

# *Shock séptico de origen urológico*

J. MORENO SIERRA, C. CARRO RUBIAS, J. CHICHARRO ALMARZA, SILMI MOYANO  
Y RESEL ESTÉVEZ

Cátedra de Urología.

Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid

## CONCEPTOS BÁSICOS Y GENERALIDADES

El shock es un estado clínico en el que el sistema cardiovascular es incapaz de aportar los requerimientos necesarios para el mantenimiento celular, produciendo alteraciones metabólicas graves. Un tipo especial de shock es el shock séptico o endotóxico. Este es un síndrome que se produce cuando la perfusión hística es insuficiente para mantener el metabolismo celular. Esta causado por el paso de microorganismos, productos tóxicos o sustancias liberadas como mecanismo de defensa por el propio huésped<sup>1,2</sup> al torrente circulatorio. Constituye una causa importante de mortalidad hospitalaria, con cifras próximas al 77% a pesar de un tratamiento adecuado. Esta incidencia y mal pronóstico se mantienen estables en el tiempo por falta de un diagnóstico precoz. En este sentido, deberemos estar familiarizados con este cuadro, ya que más del 50% de los casos pueden derivarse de procedimientos y manipulaciones urológicas (cistoscopia, biopsia transrectal de próstata, sondaje vesical, dilataciones uretrales, etc).

La insuficiencia circulatoria del shock séptico se caracteriza por la pérdida de regulación de la microcirculación periférica debido a cortocircuitos arteriovenosos, con una disminución de las resistencias vasculares periféricas, lo que se traduce en un incremento del gasto cardiaco en una fase hiperdinámica inicial. Esta insuficiencia se ve agravada por un componente cardiogénico (factor depresor del miocardio), y por un componente hipovolémico (salida de plasma al espacio extravascular a través de las células endoteliales lesionadas). En fases más avanzadas puede sobrevenir un estado de hipermetabolismo y fracaso multiorgánico generalizado, que cursa con disminución del gasto cardiaco y resistencias vasculares periféricas elevadas.

La Sociedad Americana de Medicina Intensiva ha definido los términos relacionados con los cuadros de sepsis<sup>3,4</sup> de la siguiente forma:

## INFECCIÓN

Respuesta inflamatoria por invasión tisular de microorganismos.

## BACTERIEMIA

Presencia de bacterias viables en sangre, habitualmente transitoria y asintomática.

## SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS)

Puede etiquetarse un proceso como SIRS cuando acontecen dos o más de los siguientes apartados:

- Temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  ó  $< 36^{\circ}\text{C}$
- Frecuencia cardiaca  $> 90$  pulsaciones/minuto.
- Frecuencia respiratoria  $> 20$  inspiraciones por minuto, ó Pa CO<sub>2</sub>  $> 32$  mm de Hg.
- Más de 12000 leucocitos/mm<sup>3</sup> ó menos de 4000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, ó más del 10% de formas inmaduras.

## SEPSIS O SEPTICEMIA

Implica la presencia de bacterias en sangre asociada a alteraciones metabólicas y hemodinámicas, a partir de un foco de infección. Dicho de otra manera se trata de un Síndrome de Respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) como respuesta a infección. Se considera como sepsis severa a aquella situación asociada a disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión y como shock séptico instaurado cuando coexisten tres o más de los siguientes puntos: 1º) PAS  $<$  de 80 mm de Hg, 2º) Diuresis  $<$  25 ml/h, 3º) Piel fría, sudorosa, con acrocianosis y/o IC menor de 215 l/min/m<sup>2</sup>, 4º) Acidosis metabólica: CO<sub>3</sub>H  $<$  de 21 mEq/l y/o ácido láctico mayor de 15 mg/dl y 5º) Necesidad de drogas para mantener una adecuada función mental, cardiaca o renal.

## SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA (MODS):

Presencia de función orgánica alterada en paciente enfermo cuya homeostasis no puede ser mantenida sin tratamiento.

## SHOCK SÉPTICO DE ORIGEN UROLÓGICO

Después de analizar los conceptos de la Sociedad Americana de Medicina Intensiva, queremos aclarar el concepto de sépsis de origen urológico. Este proceso puede ser considerado como el cuadro más grave, rápido y agresivo de una infección urinaria complicada.

El conocimiento de las manifestaciones clínicas del shock séptico, de sus complicaciones y su fisiopatología, constituyen la base del tratamiento del shock séptico una vez instaurado éste<sup>9</sup>. Por este motivo analizaremos brevemente estos aspectos antes de analizar su tratamiento.

## BASES FISIOPATOLÓGICAS DEL SHOCK SÉPTICO

El shock séptico se desencadena por interacción de diversos productos bacterianos existentes en la sangre con sistemas mediadores del huésped, estableciéndose un círculo vicioso. De esta forma, se produce una alteración en la microcirculación y posterior agresión progresiva del endotelio capilar. Las células endoteliales parecen ser los principales puntos diana.

Se producen signos de citotoxicidad, cortocircuitos capilares, estancamiento en vénulas postcapilares, extravasación capilar generalizada y formación de trombos de polimorfonucleares, plaquetas y fibrina. La infección no es por sí misma la causa de la disfunción, sino la propia respuesta del organismo a la agresión. Leucotrienos y Factor Activador de Plaquetas estimulan la agregación de neutrófilos, lo que incrementa la capacidad de fagocitosis. Este hecho, que en presencia de infección bacteriana representa una respuesta beneficiosa, en el shock séptico se convierte en la principal causa de lesión endotelial. La sepsis es una respuesta inflamatoria sistémica inducida por una serie de mediadores endógenos cuyos efectos e interacciones<sup>38</sup> no son idénticos en cada caso. Entre los mediadores involucrados figuran<sup>7,8</sup> el Factor de Necrosis Tumoral (TNF); Interleukinas (IL); Factor Activador de Plaquetas (FAP); Leucotrienos, Prostaglandinas y Tromboxano A2 procedentes de la vía del ácido araquidónico; y el Gamma-Interferón. Los factores microbianos<sup>85</sup> desencadenantes han sido resumidos en la tabla 1, pudiendo actuar por diferentes vías<sup>11</sup>:

TABLA 1

- Lipopolisacáridos (lípidos A) de los gérmenes gram (-).
- Peptidoglicanos de los gérmenes gram (+).
- Polisacáridos de manosa de los hongos.
- Enzimas extracelulares (estreptoquinasa).
- Toxinas (endotoxinas del estafilococo).

1. *Activación del Factor XII o de Hageman* (Activación de la Coagulación Intrínseca, Activación de la vía Precaliciéina- Caliciéina-Cininas).

2. *Liberación de mediadores* [IL-1, IL-6, IL-4, IL-8, Gamma-Interferón, Tromboxano  $\Lambda_2$ , prostaglandinas, leucotrienos, FAP, y el Factor de Necrosis Tumoral (TNF alfa)]. El TNF alfa es el principal mediador en el shock séptico, produciendo liberación de radicales libres de oxígeno, liberación de eicosanoides, generación de óxido nítrico, y alteración en la formación de surfactante pulmonar.

3. *Activación del complemento* (vías intrínseca o extrínseca).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SHOCK SÉPTICO

A continuación resumiremos las principales manifestaciones clínicas del shock séptico. En este sentido, el cuadro estará dominado por las manifestaciones cardiopulmonares:

### *Hipotensión*

Debida a fístulas A-V, depresión miocárdica e hipovolemia funcional.

### *Fiebre*

No es constante y en ocasiones puede detectarse hipotermia<sup>10</sup> (signo de mal pronóstico).

### *Hiperventilación*

Esta manifestación puede producir alcalosis respiratoria por hipoxemia y/o acidosis metabólica por incremento del ácido láctico.

### *Alteración del SNC*

Letargia, obnubilación, desorientación, agitación, etc.

### *Insuficiencia renal*

Puede producirse una necrosis tubular aguda, y más raramente una necrosis cortical renal bilateral.

### *Trastornos de la coagulación*

Plaquetopenia en el 70% de los casos. Ante un recuento de plaquetas menor de  $50000/\text{mm}^3$ , hay que sospechar un cuadro de Coagulación Intravascular Diseminada (CID)<sup>85</sup>.

### *Manifestaciones digestivas (30 %)*

Nauseas, vómitos, diarrea, íleo paralítico, hemorragia digestiva alta, necrosis hepática, necrosis intestinal, etc.

### *Manifestaciones cutáneas*

Pustulas, vesículas, lesiones ampollosas necróticas, acrocianosis, acrocrosis, etc.

Stevens en 1983<sup>87</sup> describió un sistema para valorar la gravedad de la sepsis (SSS, Septic Severity Score), en el que se da un valor numérico a las alteraciones orgánicas, dependiente de la gravedad del proceso.

Los principales indicadores de Fallo Multiorgánico son oliguria, aumento de la bilirrubinemia cuando hay afectación hepática, alteración del SNC, y Coagulación Intravascular Diseminada<sup>6</sup>.

## **PROFILAXIS DEL SHOCK SÉPTICO**

A continuación analizaremos una serie de medidas que pueden ayudar a prevenir el shock séptico, mejorando el pronóstico de estos pacientes:

- Diagnóstico precoz
- Control de enfermedades asociadas (obesidad, malnutrición, diabetes mellitus, alcoholismo, leucemia, linfomas, carcinoma diseminado, tratamien-

to quimioterápico y/o inmunosupresor, nutrición parenteral, infecciones del tracto digestivo, infecciones de vías biliares, infecciones de vías urinarias, uropatía obstructiva infectada e infecciones en el postoperatorio<sup>5</sup>).

- Acortar los tiempos quirúrgicos.
  - Correcto manejo del estado de hidratación y nutrición del paciente (sueroterapia, nutrición parenteral).
  - Profilaxis antibiótica<sup>11,13,18,19,21</sup>. Este apartado puede consultarse en el capítulo correspondiente de este libro.
  - Correcto manejo de las heridas quirúrgicas.
  - Movilización precoz, para evitar la aparición de úlceras de decúbito, mediante cambios posturales y apósitos.
  - Retirada precoz de tubos de drenaje, cateteres intravenosos, sondas vesical y nasogastrica.
  - Analgesia, para evitar inmovilización de secreciones bronquiales y aspiraciones, pudiendo ser aconsejable el bloqueo intercostal<sup>26</sup>.
- Aspiración de secreciones bronquiales, en pacientes con tubo endotraqueal.
- Localización y tratamiento del foco infeccioso [infecciones respiratoria (causa más frecuente de fiebre postoperatoria)<sup>14,18,53</sup>, urinaria<sup>12,13,16,27</sup> intraabdominal<sup>14</sup>, de herida quirúrgica<sup>22</sup>, cateteres intravenosos, infecciones intestinales, contaminación de líquido de perfusión, etc]<sup>11,23</sup>.

## TRATAMIENTO DEL SHOCK SÉPTICO.

### CONOCIMIENTOS BÁSICOS

El tratamiento del shock séptico deberá instaurarse antes de que la lesión celular resulte irreversible, evitando estados de hipermetabolismo y el fallo multiorganico. En los casos de shock séptico deberemos aumentar el aporte de oxígeno mediante un incremento del gasto cardiaco (aumentando contractilidad, precarga y disminuyendo la postcarga). No debiéndose considerar el aumento del gasto por aumento de la frecuencia cardiaca. Por otra parte, el aumento de la cantidad de oxígeno puede lograrse aumentando la hemoglobina (transfusiones) y aumentando la saturación de oxígeno.

A continuación analizaremos las reglas básicas que constituirán el soporte del tratamiento del shock septico.

#### *1. Reanimación inicial y soporte hemodinámico*

Traslado del paciente a una Unidad de Cuidados Intensivos. Colocación del paciente en decúbito supino con las extremidades inferiores formando un ángulo de 30° con el plano de la cama. Inmediatamente deberemos conseguir

dos vías intravenosas periféricas para perfundir rápidamente 500-1000 ml de solución cristaloides. Controlar la perfusión periférica con mediciones de tensión arterial, frecuencia cardíaca y exploración de extremidades.

Si persisten signos de déficit de perfusión, infundiremos otros 500-1000 ml de cristaloides en dos horas. Si continúa el cuadro se iniciará transfusión de hematíes, sobre todo si hay caída de hematocrito  $< 30\%$  o hemoglobina  $< 9$  gr/dl. Debe añadirse un diurético (Furoscimida), para mantener una diuresis  $> 20$  ml/h y prevenir el edema agudo de pulmón<sup>49</sup>. En el 30% de los pacientes se corregirá la hipotensión únicamente con la administración de soluciones cristaloides.

Debe realizarse control de presión arterial, presión venosa central (vía central), frecuencia cardíaca, diuresis, frecuencia respiratoria, y temperatura. Si tras 1-3 horas de aporte de líquidos el shock persiste o la presión venosa central es mayor de 8 cm de agua, es conveniente colocar un catéter de Swan-Ganz para controlar la presión capilar pulmonar. Lo ideal sería mantener dicha presión entre 15-18 mmHg. Mientras la PVC sea menor de 12 cm de agua y la presión capilar pulmonar sea menor de 16 mmHg, el aporte de líquidos debe ser rápido.

Deberá iniciarse la perfusión de fármacos presores cuando la presión venosa central asciende a 12 cm de agua o la PCP llega a 16 mmHg y persiste hipotensión. En estos casos estará indicado utilizar alguno de los siguientes medicamentos:

### *Dopamina*

Fármaco de elección para mejorar el shock con disminución de gasto cardíaco y disminución de la presión arterial una vez mejorada la precarga. Su efecto es dosis dependiente:

- 0-2 ( $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ): vasodilatación esplácnica, mesentérica y renal.
- 2-10 ( $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ): añade efecto beta 1 .
- Mayor de 10 ( $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ): añade efecto alfa.

El tratamiento se iniciará a dosis de 5 ( $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ). Si persiste la hipotensión aumentaremos la dosis progresivamente cada 5 minutos hasta llegar a 20 ( $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ). Si no hay respuesta volveremos a la dosis inicial, asociando noradrenalina a dosis de 0,1 ( $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ). (dosis máxima 1 ( $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ )).  
*Dobutamina* (efecto  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y débil  $\alpha$ )

Puede producir hipotensión por vasodilatación muscular. Es menos taquicardizante que la Dopamina. Debido al aumento del gasto cardíaco e hipotensión, puede producir disminución de la presión capilar pulmonar. Es

muy útil para aumentar la contractilidad si no hay hipotensión. Se puede asociar a Dopamina si el índice cardíaco es menor de 2,8 l/min./m<sup>2</sup> y la PCP es mayor de 16 mmHg. Retirla si la presión arterial es menor de 90 mmHg o la frecuencia cardíaca es mayor de 135 latidos/min. Su tratamiento no debe prolongarse más de 72 horas. Su dosis habitual es similar a la de la Dopamina.

### *Noradrenalina* (efecto $\alpha_1$ , $\alpha_2$ y $\beta_1$ )

Se utiliza cuando el shock no responde a Dopamina y Dobutamina. Puede emplearse en el shock séptico inicial para aumentar la presión de perfusión, pero puede disminuir la perfusión mesentérica y renal. La vasoconstricción puede producir disminución del gasto cardíaco si la función del ventrículo izquierdo está alterada. Se usa a dosis de 2-8  $\mu$ g/minuto.

En las fases finales del shock, puede ser necesario el uso de bloqueantes alfa-adrenérgicos (Fentolamina, Fenoxibenzamina) asociados a agentes inotrópicos positivos. Si la diuresis es < 30 ml/h y la presión arterial es > 60 mmHg, administraremos 40-80 mg de Furosemida.

La disminución de la postcarga para mejorar el aporte es delicada, pues la mayoría de los pacientes presentan hipotensión con disminución de las resistencias vasculares periféricas, y en estas circunstancias utilizar un vasodilatador debe ser valorado cuidadosamente. El fármaco de elección es el nitroprusiato, que se inicia con infusión de 0,5  $\mu$ g/Kg./min. (dosis máxima: 5-7  $\mu$ g/Kg./min.).

## *2. Soporte respiratorio*

Mantener la saturación de oxígeno por encima del 95 %, con una presión arterial de oxígeno por encima del 60%. Podemos iniciar el soporte respiratorio con mascarilla, administrando oxígeno a 2-3-litros/min, con una FiO<sub>2</sub> al 35%. Deberemos realizar controles gasométricos periódicos. Si a pesar del aumento de la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) la presión arterial de oxígeno permanece por debajo de 60, está indicada la intubación con presión positiva al final de la espiración (PEEP).

A continuación, expondremos los criterios de intubación en pacientes sin antecedentes pulmonares previos: 1º) Presión de inspiración inferior a 25 cm de agua, con capacidad pulmonar inferior a 15 ml/kg. y frecuencia respiratoria superior a 30 inspiraciones/minuto, 2º) Obstrucción alta de vías aéreas, 3º) PaO<sub>2</sub> inferior a 60 mm de Hg con FiO<sub>2</sub> superior al 60%, 4º) PaCO<sub>2</sub> superior a 50 mm de Hg con pH menor de 7,3 y 5º) Frecuencia respiratoria superior a 30 inspiraciones/minuto.

En un paciente con EPOC, podemos admitir un descenso de PaO<sub>2</sub> hasta 35-45 mm de Hg, y un descenso de pFI hasta 7'25.

El tratamiento del Síndrome de Distress Respiratorio se basa en la ventilación mecánica con presión positiva al final de la inspiración, comenzando a 8-10 cm de agua.

### 3. *Transfusión*

Podemos contribuir a aumentar el aporte de oxígeno a los tejidos, aumentando la cantidad de hemoglobina circulante. El valor óptimo del hematocrito es 30-33%, en el que se alcanza la mejor relación entre el transporte de oxígeno y la viscosidad de la sangre<sup>20</sup>.

### 4. *Corrección de la acidosis*

Suele corregirse al tratar el foco primario. Se utiliza bicarbonato sódico si el pI < 7,2 según la fórmula: mEq. de bicarbonato = EB × peso × 0,3.

### 5. *Tratamiento de la Coagulación Intravascular Diseminada*

También suele resolverse al corregir el foco de sepsis. Si es asintomático, no requiere tratamiento. El tratamiento se basa en aportar plaquetas y factores de coagulación en forma de plasma fresco.

### 6. *Suspender medicación inmunosupresora*

Además, en estos pacientes, hay que realizar cobertura antibiótica para Pseudomona aeruginosa y Estafilococo metilicín-resistente. Se recomienda iniciar tratamiento con Aminoglucósidos, especialmente Amikacina, con un beta-lactámico antipseudomona. Si a los 3-5 días persiste fiebre, asociar Vancomicina. Si persiste a los 7 días, y no se ha llegado al diagnóstico etiológico, añadir al tratamiento Anfotericina B. Mantener el tratamiento mientras persiste granulocitopenia, hasta completar tres semanas.

### 7. *Naloxona*

Se ha utilizado en shock séptico refractario<sup>43</sup>. Se han demostrado mejoras de supervivencia de forma experimental.

## 8. Corticoides

No se ha demostrado ningún efecto beneficioso del tratamiento con corticoides en el shock séptico<sup>31,32,33</sup>.

## 9. Tratamiento del Fallo Multiorgánico

En algunos pacientes, la reanimación va seguida de un periodo inicial de estabilidad. Esta breve fase puede seguirse de un periodo de hipermetabolismo con un fracaso sucesivo de órganos, instaurándose un estado de deterioro continuo, con infecciones recidivantes, insuficiencia sucesiva de órganos, coagulopatía, y encefalopatía en las últimas fases. La etiología de este proceso es dudosa, pudiendo depender del grado de hipoxia y lesión celular del episodio inicial del shock. Hay testimonios cada vez más numerosos de que pueda deberse a infección por gérmenes intestinales<sup>6</sup>.

No hay un tratamiento específico, basándose éste en asegurar un aporte de oxígeno suficiente, realizar una terapia agresiva de lesiones e infecciones, realizar un tratamiento de la Insuficiencia pulmonar y renal, y realizar un tratamiento nutritivo agresivo precoz, dando prioridad a la nutrición enteral sobre la nutrición parenteral. Se ha propuesto la descontaminación antibiótica selectiva del intestino.

## 10. Tratamiento del foco séptico

Las causas más frecuentes de sépsis son las infecciones urinarias, del aparato digestivo, útero y pulmón<sup>88</sup>. Los gérmenes aislados con mayor frecuencia en la sépsis urológica son los gram negativos. Por tanto la base del tratamiento una vez conseguida la reanimación inicial del paciente en estado de shock se basará en el control del foco infeccioso, mediante el inicio con una pauta empírica de antibióticos y en la realización de hemocultivos. Para finalizar deberemos prescribir antibióticos ajustados a los cultivos realizados y drenar el foco séptico, dependiendo de su localización y etiología<sup>13</sup>. Por este motivo el especialista en Urología deberá estar familiarizado con todas las causas de bacteriemia, tanto urológicas como no urológicas.

## FOCOS SEPTICOS NO UROLOGICOS.

### SINUSITIS

Los gérmenes más frecuentemente relacionados en el ambiente intrahospitalario son *Enterobacter*, *Enterococo* y *Pseudomona aeruginosa*<sup>54</sup>. Lo ideal es retirar la sonda nasogastrica, o el tubo nasotraqueal, que suele ser el ori-

gen de la infección. El antibiótico de elección es un beta-lactámico con actividad antipseudomona (Imipenem, Meropenem, Ceftazidima, Cefepima, Cefpiroma o Piperacilina-tazobactam) o Ciprofloxacino. Se puede asociar un Aminoglucósido. En pacientes con enfermedades de base e inmunodeprimidos debemos considerar la infección por *Aspergillus*.

Como tratamiento complementario puede usarse corticoides tópicos intranasales y vasoconstrictores (fenilefrina) durante 3-5 días, pudiendo ser necesario el drenaje quirúrgico.

## INFECCIÓN DE LA HERIDA QUIRÚRGICA

Los gérmenes más habituales localizados en la herida quirúrgica son *Staphylococcus aureus* y *Estreptococo* del grupo A. Se iniciará el tratamiento antibiotico con Cloxacilina, Amoxicilina-clavulánico, o Cefalosporinas por vía oral. Cuando se desarrollen colecciones purulentas será necesario efectuar su drenaje.

En la celulitis necrotizante, los principales microorganismos involucrados son *Clostridium* y *Estreptococo* beta hemolítico del grupo A<sup>51</sup>, aunque también pueden localizarse Enterobacterias, Cocos gram negativos y otros anaerobios. En estos casos deberemos realizar desbridamiento quirúrgico de la herida. La sospecha nace si la progresión es rápida, si aparece en las primeras 48 horas del postoperatorio, si existe importante afectación del estado general, y si aparece equímosis o gas en los tejidos<sup>52</sup>. En estos casos será importante asociar tratamiento con Penicilina G sódica (4 millones de unidades i.v./4 horas) asociada a Clindamicina (600 mg i.v./6 horas).

## DIARREA INFECCIOSA

Deberá tenerse presente la posibilidad de *Clostridium difficile*<sup>53</sup>.

El tratamiento inicial consistirá en rehidratar correctamente al paciente:

- vía oral si es posible
- evitar ingesta de lácteos
- retirar antibioterapia
- utilizar anticolinérgicos (difenoxilato, loperamida) si fuesen necesarios.

El tratamiento antimicrobiano empírico debe realizarse si aparece fiebre, escalofríos, alteración del estado general, deshidratación, síndrome disentérico, o el paciente es mayor de 65 años, padece una enfermedad de base, presenta patología vascular (especialmente aneurisma aórtico), o es un inmunodeprimido. Puede usarse Ciprofloxacino o Cotrimoxazol, por vía oral o i.v.

durante 3-5 días. Si se sospecha *Clostridium difficile* se suspenderá antibioterapia y se pautará tratamiento con Vancomicina, a dosis de 125 mg v.o./6 horas, durante 7-10 días. Hay recaída en el 20% de los casos en el siguiente mes. Puede requerir tratamiento con Metronidazol, si hay íleo paralítico, y colectomía en casos de dilatación aguda de colon<sup>63</sup>.

## INFECCIÓN DE CATETERES Y/O CONTAMINACIÓN DEL LÍQUIDO PERFUNDIDO

Los gérmenes más frecuentemente involucrados en este apartado son: *Staphylococcus coagulasa* negativos y *S. aureus*. Con menos frecuencia: Enterobacterias, *Pseudomona aeruginosa*, *Enterococcus*, *Streptococcus viridans* y *Cándida*. Un catéter de inserción periférica debe retirarse siempre. Los cateteres centrales pueden mantenerse si el paciente no sufre sepsis ni infección local severa.

La flebitis moderada aparecida en el curso de los tres días siguientes a la colocación del catéter puede tratarse sintomáticamente con analgésicos y antiinflamatorios, pero cuando se detecta fiebre o inflamación local importante, supuración o signos de sepsis, deberá procederse a su retirada asociada con tratamiento antibiótico (Cloxacilina, Teicoplanina o Vancomicina, asociados a un Aminoglucósido o Aztreonam). Cuando sólo se descubre fiebre, podremos esperar 6 horas tras la retirada del catéter, ya que en estos casos puede no ser necesario el tratamiento antibiótico. En cualquier caso, la antibioterapia se mantendrá hasta 2-3 días después de desaparecer el proceso.

Si se aísla *Staphylococcus aureus* el tratamiento se continuará durante 2 semanas y cuando se trata de un catéter central que no puede ser retirado, el tratamiento deberá mantenerse de 14-21 días, retirando el catéter si la fiebre persiste a los 2-3 días de tratamiento antibiótico, o si en el hemocultivo se aísla *Candida*, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Micobacterias*, o infección polimicrobiana. La candidemia suele resolverse con la retirada del catéter<sup>65</sup>.

Cuando sospechemos una flebitis supurada el método diagnóstico ideal será la *tomografía computarizada con contraste*. Y ante la persistencia de bacteriemia o de embolismos pulmonares sépticos, procederemos al tratamiento quirúrgico, aconsejándose añadir heparina<sup>66,67,68</sup>.

## NEUMONÍA

Los microorganismos causales más frecuente de neumonía son: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia* en pacientes previamente sanos. En neumonías moderadas se realizará tratamiento con Cefa-

losporinas de tercera generación (Cefotaxima, Ceftriaxona) o Amoxicilina-clavulánico, asociada a un macrólido. Las neumonías que requieren cuidados intensivos precisaran de tratamiento con Cefalosporinas de tercera o cuarta generación (Cefpiroma o Cefepima), con Ofloxacino o Eritromicina. En ambos casos la duración total del tratamiento deberá ser de aproximadamente 7-10 días.

Las neumonías necrotizantes suelen ser intrahospitalarias, siendo sus principales causas: flora orofaríngea (Anacrobios), Estafilococos aureus, Enterobacterias y Mycobacterium tuberculosis. Tienen tendencia a la abscesificación y su tratamiento debe incluir: fisioterapia, cambios posturales<sup>20</sup> y tratamiento antibiótico según el tipo de afectación:

*Absceso único:* Clindamicina, Amoxicilina-clavulánico, o la asociación de penicilina G sódica con Metronidazol.

*Abscesos múltiples:* Cloxacilina o Vancomicina, asociada a un Aminoglucósido.

*Neumonía necrotizante:* Cefalosporinas de tercera generación, asociada a Clindamicina o Metronidazol. Considerar la posibilidad de tuberculosis.

Si la evolución es favorable la fase aguda se resolverá antes de diez días, con el tratamiento adecuado. Se deberá continuar el tratamiento con Clindamicina o Amoxicilina-clavulánico por vía oral hasta la resolución completa de la imagen radiológica u obtener una cicatriz residual estable (4-8 semanas). Debe considerarse la posibilidad de una exéresis quirúrgica si se produce hemorragia importante, existe neoplasia obstructiva, si persiste la fiebre tras dos semanas de tratamiento o no hay cambios en la imagen radiológica al cabo de un mes.

## ÚLCERAS POR DECUBITO

Los agentes más frecuente involucrados en esta patología son: Enterobacterias y microorganismos anaerobios de la flora fecal, Staphylococcus aureus y Streptococcus del grupo A. El tratamiento consistirá en mantener la extremidad elevada e inmovilizada, pudiendo ser necesario el desbridamiento quirúrgico. Una Fluorquinolona, asociada a Clindamicina o Metronidazol puede ser un tratamiento oral eficaz. Si es necesaria la utilización de la vía parenteral, utilizaremos Imipenem, Meropenem o Piperacilina-tazobactam.

## ABSCESOS INTRAABDOMINALES. PERITONITIS

En casos de peritonitis primaria en pacientes en hemodiálisis, el principal germen involucrado es Staphylococcus aureus, seguido de Estafilococo coagulasa negativo, Enterobacterias, Enterococos y Candida. Se tratan con Van-

comicina, asociada a Gentamicina intraperitoneal. Las peritonitis secundarias y abscesos intraabdominales suelen ser causadas por flora polimicrobiana aerobia (Enterobacterias, Enterococos) y anaerobias (Bacteroides, Peptoestreptococos, Fusobacterium y Clostridios)<sup>74</sup>. Se aconseja tratamiento con Cefalosporinas de tercera o cuarta generación, o con Ciprofloxacino asociado a Metronidazol. El mejor método diagnóstico del absceso es la tomografía computarizada<sup>47</sup>. Ante un absceso único y bien delimitado, puede considerarse el drenaje percutáneo<sup>44</sup>. Si la evolución no es buena, o el absceso se localiza en un fondo de saco, o es múltiple, o es un absceso entre asas, se realizará el drenaje quirúrgico de entrada<sup>45,46</sup>. En las peritonitis secundarias, habrá que realizar exclusión del asa afecta.

## SEPSIS POR BCG

En estos caso se requiere terapia precoz con esteroides y antituberculostáticos específicos. Debe sospecharse en todo paciente con fiebre de origen desconocido y antecedente de tratamiento con BCG en los últimos 3 años.

## FOCOS SÉPTICOS UROLÓGICOS

### INSUFICIENCIA RENAL

En pacientes en tratamiento con hemodiálisis está indicado el régimen antibiótico con Cloxacilina, Cefazolina, Amoxicilina-clavulánico, o Vancomicina durante 14 días, seguida de otras dos semanas de tratamiento oral. Debemos ajustar la dosis al grado de insuficiencia renal.

### ABSCESOS RENALES

Existen dos posibles vías de acceso del germen: 1º) *vía hematógena* (Staphylococcus aureus, 90%) y 2º) *vía ascendente* (E. coli y Proteus). Deben considerarse una serie de factores predisponentes (medicación intravenosa, adictos a drogas por vía parenteral, hemodialisis, diabetes, etc) y la unilateralidad es la norma (97 %). Está indicado el tratamiento con Cefalosporinas de tercera generación (Cefotaxima, Ceftriaxona) o de cuarta generación (Cefepima). Si el paciente es portador de sonda vesical, se ha manipulado endourológicamente, o ha recibido tratamiento antibiótico previo, se debe asociar Ampicilina y un Aminoglucósido. Los alérgicos a beta-lactámicos pueden ser tratados con Ciprofloxacino y Vancomicina (1 gr/IV/12 h). Debemos mantener el tratamiento durante 4 semanas.

### 1º) Absceso intrarrenal

Son abscesos unilaterales que cursan con fiebre, escalofríos, dolor en fosa lumbar y síntomas urinarios cuando el absceso entra en comunicación con la vía excretora. En ocasiones puede palparse una masa en la exploración física, siendo en estos casos prioritarias las pruebas de diagnóstico por imagen (ultrasonografía, tomografía computarizada), que en ocasiones pueden ser utilizadas como guía de punciones percutáneas. El tratamiento antibiótico es imprescindible (oxaciclina o nafcilina, 100-200 mg/Kg/día/IV).

Si se trata de abscesos de pequeño tamaño realizaremos controles ecográficos periódicos y ante la persistencia de fiebre después de 5 días de tratamiento antibiótico, aumento de tamaño o desarrollo de uropatía obstructiva, procederemos a su drenaje.

### 2º) Absceso corticomedular

Se deben a anomalías de la vía excretora (obstrucción, reflujo) y/o enfermedades predisponentes (litiásicas, diabetes). Como en el caso de los abscesos intrarrenales, una de las complicaciones es la perforación de la cápsula renal y su conversión en un absceso perirrenal. Su sintomatología y métodos diagnósticos son similares a los descritos en el absceso intrarrenal. El tratamiento inicial es la antibioticoterapia (ampicilina 1gr/6h/IV o cefazolina 1gr/8h/IV asociados a un aminoglucosido ajustado a la función renal (1mg/kg/8h) (Tobramicina 100 mg/12h/IV ó Gentamicina 80 mg/12h/IV). Cuando desaparezca la sintomatología iniciaremos un ciclo de antibioticoterapia oral, no siendo habitualmente necesario el drenaje.

### 3º) Absceso perirrenal

Se produce como consecuencia de abscesos intrarrenales o corticomedulares. Los datos clínicos y diagnósticos son similares a los comentados con anterioridad. Deberá considerarse de forma indiscutible el drenaje (percutáneo o quirúrgico), asociado a antibioticoterapia. La vía percutánea se utilizará en abscesos pequeños y no tabicados. Por otra parte, cuando la evolución sea tórpida o de gran tamaño debemos realizar un drenaje quirúrgico. Sea como fuere, cuando se trate de un absceso secundario a extravasación de orina, se asegurará el drenaje de la vía urinaria.

## POLYQUISTOSIS y QUISTES INFECTADOS

En estos casos deberemos evitar en la medida de lo posible el drenaje quirúrgico, pues el quiste abscesificado puede ser de difícil localización. En caso necesario, se intentará su drenaje de forma percutánea mediante control en-

cográfico. Dado que los gérmenes son similares a los responsables del absceso renal, pueden utilizarse los mismos antibióticos.

### PIELONEFRITIS AGUDA

El agente etiológico más frecuentemente involucrado en la pielonefritis aguda es el *E. coli*, aunque deberemos considerar la existencia de otros gérmenes menos frecuentes como *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomona aeruginosa* y *Enterococcus*. En casos de litiasis coraliforme o sondaje uretrovesical permanente, el *Proteus* es el más habitual. *Estreptococo* del grupo B puede observarse en mujeres embarazadas, neonatos, ancianos y pacientes diabéticos. *Enterococcus* es frecuente en pacientes ancianos con sonda vesical permanente y que han recibido tratamiento antibiótico con Cefalosporinas.

En pacientes sin riesgo de infección por microorganismos multirresistentes y con estabilidad hemodinámica podremos prescribir Cefalosporinas de tercera generación (Cefoxitina, Ceftriaxona) o Aminoglucósidos, en una dosis única diaria.

Los pacientes con riesgo de infección por microorganismos multirresistentes (infección hospitalaria, manipulación urológica, sonda vesical permanente, antibioterapia previa), o con inestabilidad hemodinámica pueden tratarse con una Cefalosporina antipseudomona (Ceftazidima, Cefepima) o Aztreonam, asociados a Ampicilina. También se puede utilizar monoterapia con un Carbapenem (Imipenem o Meropenem) o Piperacilina-tazobactam. En caso de shock séptico, debemos añadir tratamiento con un Aminoglucósido a cualquiera de las pautas mencionadas.

Una vez resuelta la fase aguda, podremos continuar tratamiento por vía oral según el antibiograma y la sensibilidad del germen, hasta completar 14 días de tratamiento, usando preferentemente Fluorquinolonas o Cotrimoxazol. A las dos semanas debe realizarse un urocultivo de control tras finalizar el tratamiento.

La persistencia de fiebre tras tres días de tratamiento, o una agravación clínica, debe hacernos sospechar resistencia del germen al antibiótico, existencia de una colección supurada (absceso, quiste infectado, hidronefrosis infectada, pionefrosis), desarrollo de una necrosis papilar, pielonefritis enfisematosa, y la existencia de una nefritis bacteriana aguda focal.

La presencia de una hidronefrosis infectada debe resolverse inmediatamente mediante cateterismo endoscópico retrógrado o una nefrostomía percutánea.

### PROSTATITIS BACTERIANA

Los gérmenes más frecuentemente aislados en casos de prostatitis aguda bacteriana son *E. coli*, otras Enterobacterias y *Pseudomona aeruginosa* y con menos frecuencia *Enterococos* y *Stafilococcus aureus*. Se recomienda realizar

un tratamiento con Cefalosporinas de tercera generación, Aztreonam, o un Aminoglucósido, asociados a Ampicilina. Si el paciente es portador de sonda vesical, debemos elegir un antibiótico con actividad antipseudomona (Aztreonam, Ceftazidima, Cefepima) asociado a Ampicilina, o monoterapia con Piperacilina-tazobactam o con un Carbapenem (Imipenem, Meropenem).

Cuando se inicie la mejoría del proceso podremos sustituir la prescripción del antibiótico y la vía de administración, manteniendo la vía oral durante 1 mes (Fluorquinolonas y Cotrimoxazol). Realizaremos un urocultivo a los 15 días, al mes y a los 6 meses de finalizado el tratamiento.

En los casos de retención urinaria asociada será preferible la realización de una talla suprapúbica a un sondaje uretral, siendo recomendable la utilización de laxantes.

Cuando a los tres días de iniciado el tratamiento, la evolución no es favorable, deberemos sospechar el desarrollo de un absceso intraprostático. En estos casos se procederá a su drenaje mediante punción ecodirigida y cultivo del líquido extraído de la punción.

## NUEVAS TERAPIAS EN EL TRATAMIENTO DEL SHOCK SEPTICO<sup>84</sup>

El conocimiento de los cambios fisiopatológicos que acontecen en el SIRS, junto con el descubrimiento de nuevas técnicas moleculares, ha conducido al ensayo de nuevas medidas terapéuticas en el tratamiento del shock séptico<sup>40,84</sup>. Se han desarrollado 2 anticuerpos monoclonales específicos contra el lípido A: el Ac. IgM IIA-1A, producido por la exposición de células inmunes a la variedad J5 de E. Coli, y el Ac E5, objeto reciente de un estudio doble ciego en pacientes con sepsis y Fallo Multiorgánico. El Ac E5 no reduce la mortalidad, pero reduce la incidencia de FMO en pacientes con sepsis y previene el distress respiratorio y las alteraciones del SNC de forma significativa, con relativa seguridad en el tratamiento. Los anticuerpos contra el lípido A parecen prometedores en el tratamiento del shock séptico. Se han utilizado análogos del lípido A para inhibir citokinas inducidas por lipopolisacáridos, con mejoría de la supervivencia en ratones.

Debido a la gran cantidad de mediadores involucrados en la respuesta inflamatoria, hay una gran variedad de interacciones moleculares que pueden ser modificadas. Se han desarrollado Ac IgG anti FNT<sup>36,78</sup>, como el MAK-195F<sup>81</sup> y el CDP571, ensayados en animales, y cuyos primeros ensayos en seres humanos indica que pueden revertir los síntomas del shock. La Pentoxifilina<sup>75</sup> es un inhibidor de la producción de FNT. Un dímero recombinante procedente de la fusión de un fragmento de FNT y de un fragmento de la fracción Fc de IgG1 (TNFR:Fc)<sup>80</sup> neutraliza el FNT y aumenta la supervivencia en modelos animales con endotoxemia y bacteriemia, aunque los resultados en seres humanos son desalentadores, con incluso aumento de mortalidad a altas dosis.

La IL-1 es un potente mediador del SIRS. Esta citokina es producida por los macrófagos. Actúa sinérgicamente con el FNT para reproducir los síntomas del shock<sup>39</sup>. El receptor para este mediador puede ser bloqueado por una molécula endógena que puede ser reproducida mediante la técnica del DNA recombinante. También se han desarrollado bloqueantes para receptores de FNT, FAP, y Tx A2.

Se admite el papel protector de IL-6<sup>37</sup>, aunque su papel es controvertido. Lo mismo sucede con la IL-13, y la IL-10, ésta última inducible mediante bloqueo de receptores CD28<sup>83</sup>.

La IL-11 puede ser beneficiosa en el tratamiento de la sepsis por Estreptococo del grupo B asociada a trombocitopenia que se observa en neonatos.

Los niveles altos de citokinas se correlacionan con peor evolución, y su inhibición mejora la supervivencia. Comienza a diferenciarse la producción local de citokinas frente a la producción sistémica. Los procesos severos muestran niveles locales más elevados. Las citokinas ejercen su acción mediante receptores. Se ha propuesto un inhibidor de la actividad de las citokinas como una potencial terapia en el shock séptico. Se han logrado Ac contra citokinas y sus receptores<sup>76</sup>.

Se ha citado que los anticuerpos frente a receptores CD14 protegen frente al shock séptico<sup>77</sup>. Hay evidencia de que la histamina participa en la regulación de la respuesta inflamatoria, en la fracción inmune, en la cascada de la coagulación y en la función cardiovascular. Los Antihistamínicos H2 podrían tener un potencial efecto, sobre todo en pacientes con enfermedades malignas.

La vía del Acido Araquidónico produce Tx A2 y Prostaglandinas. Esta vía puede ser inhibida específicamente por Ibuprofeno. Este fármaco no parece desempeñar un papel importante, aunque podría disminuir la presión arterial pulmonar en el shock. Otros agentes que se están estudiando en este sentido son el ácido acetil-salicílico, dexametasona, actinomicina D, cicloheximida, CGP-28238 (inhibidor específico de la COX-2) y el BM-13177 (antagonista del receptor de Tx A2). Se han observado cambios en los niveles de prostaglandinas durante la sepsis. Los polímeros de poli-(1-6)-beta-glucotriosisil-(1-3)-glucopiranososa glucano disminuyen la mortalidad en peritonitis provocada experimentalmente mediada por prostaglandinas.

Los neutrófilos son una de las células más importantes en la fisiopatología del SIRS. Se agregan y liberan sustancias en la proximidad del endotelio. Se ha propuesto la transfusión de granulocitos en el tratamiento el shock séptico aunque precisa de más estudios. La dapsona bloquea la activación de los neutrófilos y su adhesión al endotelio.

Se ha propuesto la administración de GHI, pues ésta promueve la migración de células mieloides, estimula la migración de fagocitos, y tiene efectos sobre éstos en lo que respecta a la producción de aniones superóxido y citokinas.

La plasmaféresis es un tratamiento adicional a considerar cuando otro tratamiento es insuficiente. Produce retirada de endotoxinas, tanto las proce-

dentos de microorganismos como las procedentes de tejidos necróticos. En pacientes con shock ha detenido el proceso. Como modalidad de tratamiento está limitado por el alto coste, por el riesgo de infección, y por el desconocimiento del mecanismo de acción de los mediadores. La hemofiltración puede producir exacerbación de la hipertensión pulmonar inducida por endotoxina. Se necesitan estrategias farmacológicas adicionales para aminorar los potenciales efectos pulmonares.

Las lesiones causadas por radicales libres pueden ser reducidas mediante tratamiento antioxidante. Se sabe que la activación del factor nuclear kappa-B produce sobreexpresión de mediadores inflamatorios que ejercen un importante papel en las lesiones pulmonares que acontecen en el shock séptico, sobre todo la alveolitis neutrofílica. El tratamiento con un antioxidante como la N-acetil-cisteína atenúa la activación del factor kappa-B.

También se están ensayando fármacos que antagonicen con las proteasas. El gabexate mesilato es un inhibidor sintético de la proteasa, con propiedades anticoagulantes, que disminuye la lesión vascular pulmonar.

Se está ensayando la Antitrombina III en el tratamiento de la coagulopatía. Los activadores del plasminógeno (uroquinasa) han demostrado prevenir mortalidad, acidosis, y no-coagulación de la sangre, sin producir hemorragia, en animales de experimentación con FMO y CID<sup>41</sup>.

El óxido nítrico se relaciona con la hipotensión durante el shock séptico<sup>79</sup>. Se forma a partir de L-Arginina. Se ha sugerido que los niveles de óxido nítrico en LCR son un marcador diagnóstico de sepsis. Están en estudio fármacos para regular la óxido nítrico sintetasa cerebral como posible modalidad de tratamiento. Algunos autores proclaman que el óxido nítrico aparece tardíamente en sepsis, por lo que no parece representar una vía terapéutica potencial. El Factor de Crecimiento (TGF) beta-1 inhibe el óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) mRNA, pudiendo representar una nueva modalidad terapéutica. L-canavanina, linomida y U-19451A también inhiben la óxido nítrico sintetasa.

La activación de los neutrófilos durante la sepsis hace que éstos liberen *Reactive Oxygen Species* (ROS). Se ha sugerido que los ROS ejercen un papel fundamental en la patogenia del FMO. La susceptibilidad de los tejidos a los ROS puede ser disminuido aumentando el status antioxidante con liposomas alfa-tocoferol. En animales han mostrado protección hepática y pulmonar, sobre todo si el tratamiento se inicia precozmente.

Aunque se ha llegado lejos en el conocimiento de la respuesta sistémica inflamatoria, hay mediadores que aún no han sido identificados. Los valores de estos mediadores en sangre y tejidos pueden tener una gran importancia en el pronóstico. Sin embargo, las experiencias en la clínica han sido frustrantes. La importancia del tratamiento sintomático y antibiótico no debe ser infravalorado, hasta que se encuentre el tratamiento ideal para el shock séptico.

## SÉPSIS DE ORIGEN UROLÓGICO

El término sépsis o septicemia de origen urológico consiste en la presencia de bacterias en sangre con alteraciones metabólicas y hemodinámicas graves<sup>85,89</sup>, como consecuencia de exploraciones, manipulaciones y/o intervenciones quirúrgicas urológicas. En la tabla 2 se resumen sus principales causas, siendo los gérmenes gram negativos aerobios, los que con mayor frecuencia (70 %) originan este cuadro.

TABLA 2

<p><i>Instrumentación urológica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cistoscopia</li> <li>• sondaje</li> <li>• estudio urodinámico</li> <li>• pielografía ascendente</li> <li>• punción percutánea</li> <li>• biopsia transrectal de próstata</li> </ul> <p><i>Tratamientos y cirugía urológica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• resección transuretral</li> <li>• litotricia percutánea</li> <li>• litotricia extracorporea por ondas de choque</li> <li>• técnica quirúrgica poco cuidadosa</li> <li>• utilización excesiva de cauterización</li> <li>• drenaje insuficiente</li> </ul>
---

## FASES CLÍNICAS

Las fases clínicas de la sépsis de origen urológico son: 1º) Bacteriemia (fiebre elevada, escalofríos, taquicardia, leucocitosis, etc.), 2º) Sépsis (fiebre persistente, mialgias, náuseas, vómitos, taquipnea, somnolencia, hiperglucemia, hipoxemia, alteración de la función hepática, etc.) y 3º) Shock séptico (descenso de la tensión arterial, estupor, distres respiratorio, hipotermia, oliguria, coma, coagulación intravascular diseminada, leucopenia, trombopenia, anemia).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los antecedentes personales, sospecha clínica y datos analíticos, siendo indispensable las pruebas de diagnóstico por imagen (ecografía y tomografía computarizada), que permiten detectar la presencia de patologías asociadas y/o predisponentes (hidronefrosis, pionefrosis, etc).

## TRATAMIENTO

El tratamiento del paciente con sepsis de origen urológico deberá realizarse siempre en una Unidad de Cuidados Intensivos (ver apartado correspondiente referente a tratamiento del shock séptico de este mismo capítulo), y deberá cumplir los siguientes objetivos<sup>85,89</sup>: 1<sup>o</sup>) interrumpir la entrada de microorganismos a la circulación (drenaje, cateterismo retrogrado, punción percutánea, cirugía), 2<sup>o</sup>) eliminar microorganismos ya presentes (antibiotico-terapia) y 3<sup>o</sup>) reestablecer la perfusión de órganos vitales (medidas de soporte necesarias).

## BIBLIOGRAFÍA

1. BONE, R. C.: Let's agree on terminology: definitions of sepsis. *Critical Care Medicine* 1991; 19: 973-967.
2. BONE, R. C.: Sepsis syndrome, Part 2: Coping with the therapeutic challenge. *Journal of Critical Illness* 1991; 6: 650-664.
3. BONE, R. C.; BALK, R. A., CERRA F. B. *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. *Chest* 1992; 101 (6): 1644-1655.
4. BONE, R. C.; BALK, R. A., CERRA F. B. *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. *Chest* 1992; 20 (6): 864-874.
5. BONE, R. C.: The pathogenesis of sepsis. *Annals of Internal Medicine* 1991; 115: 457-469.
6. CERRA, F.: Hypermetabolism, organ failure and metabolic support. *Surgery* 1987; 101: 1-14.
7. DINARELLO, C. A.; CLOWES, G. H. A.; JR, GORDON A. H. *et. al.*: Tumor necrosis factor (cachetin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *Journal of Experimental Medicine* 1986; 163: 1433-1450.
8. DINARELLO, C. A.; CLOWES, G. H. A.; JR, GORDON A. H. *et. al.*: Cleavage of human interleukin-1: Isolation of a peptide fragment from plasma of febrile humans and activated monocytes. *Journal of Immunology* 1984; 133: 1332-1338.
9. HARRIS, R. L.; MUSER, D. M.; BLOOM K. *et. al.*: Manifestations of sepsis. *Archives of Internal Medicine* 1987; 147: 1895-1906.
10. GLECKMAN, R.; HIBERT, D.: Afebrile bacteraemia: A phenomenon in geriatric patients. *Journal of the American Medical Association* 1982; 248: 1478-1481.
11. FERNÁNDEZ AJUBITA, H.: Shock séptico en Urología. En: *Urgencias en Urología*, 1996; 139-141.
12. ALLO, M.: Surgical infectious disease and the urologist. *Urol. Clin, North Am.* 1983, 10: 131.
13. MENSA, J.; GATELL, J. M.; JIMÉNEZ DE ANTA, M.T.; PRATS, G.: *Guía de terapéutica antimicrobiana*, séptima edición, 1997. Editorial Masson.

14. WILMORE y col.: Atención del paciente quirúrgico, 1991. Scientific American of Medicine. Publicación del Comité de Cuidados pre y postoperatorios del American College of Surgeons. Glaxo.
15. BELLANTONE, R.; DOGLETTO, G.: Preoperative parenteral nutrition in the high risk surgical patient. JPEN, 1988, 12:195.
16. BREMNER D., *et. al.*: Antibiotic prophylaxis in transurethral resection of the prostate with reference to the influence of preoperative catheterization. J. Hosp. Infect., 1991; 12: 75.
17. BURKE, J. *et. al.*: Prevention of catheter-associated urinary tract infections: efficacy of daily meatal care regimens. Am. J. Med. 1981; 70: 655.
18. CAFFERKEY, M. *et. al.*: Antibiotics for the prevention of septicaemia in urology. J. Antimicrob. Chemoter, 1982; 9: 471.
19. Christensen, M. *et. al.*: Single dose preoperative prophylaxis in transurethral resection. AM. J. Med. 1989; 87:258S.
20. Czer, L. *et al.*: Optimal hematocrit value in critically ill postoperative patients. Surg. Ginecol. Obstet., 1978; 147:363
21. GARCÍA VALDECASAS, J. *et. al.*: Subcostal incision versus midline laparotomy in gallstone surgery: A prospective and randomized trial. 1988; 75: 473.
22. GARIBALDI, R. *et. al.*: The impact of preoperative skin disinfection on preventing intraoperative wound contamination. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1988; 9:109.
23. GILMOUR, I: Perioperative respiratory care. Urol. Clin. Am. 1983; 10: 65.
24. KERNODLE, D. *et. al.*: Failure of caphalosporins to prevent Staphylococcus aureus surgical wounds infections. JAMA 1990; 263: 961.
25. MAGUID, M. *et. al.*: Reduced metabolic complications in total parenteral nutrition: pilot study to replace one third of glucose calories. JPEN, 1984; 6: 304.
26. Moore, D. *et. al.*: Intercostal nerve block for postoperative somatic pain following surgery of thorax and upper abdomen. Br. J. Anaesth. 1975; 47: 284.
27. NICKEL, J. *et. al.*: Incidence and importance of bacteriuria in postoperative, short-term urinary catheterization. Can: J. Surg. 1989; 32: 131.
28. PACKER, M. *et. al.*: Prophylactic antibiotics and foley catheter use in transperineal needle biopsy of the prostate. J. Urol. 1984; 131: 687.
29. ROUKEMA, J. *et. al.*: The prevention of pulmonary complications after upper abdominal surgery in patients with noncompromised pulmonary status. Arch. Surg. 1988; 123: 30.
30. PARKER, M.; PARRILLO, J.: Septic shock. Journal of the American Medical Association 1983; 250: 3324-3327.
31. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. The effect of high dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. New England Journal of Medicine 1987; 317: 659-665.
32. BONE, R.; FISCHER, C.; CLEMMER, T. *et. al.*: Methylprednisolone in severe sepsis study group: a controlled clinical trial of high dose methylprednisolone in the treatment of severe and septic shock. New England Journal of Medicine 1987; 317: 653-658.
33. SPRUNG, C. L.; CARALIS, P. V.; MARCIAL, E. H. *et. al.*: The effects of high dose corticosteroids in patients with septic shock. New England Journal of Medicine 1984;311: 1137-1143.

34. HINSHAW, L. B.; TEKAMP-OISEN, P.; CHIANG, A. C. *et. al.*: Survival of primates in LD100 septic shock following therapy with antibody to tumor necrosis factor (TNF alpha). *Circulatory Shock* 1990; 30: 279-292.
35. BAHRAMI, S.; REDL, H.; SCHALAG, G. *et. al.*: Protective effects of monoclonal antibody (mAb) to tumor necrosis factor (TNF) in experimental endotoxic shock. In: Program and Abstracts of the Second International Congress on the Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis: Mechanisms and Therapeutic Approaches; 1991: March 6-9 Munich Germany Abstract.
36. EXLEY, A. R.; COHEN, J.; BURMAN, W. *et. al.*: Monoclonal antibody to TNF in severe septic shock. *Lancet* 1990; 335: 1275-1277.
37. SHALABY, M. R.; WAAGE, A.; AARDEN, L. *et. al.*: Endotoxin, tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1 induce interleukin 6 production in vivo. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1989; 53: 488-498.
38. JACOBS, R. F.; TABOR, D. R.: Immune cellular interactions during sepsis and septic injury. *Critical Care Clinical* 1989; 5: 9-25.
39. OKUSAWA, S.; GELFAND, J. A.; IKEYAMA, T. *et. al.*: Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits: Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *Journal of Clinical Investigation* 1988; 81: 1162-1172.
40. BONE, R. C.: A critical evaluation of new agents for the treatment of sepsis. *Journal of the American Medical Association* 1991; 266: 1686-1691.
41. BONE, R. C.: Modulators of coagulation. A critical appraisal of their role in sepsis. *Archives of Internal Medicine* 1992; 152: 1381-1389.
42. HARRIS, R. L. *et. al.*: Manifestations of sepsis. *Arch. Intern. Med*; 1987; 147: 1895.
43. ROBERTS, D. E. *et. al.*: Effects of prolonged naloxone infusion in septic shock. *Lancet*. 1988; 2: 699.
44. GERZOF, S. G.; ROBBINS, A. H.; JOHNSON, W. C. *et. al.*: Percutaneous catheter drainage of abdominal abscesses: a five year experience. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 653.
45. GERZOF, S. G.; JOHNSON, W. C.; ROBBINS, A. H. *et. al.*: Expanded criteria for percutaneous abscess drainage. *Arch Surg.* 1985; 120: 227.
46. JOHNSON, W. C.; GERZOF, S. G.; ROBBINS, A. H., *et. al.*: Treatment of abdominal abscesses: comparative evaluation of operative versus percutaneous catheter drainage guided by computed tomography or ultrasound. *Ann Surg* 1981; 194: 510.
47. BAKER, M. E.; BLINDER, R. A.; RICE, R. P.: Diagnostic imaging of abdominal fluid collections and abscesses. *CRC crit Rev Diagn Imaging* 1986; 25: 233.
48. RICHARDSON, J. D.; DeCAMP, M. M.; GARRISON, R. N. *et. al.*: Pulmonary infection complicating intraabdominal sepsis: clinical and experimental observations. *Ann Surg.* 1982; 195: 732.
49. VIRGILIO, R. W.; RICE, C. L.; SMITH, D. E. *et. al.*: Crystalloid vs. colloid resuscitation: is one better? A randomized clinical study. *Surgery* 1979; 85: 129.
50. LEDINGHAM, JMcA; TEHRANI M. A.: Diagnosis clinical course and treatment of acute dermal gangrene. *Br. J. Surg* 1975; 62: 364.
51. AITKEN, D. R.; MACKETT, M. C. T.; SMITH, L. L.: The changing pattern of hemolytic streptococcal gangrene. *Arch Surg* 1982; 117: 561.
52. OLSON, M.; O'CONNOR, M.; SCHWARTZ, M. L.: Surgical wound infections: a 5-year prospective study of 20193 wounds at the Minneapolis VA Medical Center. *Ann Surg* 1984; 199: 253.

53. CAPLAN, E. S.; HOYT, N.J.: Nosocomial sinusitis. *JAMA* 1982; 247: 639.
54. KRONBERG, F. G.; GOODWIN, W.J. JR.: Sinusitis in intensive care unit patients. *Laryngoscope* 1985; 95: 936.
55. SANDERS, R. A.; SHELDON, G.F.: Septic complications of total parenteral nutrition: a five year experience. *Am J Surg* 1976; 132: 214.
56. STEIN, J. M.; PRUITT, B. A.: Suppurative thrombophlebitis: a lethal iatrogenic disease. *N Engl J Med* 1970; 282: 1452.
57. KAUFMAN, J.; DEMAS, C.; STARK, K. *et. al.*: Catheter-related septic central venous thrombosis: current therapeutic options. *West J Med* 1986; 145: 200.
58. SITZMANN, J. V.; TOWNSEND, T. R.; SILER, M. C. *et. al.*: Septic and technical complications of central venous catheterization: a prospective study of 200 consecutive patients. *Ann Surg* 1985; 202: 766.
59. POWELL, C.; KULICH, P.; MANDELBAUM, J. *et. al.*: Effect of frequent guidewire changes on triple-lumen catheter (TLC) sepsis. *J. Parenter Enteral Nutr.* 1987; 11: 15S.
60. PEMBERTON, L. B.; LYMAN, B.; LANDER, V. *et. al.*: Sepsis from triple- vs. single-lumen catheters during total parenteral nutrition in surgical or critically ill patients. *Arch Surg* 1986; 121: 591.
61. WARREN, J. W.; PLATT, R.; THOMAS, R. J. *et. al.*: Antibiotic irrigation and catheter-associated urinary tract infections. *N. Engl J Med* 1978; 299: 570.
62. GEORGE, W. L.: Antimicrobial agent-associated colitis and diarrhea: historical background and clinical aspects. *Rev Infect Dis* 1984; 6: S208.
63. BARTLETT, J. G.: Treatment of *Clostridium difficile* colitis (editorial). *Gastroenterology* 1985; 89: 1192.
64. KOZINN, P. J.; TASHIDJIAN, C. L.; KODSI, B. F. *et. al.*: Diagnosis of systemic or visceral candidiasis. *Can Med Assoc J* 1982; 126: 1386.
65. ROSE, H. D.: Venous catheter-associated candidemia. *Am J Med Sci* 1978; 275: 265.
66. MONTGOMERIE, J. Z.; EDWARD, J. E. JR.: Association of infection due to *Candida albicans* with intravenous hyperalimentation. *J. Infect Dis.* 1978; 137: 197.
67. WOLFE, B. M.; RYDER, M. A.; NISHIKAWA, R. A. *et. al.*: Complications of parenteral nutrition. *Am J Surg* 1986; 152: 93.
68. EDWARDS, J. E. JR.; FOOS, R. Y.; MONTGOMERIE, J. Z. *et. al.*: Ocular manifestations of *Candida* septicemia: review of seventy-six cases of hematogenous *Candida* endophthalmitis. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 47.
69. SOLOMKIN, J. S.; FLOUR, A. M.; SIMMONS, R. L.: *Candida* infections in surgical patients: dose requirements and toxicity of amphotericin B. *Ann Surg* 1982. 195: 177.
70. McDONNELL, P. J.; McDONELL, J. M.; BROWN, R. H. *et. al.*: Ocular involvement in patients with fungal infections. *Ophthalmology* 1985; 92: 706.
71. WEINSTEIN, M. P.; MURPHY, J. R.; RELLER, L. B. *et. al.*: The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults: II. Clinical observations with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 54.
72. BURCHARD, K. W.; MINOR, L. B.; SLOTMAN, G. J. *et. al.*: *Staphylococcus epidermidis* sepsis in surgical patients. *Arch Surg* 1984; 119: 96.
73. DYESS, D. L.; GARRISON, R. N.; FRY, D. E.: *Candida* sepsis: implications of polymicrobial blood-borne infection. *Arch Surg* 1985; 120: 345.

74. LORGBER, B.; SWENSON, R. M.: The bacteriology of intra-abdominal infections. *Surg Clin North Am* 1975; 55: 1349.
75. ZENI, F. *et. al.*: Effects of pentoxifylline on circulating cytokine concentrations and hemodynamics in patients with septic shock: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1996 Feb. 24 (2). pp. 207-214.
76. GLAUSER, M. P.: The inflammatory cytokines. New developments in the pathophysiology and treatment of septic shock. *Drugs* 1996. 52 Suppl 2P 9-17.
77. LETURCO, D. J.; MORIARTY, A. M.; A TALBOTT, G.; WINN, R. K.; MARTIN, T. R.; ULEVITCH, R. J.: Antibodies against CD14 protect primates from endotoxin-induced shock. *J Clin Invest.* 1996 Oct 1. 98 (7). P 1533-8.
78. COHEN, J.; CARLET, J.: INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit Care Med.* 1996. Sep. 24 (9). P 1431-40.
79. BONE, H. G.; TRABER, D. L.: Nitric oxide inhibition in the treatment of septic shock. *Crit Care Med.* 1996. Aug. 24 (8). P 1422-3.
80. FISHER, C. J. *et. al.*: Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med.* 1996. Jun 27. 334 (26). P 1697-702.
81. REINHART, K. *et. al.*: Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195 F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* 1996. May; 24 (5): 727-9.
82. SEVRANSKY, J. E. *et. al.*: Tyrphostin AG 556 improves survival and reduces multiorgan failure in canine *Escherichia coli* peritonitis. *J Clin Invest.* 1997. Apr 15. 99 (8). P 1966-73.
83. WANG, R. *et. al.*: CD 28 ligation prevents bacterial toxin-induced septic shock in mice by inducing IL-10 expression. *J Immunol.* 1997 Mar 15. 158 (6). P 2856-61.
84. OGNIBENE, F. P.: Pathogenesis and innovative treatment of septic shock. *Adv Intern Med.* 1997. 42 P 313-38.
85. ALCALDE DELGADO, F.: Infecciones urinarias complicadas, en: Jimenez Cruz, F y Rioja Sanz, L. *Tratado de Urología*, Tomo 1, pp. 481-497, 1993.
86. FITZPATRICK, J.: Bacteriemia, septicemia y profilaxis en Urología, en: Chisholm, G y Fair, W. *Fundamentos científicos de Urología*. Tomo 1, pp. 142-148, 1991.
87. STVENS, L.: Gauging the severity of surgical sepsis. *Arch. Surg.* 1983; 118: 190.
88. DALET, F.; del RIO, G.: Sépsis de origen urológico: epidemiología y tratamiento, en Dalet, F y del Rio, G. *Infecciones urinarias*, pp. 125-143. Pulso, 1987
89. Páez, A; Gomez, A. Sepsis de origen urológico, en Moreno, J y Vincent, E. *Urgencias Quirúrgicas*, pp. 569-577. ELLA, 1992.