmenes Gram negativos las más frecuentes. Los aislamientos microbiológicos (*pseudomonas* y *acinetobacter baumannii*) mostraron multidrogosresistencia que incluye a carbapenémicos y colistina, lo que sugiere utilización de forma indiscriminada y no justificada de antibióticos en pacientes inmunodeprimidos VIH. Se demostró asociación entre la infección por gérmenes Gram negativos y títulos elevados de proteína C reactiva con el desarrollo de sepsis grave y evolución desfavorable. El aumento de las supervivencias de los pacientes VIH con las terapias antirretrovirales, demostraron la predisposición de estos enfermos a infecciones por gérmenes multidrogosresistentes.

Conclusiones: Los pacientes VIH tienen predisposición a infecciones por microorganismos multidrogosresistentes, la proteína C reactiva es útil como marcador de sepsis grave en estos enfermos. Estudios de este tipo demuestran a los sistemas de salud la necesidad trazar estrategias a corto plazo para el manejo de pacientes con VIH y sepsis grave por microorganismos multidrogosresistentes.

Palabras clave: Sepsis grave; VIH; inmunodepresión; microorganismo causal.

ABSTRACT

Introduction: The last decade shows an increase in the prevalence of severe sepsis by multidrug resistant microorganisms which represent an alert for governments and health systems in relation with multiresistance management.

Objective: To identify the microorganisms that cause severe sepsis and sensitivity to the antimicrobials, as well as to relate the levels of C-reactive protein with the severe sepsis.

Methods: A descriptive, cross-sectional study was carried out involving 30 patients diagnosed with severe sepsis and admitted in 2016 to the Intensive Care Unit of the Hospital in ' ' Pedro Kourí ' ' Tropical Medicine Institute.

Results: The prevalence of severe sepsis was 24.8% mainly in male patients (71.1%) and with ages from 41 to 50 years old (40.0%). Pneumonias were the predominant primary source (43.3%), and infections caused by negative Gram germs were the most frequent. Microbiological isolates (*pseudomonas* and *acinetobacterbaumannii*) showed multidrug resistance including carbapenems and colistin, which suggests an indiscriminate and non-justified use of antibiotics in HIV immunodepressed patients. It was demonstrated a relation between infection by negative Gram germs and elevated levels of C-reactive protein with the development of severe sepsis and unfavorable evolution. The increasing survival rate in patients with HIV showed a predisposition of them to infections caused by multidrug resistant germs.

Conclusions: HIV positive patients have a predisposition to infections caused by multidrug resistant microorganisms. C-reactive protein is useful as a marker of severe sepsis in this kind of patients. Studies of this type show to health systems the need to develop strategies in short term for managing HIV patients and the severe sepsis caused by multidrug resistant microorganisms.

Keywords: Severe sepsis; HIV; immunodepression; causal microorganism.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha producido un sorprendente aumento en la incidencia de sepsis y shock séptico. La mortalidad por esta complicación oscila entre el 35-80% y apenas ha variado en las dos últimas décadas a pesar de los evidentes progresos en el conocimiento de la fisiopatología, el uso de tecnología de punta para el diagnóstico y de las nuevas terapias incluido el soporte vital.¹⁻⁷

Desde 1992, la sepsis severa o grave (SG) se definió por una conferencia de consenso,² como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) asociada a infección que cursa con disfunción aguda de un órgano, hipoperfusión o hipotensión. En el 2016 un grupo de expertos en sepsis de la *European Society of Intensive Care Medicine* y de la *Society of Critical Care Medicine*, definieron la sepsis como "la disfunción orgánica acusada por una respuesta anómala del huésped a la infección, que supone una amenaza para la supervivencia".

Se estima que la incidencia de sepsis se incrementará en aproximadamente 1,5 % por año y en el año 2020 llegará a afectar a más de 1 110 000 habitantes/año; como consecuencia de los cambios demográficos experimentados por la población, el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas, así como de aquellas que

comprometen la inmunidad (sida y cáncer), la mayor utilización de tecnología invasiva y la emergencia creciente de resistencia a terapias antibióticas tradicionales.⁵⁻⁷ Todo esto representa un gran problema para la salud pública internacional. Nuevos retos se avizoran en las políticas de manejos de antibióticos y la multirresistencia a estos.

Los costos derivados del tratamiento de estos pacientes se estiman entre 7,6 billones de euros en la Comunidad Económica Europea y 16,7 billones de dólares anuales en EEUU.^{1,5,8} No se dispone de datos epidemiológicos ni económicos sistematizados en Cuba.

La inmunodepresión constituye un factor de riesgo de SG, por lo que los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) pueden tener mayor predisposición a dicha complicación.⁵⁻⁷

Estas razones justifican la realización del presente estudio donde se plantean como objetivos determinar la prevalencia de sepsis grave en los enfermos admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del hospital del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) en el 2016, la sensibilidad antimicrobiana y las particularidades asociadas a la evolución desfavorable de los pacientes.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal. El universo estuvo constituido por 121 pacientes ingresados en la (UCI) del IPK, en el 2016. Se determinó la prevalencia de (SG), características demográficas, humorales y microbiológicas de los enfermos, además se determinó la asociación entre SG y el estado de seropositivo al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) e inmunidad, así como entre el microorganismo causal, sensibilidad antimicrobiana y evolución clínica de los casos.

Se recogió la información necesaria de los pacientes a partir del interrogatorio, examen físico, monitoreo de las diferentes funciones vitales así como de los estudios complementarios: hemograma, conteo de linfocitos T CD4, estudios microbiológicos y proteína C reactiva (PCR); para ello se confeccionó una planilla de recogida de datos para cada paciente, que se llevaron a una tabla de datos de Excel y posteriormente analizados a través del programa estadístico SPSS 18,0. Los casos se clasificaron según la presencia o no de SG. Los enfermos con SG se clasificaron de acuerdo a las variables: clínicas, valor de proteína C reactiva (PCR), fuente de infección primaria de SG, tinción de Gram y microorganismo aislado.

Para determinar la asociación entre los factores asociados a la SG y su evolución se calculó la razón de prevalencia (RP), significativa cuando fue superior a 1. Se calculó además el valor de p con un nivel de significación del 95 %.

RESULTADOS

En el periodo de estudio ingresaron a la UCI del Hospital del IPK 121 pacientes, 30 de ellos desarrollaron cuadros de SG para una prevalencia de 24,8 %. La evolución resultó no satisfactoria en 22 casos, para una mortalidad de 73,3 %. El grupo de edad predominante estuvo entre 41 a 50 años (40 %).

Presentaban la condición de seropositivo al VIH el 86,7 % de los pacientes con SG. Se demostró asociación entre la condición de seropositivo y la aparición de SG ($p < 0,05$). Los pacientes seropositivos al VIH presentaron 3,46 veces mayor probabilidad de desarrollar SG, que los pacientes seronegativos al VIH. Además, los enfermos con inmunodepresión severa ($CD4 \leq 250 \text{ cel/mm}^3$) presentaron 11,89 veces mayor probabilidad de presentar SG, que los enfermos que presentan conteos de $CD4 > 250 \text{ cel/mm}^3$ (tabla 1).

Tabla 1. Relación entre la condición de seropositivo al VIH y CD4 con SG, en pacientes ingresados en UCI

Variables		Sepsis grave		RP	IC95 %	Valor de p
		Presente	Ausente			
Serología VIH	Positivo	26	53	3,4	1,29-9,24	0,004
	Negativo	4	38	6		
Conteo de CD4 (cel/mm^3)	≤ 250	26	9	11,89	4,51-31,31	0,000
	> 250	4	60	89		

Las principales manifestaciones clínicas de SG, encontradas fueron: taquicardia (93,0 %), hipotensión (80,0 %) y fiebre (53,3 %).

La neumonía bacteriana fue la mayor fuente primaria de la SG (Fig. 1).

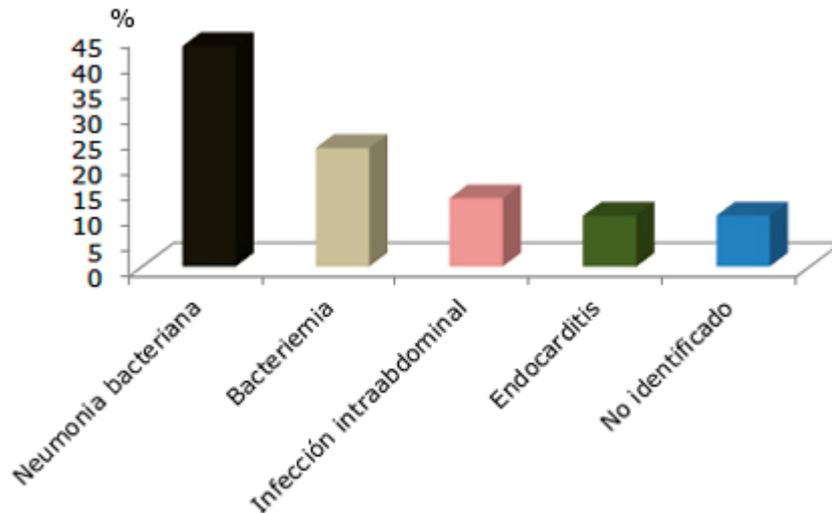


Fig. 1. Distribución de pacientes con SG ingresados en UCI, según fuente o localización de infección primaria. IPK-2016.

Revelaron infección por gérmenes Gram negativos más de 60 % de los casos; en el 23,3 % no se logró identificar el microorganismo causal. Los microorganismos de más frecuente aparición fueron: *Pseudomona aeruginosa* (34,8 %), *Acinetobacter baumannii* (26,1 %) y *Estafilococo aureus* (13,1 %) (Fig. 2).

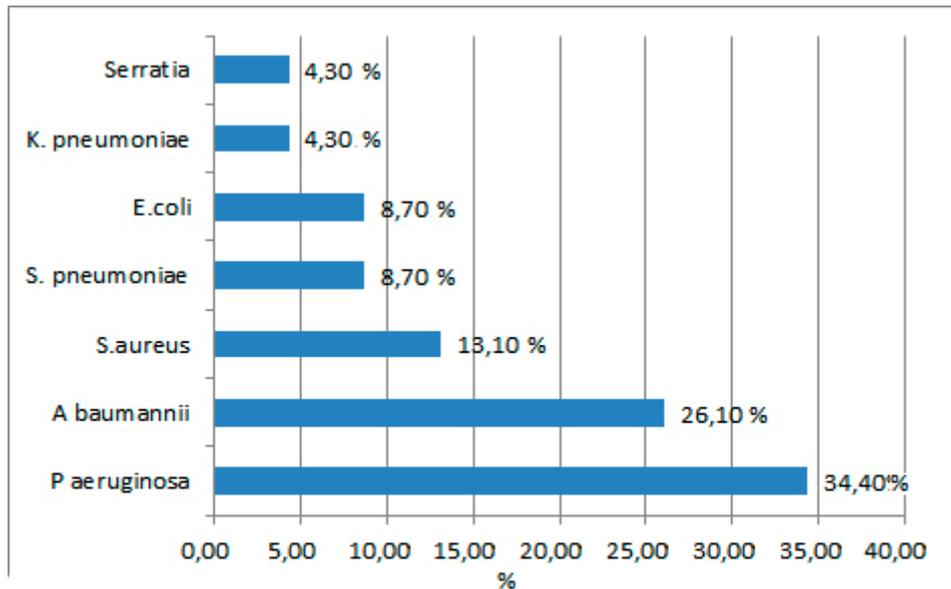


Fig. 2. Distribución de pacientes con SG ingresados en UCI, según aislamiento microbiológico. IPK-2016.

La sensibilidad de los microorganismos a los diferentes antimicrobianos, notificó un creciente aumento de resistencia a carbapenémicos y aparición más reciente a colistina, terapéuticas actuales más potentes contra dichos gérmenes.

Los enfermos que desarrollaron SG tuvieron 8,72 veces mayor probabilidad de evolucionar no satisfactoriamente. Se observó que las infecciones causadas por microorganismos Gram negativos y con niveles séricos de PCR elevados (≥ 10 mg/dL) fueron las características distintivas de los pacientes que fallecieron (evolución no satisfactoria) (tabla 2).

Tabla 2. Relación entre microorganismo causal, la presencia de SG, nivel de PCR y la evolución clínica de los pacientes ingresados en UCI

Variables		Evolución clínica		RP	IC95 %	Valor de p
		No satisfactoria	Satisfactoria			
Microorganismo (SG)	Gram negativo	17	1	2,36	1,08 - 6,95	0,004
	Gram positivo	2	3			
Sepsis grave (SG)	Presente	22	8	8,72	4,36 - 17,45.	0,000
	Ausente	8	83			
PCR	≥ 10 mg/dL	20	1	4,36	1,99 - 9,55	0,001
	< 10 mg/dL	2	7			

DISCUSIÓN

La SG representa una complicación frecuente en las unidades de cuidados intensivos a nivel mundial. En la actualidad se ha demostrado un incremento tanto en la incidencia de sepsis, como en la mortalidad relacionada con ella.⁶⁻¹⁰ Se han

trazado muchas estrategias internacionales con vistas a mitigar este serio problema que enfrenta la salud pública universal.

Este estudio recoge una prevalencia de SG similar a la registrada mundialmente. En lo que respecta a los enfermos con SG y seropositivos al VIH, las cifras son muy variables según las publicadas en la literatura, desde 10 hasta 54 %, mientras la encontrada en este estudio fue superior al 80 % lo que pudiera estar influenciado por la alta incidencia de pacientes inmunodeprimidos por VIH atendidos en la UCI de la institución.¹¹⁻²⁰

Existe marcada participación de la respuesta inmune en la patogenia de la sepsis y la multirresistencia.²¹⁻²⁵ En este estudio se demostró que los enfermos con inmunodepresión ($CD4 \leq 250$ cel/mm³) tienen mayor probabilidad de presentar SG, además asociación entre condiciones como: seropositividad al VIH e inmunodepresión severa con el desarrollo de SG, donde ambas contribuyeron con el riesgo de desarrollar este tipo de complicación.²⁶⁻²⁸

La presente investigación centró su atención en la disfunción termorreguladora y cardiovascular; se encontró alta frecuencia de manifestaciones clínicas como: (taquicardia, hipotensión y fiebre), lo que apoya lo descrito en la literatura mundial.^{7,8,23-27}

En la SG se identifican cuatro fuentes principales de infección que son, en orden decreciente, el pulmón, el abdomen, el tracto urinario y la bacteriemia primaria;^{6,8,31,32} el presente estudio mostró las infecciones pulmonares y vasculares como foco infeccioso más frecuente, similar a los datos publicados internacionalmente.^{1,5,6,8,20-30} El paciente infectado por VIH no solo tiene predisposición a padecer infecciones oportunistas, sino también las producidas por microorganismos que causan infecciones habituales en la población general. La neumonía y la bacteriemia constituyen las afecciones más frecuentemente asociadas a este tipo de enfermos.²⁸⁻³⁰ Los microorganismos aislados en los estados de SG han revelado variaciones significativas con el transcurrir del tiempo.^{12,14,30-35} Este trabajo demostró mayor incidencia de infecciones por Gram negativos (*Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter* y la *Klebsiella*), como causa de SG, algunos aislamientos expresaron resistencia a carbapenémicos y colistina, terapias actuales más eficaces contra estos patógenos. Dichos resultados nos alertan a mantener una vigilancia estricta para evitar diseminación de cepas resistentes que aumenten la morbilidad y mortalidad de los enfermos. La flora local muestra notable predominio de microorganismos Gram negativos, esto puede ser debido a la presión selectiva por el uso de antibióticos y el número de pacientes inmunocomprometidos que se manejan en la UCI.^{5,7,27,30-35}

El presente ensayo demostró relación entre la SG y elementos como la infección por gérmenes Gram negativos y valores elevados de PCR con la evolución clínica desfavorable (no satisfactoria) de los enfermos; múltiples investigaciones avalan estos resultados, exponen igual preponderancia de bacterias Gram negativas en pacientes con shock séptico y pronóstico desfavorable así como la asociación de la SG con niveles elevados de PCR. Es bien reconocido el valor orientador en primer lugar de la PCR hacia la existencia de una infección sistémica, grave bacteriana en lugar de viral o inflamatoria, lo que demuestra su utilidad para el manejo y control evolutivo de dichos cuadros.

Estudios de este tipo demuestran la necesidad que urge a los sistemas de salud de trazar estrategias a corto plazo para el manejo de pacientes VIH y SG. Deben reorientarse las políticas salubristas en el contexto de la no utilización de forma indiscriminada y no justificada de antibióticos que podría afianzar aún más la

resistencia observada a escala mundial. La infección por el virus del VIH constituye hoy un problema importante al que se enfrentan los gobiernos, detener la transmisión constituye un gran reto pero lograr políticas de medicación correctas es también un desafío para la salud pública internacional. Ha aumentado progresivamente la sobrevivencia de estos pacientes con el uso de la terapia antirretroviral pero el gran desafío de los sistemas de salud hoy en día es tratar las enfermedades oportunistas que estos enfermos presentan y la resistencia antimicrobiana constituye un eslabón endeble aún en día pendiente de solución.

Se concluye que los pacientes VIH tienen predisposición a infecciones por microorganismos multidrogosresistentes, la proteína C reactiva es útil como marcador de sepsis grave en estos enfermos. Estudios de este tipo demuestran a los sistemas de salud la necesidad trazar estrategias a corto plazo para el manejo de pacientes con VIH y sepsis grave por microorganismos multidrogosresistentes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de ningún tipo en la realización de la investigación y redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
2. Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101:1644-55.
3. Mervin S, Clifford S, Deutschman C, Warren S, Manu S, Djilali, et al. The Third International Definition for Sepsis and Septic Shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10. doi:10001/jama.2016.0287.
4. Sands KE, Bates DW, Lanken PN. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA*. 2007;278:234-40.
5. Moss M, Martin GS. A global perspective on the epidemiology of sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;30:527-9.
6. Balk RA. Severe and septic shock: definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin*. 2015;179:92.
7. Dougnac L; Grupo chileno del estudio de la sepsis. Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidado Intensivo: Primer estudio nacional multicéntrico. *Rev Méd Chile*. 2007;135(5):620-30.
8. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2010;34:344-53.

9. Piacentini E, Ferrer R. Sepsis grave y shock séptico: Todo hecho, todo por hacer. España: Elsevier; 2012.
10. Loza Vázquez A, León Gil C, León Regido A. Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave en el paciente crítico. España: Elsevier; 2010.
11. Lovesio C. Medicina Intensiva. Patología crítica infectológica. Sepsis sistémica y shock séptico. Buenos Aires: Editorial El ateneo; 2006.
12. Llewelyn M, Chohen J. Diagnosis of infection in sepsis. Intensive Care Med. 2001;2(Suppl 1):10-32.
13. Briceño I. Sepsis: Definiciones y aspectos fisiopatológicos. Medcrit. 2005;2(8):164-78.
14. Montgomery H. Cardiac reserve: linking physiology and genetics. Intensive Care Med. 2000;26:S137-S144.
15. Martin GS, Mannino DM, Moss MD. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. Crit Care Med. 2006;34(1):15-21.
16. Brancho F. Sepsis severa y shock séptico. Medcrit. 2007;1(3):56-93.
17. Levy MM, Fink MP, Marshall JC. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. 2003; 29(4):530-38.
18. Sued O, Ben G, Pérez H. Cuidados intensivos en pacientes con infección por HIV. Rev Patología Urgencia. 2012;10:9-18.
19. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2008;36(1):296-327.
20. Hotchkiss R, Karl I. The pathophysiology and treatment of sepsis. NEJMed. 2008;348(2):138-50.
21. Park M, Pontes LC, Toledo A, Ribeiro V, Texeira D, Monteiro L. Evolutive standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal therapy: still outcome markers? Clinics. 2016;61(1):47-52.
22. Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk surgical patients. Critical Care. 2004;8(2):60-5.
23. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM. Hemodynamic variables related to outcome in septic choque. Intensive Care Med. 2015;31:1066-71.
24. Kumar A, Haery C, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock. Crit Care Clin. 2006;16:251-87.
25. French M, Keane N, McKinnon E, Phung S, Price P. Susceptibility to opportunistic infections in HIV-infected patients with increased CD4 T-cell counts on antiretroviral therapy may be predicted by markers of dysfunctional effector memory CD4 T-cells and B cells. HIV Med. 2007;8(3):148-55.

26. Vincent JL, Abraham E. The Last 100 Years of Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:256-63.
27. García T, Verdasquera D, Pérez J, Martínez I, Salazar D, Pérez M. Neumonía bacteriana en pacientes VIH/Sida. *Rev Cubana Investig Bioméd.* 2010;29(4):428-36.
28. Sogaard OS, Lohse N, Gerstoft J, Kronborg G, Ostergaard L, Pedersen C, et al. Hospitalization for pneumonia among individuals with and without HIV infection, 1995-2007: A Danish Population-Based, Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2008;47(10):1345-53. doi: 10.1086/592692.
29. Le Moing V, Rabaud C, Journot V, Duval X, Cuzin L. Incidence and risk factors of bacterial pneumonia requiring hospitalization in HIV-infected patients started on a protease inhibitor-containing regime. *HIV Med.* 2006;7(4):261-7.
30. Saindou M, Chidiac C, Miaillhes P, Voirin N, Baratin D, Amiri M, et al. Pneumococcal pneumonia in HIV-infected patients by antiretroviral therapy periods. *HIV Med.* 2015;9(4):203-7.
31. Shorr AF, tabak YP, killian A, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large US data base. *Crit Care Med.* 2006;34:2588-95.
32. Cisneros JM, Cobo J, Pujol M, Rodríguez-Bano J, Salavert M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:111-30.
33. Gatell JM, Trilla A, Latorre X, Almela M, Mensa J, Moreno A, et al. Nosocomial Bacteremia in a Large Spanish Teaching Hospital: Analysis of Factors Influencing Prognosis. *Rev Infect Dis.* 2008;10:203-10.
34. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, Mc Garry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health Care-Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. *Ann Intern Med.* 2009;137:791-7.
35. Rubio M, Romero J, Corral O, Roca V, Picazo JJ. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*: análisis de 311 episodios. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;17:56-64.

Recibido: 14/11/2017

Aceptado: 21/12/2017

Lilia María Ortega González. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.

Correo electrónico: ortegaly@ipk.sld.cu