

## Protocolos de Infeccioso

### Manejo inicial de la sepsis-*shock* séptico pediátrico

R. PAYO PÉREZ, O. SERRANO AYESTARÁN

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario de Salamanca

#### INTRODUCCIÓN

La patología infecciosa es motivo de consulta habitual en Pediatría y suele resolverse favorablemente. Sin embargo, algunos factores como la edad, el patógeno y condiciones especiales del huésped pueden suponer un riesgo de infección grave con compromiso vital.

El *shock* es una situación de insuficiencia circulatoria aguda con hipoperfusión tisular e hipoxia celular que condiciona un metabolismo anaerobio, con producción y liberación a la circulación sistémica de iones lactato. Se denomina *shock* séptico cuando el mecanismo de producción es una infección. La activación del sistema de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) genera la aparición de mediadores con efectos preferentemente cardiovasculares causantes de una hipovolemia relativa, y también sobre la coagulación precipitando una coagulación intravascular diseminada (CID). La hipoperfusión tisular y los distintos grados de disfunción, hasta el fracaso multiorgánico, definen el proceso.

El *shock* séptico causa mayor mortalidad en niños que el cáncer. Entre los 3 meses y los 3 años existe mayor riesgo de que bacteriemias ocultas progresen hacia una sepsis. La mortalidad está entre el 20- 40%. La fuente de infección se desconoce en el 20-30%, y los cultivos son negativos en el 70% de los casos. Estafilococo, estreptococo y hongos son los patógenos más prevalentes. El diagnóstico del *shock* es clínico y habitualmente se hace en situación de *shock* avanzado, des-

compensado. Se ha demostrado que la instauración de medidas energéticas y urgentes de reanimación y soporte hemodinámico como las recomendadas por la *American College of Critical Care Medicine* han mejorado significativamente la evolución y pronóstico del *shock* séptico pediátrico.

#### ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia del *shock* séptico radica en la activación de distintos sistemas por el propio germen, sus endotoxinas (el lipopolisacárido de la pared de bacterias Gram negativas) o exotoxinas (*Staphylococcus aureus*). Preferentemente es la activación del SIRS y la producción, inicialmente beneficiosa y posteriormente incontrolada de citocinas proinflamatorias, como la Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF-alfa) que, directamente o a través de otros mediadores, ocasionan vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y lesión endotelial.

La hipovolemia es relativa como caracteriza el carácter distributivo del *shock* séptico. A la vasodilatación con aumento del espacio intravascular y el aumento de la permeabilidad capilar de este tipo de *shock*, se añadirán las pérdidas comunes debidas a un proceso infeccioso. Inicialmente se reajustará la circulación mediante vasoconstricción periférica y aumento del gasto cardíaco, a expensas de la frecuencia cardíaca, y la hipoperfusión no afectará a órganos preferenciales mientras la situación esté compensada.

Correspondencia: R. Payo Pérez. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario de Salamanca. Paseo de San Vicente, 58-112. 37007 Salamanca. Correo electrónico: rpayo@husa.sacyl.es

© 2006 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.1/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

**TABLA I.** DEFINICIÓN DE SISTEMA DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS), INFECCIÓN, SEPSIS, SEPSIS SEVERA, *SHOCK* SÉPTICO. *INTERNATIONAL PEDIATRIC SEPSIS CONSENSUS CONFERENCE*<sup>(5)</sup>

- 
- **SIRS:** la presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, uno de los cuales debe ser alteración de la temperatura y recuento leucocitario:
    1. Temperatura corporal > 38,5°C o < 36°C
    2. Taquicardia, definida como una media >2 SD por encima de la normal para su edad en ausencia de estímulos externos, medicación o estímulo doloroso; o elevación persistente inexplicable durante 0,5-4 horas o, por debajo del año de edad bradicardia < percentil 10 para su edad en ausencia de estímulo vagal, medicación beta-bloqueante o cardiopatía congénita o disminución de la frecuencia durante más de 0,5 horas
    3. Taquipnea: frecuencia respiratoria > 60/minuto en lactantes, > 50 en niños
    4. Recuento leucocitario: > 12.000/mm<sup>3</sup> o >10% de segmentados
  - **INFECCIÓN:** sospechada o probada (por cultivo positivo o reacción cadena polimerasa) causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección. Evidencia de infección en el examen clínico, imagen, o pruebas de laboratorio (leucocitos en líquido normalmente estéril, perforación visceral, radiografía compatible con neumonía, exantema petequiral o purpúrico o púrpura fulminante)
  - **SEPSIS:** SIRS en presencia, o como resultado, de infección sospechada o confirmada
  - **SEPSIS SEVERA:** SEPSIS y uno de: disfunción cardiovascular o síndrome de distrés respiratorio agudo o dos o más disfunciones del resto de órganos (Tabla II)
  - **SHOCK SÉPTICO:** sepsis y disfunción orgánica cardiovascular (Tabla II)
- 

La integridad del endotelio vascular es imprescindible para mantener la homeostasis de la coagulación, actuando como barrera entre los elementos formes y sustancias procoagulantes subendoteliales. Mediadores del SIRS inducen, por un lado, la expresión de factor tisular, procoagulante, de monocitos y células endoteliales que activarán la cascada de la coagulación y supresión de fibrinólisis endógena; por otro, la supresión de fibrinólisis por inhibición del activador del plasminógeno y la inactivación de la Proteína C. La coagulación intravascular diseminada (CID), con isquemia y trombosis de la microcirculación es la consecuencia.

El consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>), proporcionalmente ya alto en el niño, aumenta en esta situación de *stress* y precisa aumentar el transporte del mismo (DO<sub>2</sub>) mediante aumento del gasto cardíaco teniendo una limitada capacidad residual para ello.

Hipovolemia, hipoxemia y trombosis son la base de la fisiopatología del *shock* séptico.

El mantenimiento del proceso, con aumento progresivo de las demandas, pondrá en evidencia, precozmente, las limitaciones de la capacidad de adaptación del niño que precisa un aumento del gasto cardíaco. Al margen del aumento de

la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco esta críticamente limitado por disminución de la precarga debido a un retorno venoso insuficiente, la inmadurez del sistema adrenérgico, y la imposibilidad de recurrir a un aumento del volumen de eyección sistólico debido a la baja complianza ventricular y la disfunción miocárdica asociada al proceso séptico.

El grado de hipoperfusión que se establezca, y el compromiso funcional que ésta genere en los distintos órganos, determinará de forma progresiva el paso de una situación compensada a otra descompensada, potencialmente reversible o no, con disfunción/fracaso multiorgánico, potencialmente letal (Tabla I).

#### CLÍNICA

La clínica del *shock* es suficiente para su diagnóstico, sin necesidad de exámenes complementarios. Es esencialmente un problema hemodinámico. La sepsis-*shock* séptico, además presentará la clínica de la infección focal, que puede ser inespecífica y pobre en los más pequeños, y la derivada del compromiso sistémico, coagulopatía y disfunción multiorgánica (Tabla II).

Un examen clínico minucioso permite sospecharlo en estado latente, compensado. La tríada de fiebre, taquicardia y

**TABLA II.** CRITERIOS DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA. INTERNATIONAL PEDIATRIC CONSENSUS CONFERENCE<sup>(5)</sup>

### Disfunción cardiovascular

Tras administración de fluidos isotónicos  $\geq 40$  ml/kg en 1h: presión arterial  $< P5$  para su edad o PAS  $< 2SD$  por debajo de normal para su edad o necesidad de drogas vasoactivas para mantener TA en rango normal o dos de los siguientes:

- Inexplicable acidosis metabólica: déficit de bases  $< 5$  mEq/L
- Incremento arterial de lactato  $> 2$  veces por encima del normal
- Oliguria  $< 0,5$  ml/kg/h
- Relleno capilar alargado  $> 5$  seg
- Gradiente de  $T^3$  central-periférica  $> 3^{\circ}C$

### Disfunción respiratoria

$PaO_2/FiO_2 < 300$ , sin cardiopatía cianótica o enfermedad pulmonar previas o  $PaCO_2 > 65$  (o 20 mmHg sobre la  $PaCO_2$  basal) o necesidad de  $> 50\%$  de  $FiO_2$  para  $SatO_2 > 92\%$

### Disfunción neurológica

Score de coma de Glasgow  $\leq 11$  o cambio brusco con descenso de  $\geq 3$  puntos desde un score basal anormal.

### Disfunción hematológica

Recuento plaquetario  $< 80.000/mm^3$  o descenso del 50% del valor previo anterior a 3 últimos días (en pacientes crónicos hemato-oncológicos) o relación internacional normalizada  $> 2$

### Disfunción renal

Creatinina sérica  $\geq 2$  veces por encima del límite para su edad o el doble de la basal

### Disfunción hepática

Bilirrubina total  $\geq 4$  mg/dl (no en neonatos) o ALT 2 veces por encima del límite normal para su edad

vasodilatación es común en los procesos febriles benignos. Todo niño con posible infección, manifestada por hipertermia o hipotermia, debe ser considerado de alto riesgo si hay afectación del estado mental, como irritabilidad, indiferencia ante la presencia de la madre, tendencia al sueño o progresiva desconexión con el medio y signos clínicos de disminución de la perfusión tisular. Estos serían, con la afectación mental, la disminución de la diuresis  $< 1$  ml/kg/h y, en la fase de *shock* "frío" (por aumento de resistencias vasculares periféricas), relleno capilar alargado  $> 2$  seg., extremidades moteadas con gradiente térmico entre zonas proximales y distales, y pulsos periféricos débiles, o, en el *shock* "calien-

te" (con disminución de las resistencias vasculares periféricas), relleno capilar acelerado, extremidades calientes y pulsos periféricos hiperdinámicos, "saltones". En este contexto, el exantema purpúrico es diagnóstico de *shock* séptico.

No es necesario constatar hipotensión para establecer la sospecha clínica de *shock* séptico; su presencia en un niño con posible infección es un signo tardío.

El carácter progresivo e inestable de la sepsis-*shock* séptico, precisa el seguimiento clínico y la información continua de parámetros hemodinámicos monitorizados, más datos analíticos, para valorar criterios de disfunción orgánica, tomar iniciativas terapéuticas y contrastar su eficacia.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del *shock* es clínico. La exploración clínica y la anamnesis deben orientar el diagnóstico etiológico.

En el *shock* séptico se precisará la confirmación microbiológica de la etiología infecciosa obtenida a partir de hemocultivo o tinción de Gram o de la demostración de microorganismos en la lesiones petequiales. Se deben cultivar muestras de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo y cualquier otro exudado o material posiblemente implicado, sin que esto suponga demora en la iniciación del tratamiento antibiótico.

Realizar exámenes complementarios para valorar el perfil infeccioso, alteraciones de la homeostasis y grado de disfunción orgánica.

- **Hemograma:** anemia, leucocitosis, con formas inmaduras o granulaciones tóxicas, leucopenia, trombocitopenia.
- **Estudio de coagulación:** alargamiento de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada, elevación de los productos de degradación de la fibrina, descenso del fibrinógeno.
- **Gasometria arterial:** tipificar acidosis metabólica/respiratoria/mixta, oximetría
- **Lactato elevado** como marcador de mala perfusión tisular.
- **Bioquímica:** glucemia, calcio iónico, perfil renal (insuficiencia pre-renal-renal) y hepático (citólisis).
- **Reactantes de fase aguda:** proteína C reactiva y procalcitonina, precoz y notablemente aumentada.

Y como problema esencialmente hemodinámico precisa su monitorización:

- **Monitorización no invasiva:** además del examen clínico ya referido, se deben monitorizar constantes (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura central/periférica, presión arterial), pulsioximetría, diuresis horaria. Estudio ecocardiográfico y Eco-doppler para estimación de la función cardíaca y flujos.
- **Exploraciones hemodinámicas invasivas:** monitorización continua de presión arterial y presión venosa central, tonometría gástrica, implantación de catéteres para determinar índice cardíaco (IC), resistencias vasculares periféricas y pulmonares, saturación de O<sub>2</sub> en sangre venosa mixta o cava superior (SatO<sub>2</sub> VCS) y otros parámetros hemodinámicas.

## TRATAMIENTO

La actitud, ante la sospecha de situación de *shock*, debe ser la de una urgencia. El objetivo prioritario es remontar la hipovolemia y garantizar una buena ventilación y oxigenación con soporte vital avanzado pediátrico, sin ignorar el tratamiento del agente etiológico y las posibilidades de intervención sobre la respuesta inflamatoria del huésped.

La inmadurez, mayor a menor edad, supone menor reserva funcional por lo que hay que esperar un fracaso orgánico precoz. La precocidad y contundencia de la intervención terapéutica es determinante de su evolución y pronóstico. Se ha comprobado que cada hora de demora en la instauración de medidas de reanimación incrementa la mortalidad un 50%. La guía de *Soporte Vital Avanzado Pediátrico* de la Academia Americana para el tratamiento inicial del *shock* séptico mejora la supervivencia entre un 8 y un 38% según distintos trabajos.

De forma simultánea se atenderá a vía aérea, oxigenación, ventilación y reanimación circulatoria (Tabla III). Es preciso garantizar la permeabilidad de la vía aérea, que puede estar comprometida por depresión de la conciencia, y una adecuada oxigenación y ventilación que pueden estar alteradas, además, por la disfunción respiratoria implicada en el *shock*.

El trabajo respiratorio representa entre el 15-30% del consumo de O<sub>2</sub> disponible, que siendo insuficiente contribuye a aumentar la acidosis láctica. La necesidad de intubación y soporte con ventilación mecánica es mayor cuanto menor es la edad del niño y deben decidirse, oportuna y precozmente. Con ello se elude el trabajo-consumo de O<sub>2</sub>,

se optimizan la oxigenación y ventilación, y permite prevenir o tratar la posible disfunción pulmonar asociada al *shock*. La sedoanalgesia debe tener la mínima repercusión hemodinámica. Midazolam, ketamina y administración de volumen, para evitar el efecto hipotensor por la relajación, es lo más indicado.

A través de dos vías periféricas de buen flujo, y si no fuese posible, por vía intraósea, se inicia urgentemente la administración de fluidos de resucitación: 20 ml/kg de suero salino isotónico (o un coloide) tan rápido como se pueda. Se continuará hasta los 40-60 ml/kg en los primeros 15 minutos, hasta que mejore la perfusión tisular, manifestada clínicamente por la disminución de la taquicardia, mejoría de la perfusión periférica y calidad del pulso, recuperación del estado mental, y restauración de la diuresis. Si no se consigue este objetivo, se definiría como *shock resistente a fluidos*.

Los niños toleran altos volúmenes de fluidos en esta fase de resucitación. Sin embargo, como habrá que seguir aportando fluidos, hasta 200 ml/kg en la primera hora, se debe valorar la posible aparición de signos de sobrecarga como la aparición de estertores o disfunción respiratoria aumentada, ritmo de galope y hepatomegalia.

Ante la situación de *shock* resistente a fluidos se inicia tratamiento con inotrópicos, Dopamina por vía central (o central de acceso periférico) a dosis moderadas de 5-10 µg/kg/minuto, para aprovechar su efecto inotrópico-cronotrópico (receptores beta-1 y beta-2) con escaso efecto vasoconstrictor (actividad alfa-1). Si fuese insuficiente se podría reforzar el inotropismo con dobutamina, ligeramente vasodilatadora, de 5-20 µg/kg/min. La persistencia del *shock* se definiría como *shock resistente a fluidos y dopamina/dobutamina*.

En lugar de subir la dosis de dopamina >10 µg/kg/min, con efecto vasoconstrictor esplácnico y sistémico, se deben asociar catecolaminas. En el "*shock* frío", Adrenalina a 0,1-1 µg/kg/min que, a dosis bajas, actúa preferentemente sobre receptores beta-1 (inotrópico-cronotrópico) y beta-2 (vasodilatador), y a dosis altas sobre alfa-1 (vasoconstrictor). En la fase de "*shock* caliente", Noradrenalina a 0,1-1 µg/kg/min con efecto preferentemente alfa-1 y beta-1. La eficacia de las catecolaminas disminuye en acidosis, por lo que pudiera ser necesaria la administración de bicarbonato.

La gran variabilidad de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de las catecolaminas entre distintos niños, condiciona que la posología se ajuste a la respuesta.

**TABLA III.** SOPORTE HEMODINÁMICO EN EL *SHOCK* SÉPTICO PEDIÁTRICO SEGÚN CARCILLO JA, FIELDS AL, TASK FORCE COMMITTEE MEMBERS (CRIT.CARE MED. 2002; 30(6):1370. ADAPTADO 2)

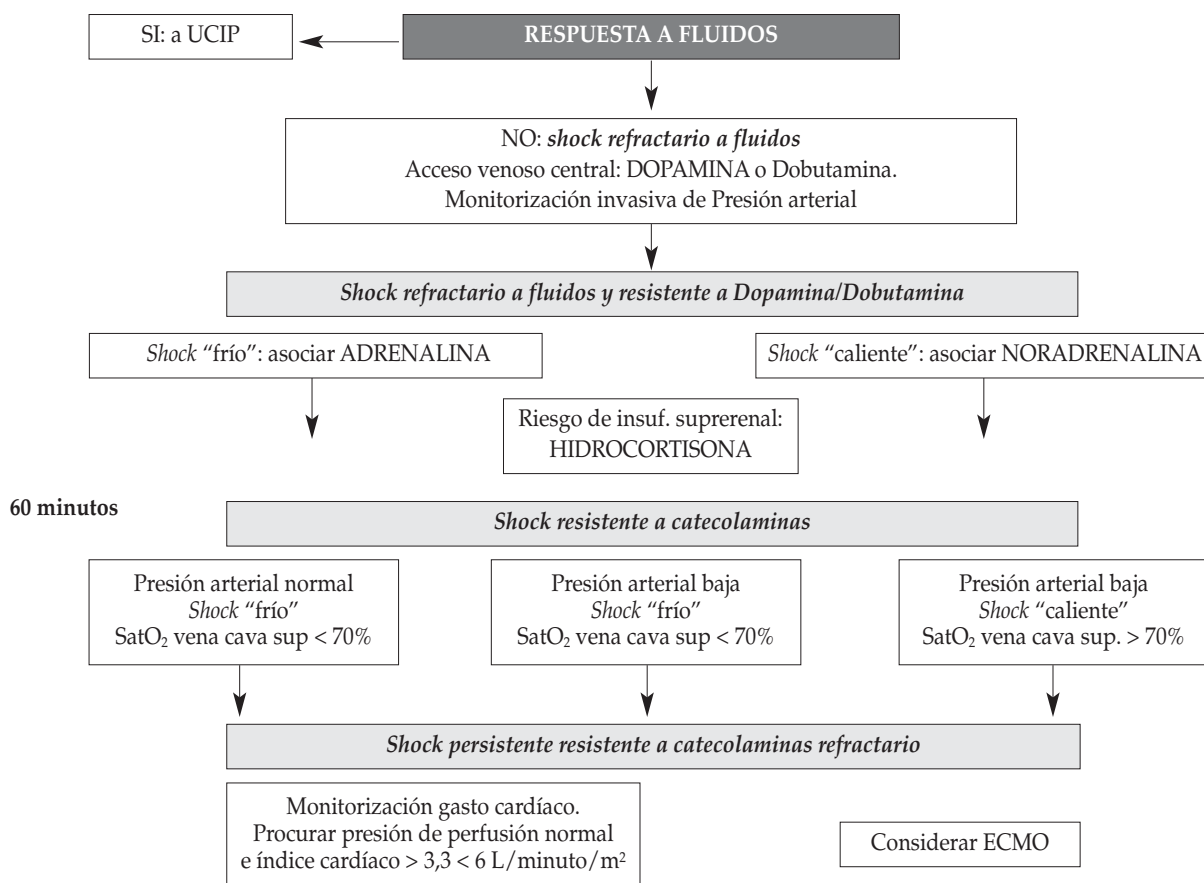
#### 0 minutos - 5 minutos

Reconocimiento y constatación de hipoperfusión tisular y deterioro del estado mental. Garantizar vía aérea, ventilación y oxigenación. Accesos venosos

#### Hasta 15 minutos

Perfusión de salino isotónico o coloides de 20 cc/kg/h a 60 cc/kg/h  
Corrección de hipoglucemia e hipocalcemia

#### 15 minutos - 60 minutos



La persistencia del *shock* se definiría como *shock resistente a catecolaminas*.

Después de una primera hora de evolución, se mantienen los objetivos de buena perfusión, adecuada presión de perfusión (presión arterial media- presión venosa central) para la edad, saturación O<sub>2</sub> >70% en vena cava superior, y un índice cardíaco >3,3 < 6,0 L/min/m<sup>2</sup>.

Un 17-54%, de los niños con *shock* séptico presentan algún grado de insuficiencia suprarrenal. Existe *insuficiencia suprarrenal* si los niveles de cortisol basal son < 18 µg/dl o *insuficiencia suprarrenal relativa*, funcional, con producción de corticoides alta pero insuficiente para controlar la respuesta inflamatoria, si tras estimulación con hormona adrenocorticotropa no se produce un aumento determinado.

El *shock* resistente a catecolaminas sugiere esta posibilidad. El *shock* séptico con púrpura, o patología previa en tratamiento con corticoides, afecciones cerebrales o afecciones suprarrenales, se consideran situaciones con alto riesgo de insuficiencia suprarrenal. Las dosis recomendadas de corticoides son variables. En *shock* con riesgo de insuficiencia suprarrenal, choque de 50 mg/kg de hidrocortisona, seguido de perfusión a 10-20 mg/kg durante 24 horas. Otros recomiendan choque de 25-50 mg/m<sup>2</sup> de hidrocortisona, seguido de una perfusión a 1-2 mg/m<sup>2</sup>/h.

En la disminución del gasto cardíaco, además de la afectación de la contractilidad, interviene frecuentemente el aumento de las resistencias vasculares periféricas, lo que justifica el uso de vasodilatadores en el *shock* resistente a catecolaminas. La perfusión de nitroprusiato a 0,5-10 µg/kg/min o nitroglicerina a 1-5 µg/kg/min son prioritarios como vasodilatadores puros. La dobutamina, inotrópico moderadamente vasodilatador y con mínimos efectos sobre la frecuencia cardíaca, puede ser otra opción. La Milrinona, inotrópico inhibidor de la fosfodiesterasa tipo III (bolo a 50 µg/kg en 10 minutos, seguido de perfusión a 0,5-1 µg/kg/min), mejora el índice cardíaco y la función ventricular izquierda, disminuye las resistencias vasculares periféricas y pulmonares. Presenta dificultades para ajustar dosis y controlar toxicidad al persistir 3-5 horas después de suspender la perfusión.

El tratamiento antibiótico intravenoso debe iniciarse lo más precozmente posible. Si fuese posible, se deberán hacer previamente las extracciones para cultivos sin que suponga demora en el inicio de la antibioterapia.

- Empíricamente, cefotaxima o ceftriaxona 80 mg/kg/dosis.
- En neonatos y lactantes menores de tres meses asociar ampicilina 50 mg/kg/dosis.
- Si hay sospecha de neumococo o es portador de catéter, añadir vancomicina 15 mg/kg/dosis.
- En inmunodeprimido o neutropénico febril, la pauta sería ceftazidima 50 mg/kg/dosis más aminoglucósido.
- Si hay implicación de anaerobios, añadir metronidazol o clindamicina
- Si se sospecha infección fúngica, anfotericina B.

Se debe mantener la hemoglobina por encima de 10 g/dl. Si los tiempos de protrombina y/o tromboplastina parcial

activada están alargados, se debe administrar plasma fresco congelado vigilando sus efectos secundarios.

En la situaciones de *shock* refractario, con alteración incontrolable de la coagulación y fallo multiorgánico, que son las causas más importantes de mortalidad, la Proteína C activada recombinante humana (rhAPC), de uso compasivo en niños actualmente, la intervención sobre mediadores mediante terapia con inmunoglobulinas o plasmaféresis, la hemofiltración en hipervolemia grave y la ECMO, constituyen las últimas opciones terapéuticas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Crit Care Med 2002; 30: 1365-1378.
2. Carcillo JA. Pediatric septic *shock* and organ failure. Critical Care Clinics 2003; 19(3): 413-40.
3. Han Yong Y, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Scott Watson R, Westermwn ME, Orr RA. Early Reversal of Pediatric-Neonatal Septic *shock* by Community Physicians Is Associated With Improved Outcome. Pediatrics 2003; 112: 793-799.
4. Parker Margaret M., Hazelzet Jan A, Carcillo JA. Pediatric considerations. Crit Care Med 2004; 32(suppl): S591-S594.
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A and Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005; 6(1).
6. Casado-Flores J, Blanco-Quiros A, Asensio J, et al: Serum procalcitonin children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. Pediatr Crit Care Med 2003; 4: 190-195.
7. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004; 32: 858-873.
8. Maar Stefan. Emergency Care in Pediatric Septic Shock. Pediatric Emergency Care 2004; 20(9).
9. Casartelli CH, Ramos García PC, Piva JP, García Branco R. Adrenal insufficiency in children with septic shock. J Pediatr (Rio J) 2003; 79(suppl 2): S169-S176.
10. De Kleijn ED, de Groot R, Hack CE, et al. Activación of protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-finding study. Crit Care Med 2003; 31: 1839-1847.