

---

MESA REDONDA. NOVEDADES EN PEDIATRÍA

## ¿QUÉ HAY DE NUEVO EN SEPSIS?

C. Solís

*Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, S/C de Tenerife*

---

### CONCEPTOS

La sepsis es un fenómeno evolutivo que nace, se desarrolla y muere. Nuestra función es conseguir que muera sola, sin familia (nuestro paciente) y sin amigos (sus secuelas). De bebé tiene cara de ángel, pareciendo imposible que algo así pueda hacer daño a nadie y por ello pasa fácilmente desapercibida, pero podemos dominarla; la juventud otorga a sus facciones la frescura que nos hace disculpar su impertinencia adolescente pero hay que ser más firme; de adulto es implacable y luchadora, siendo más difícil de convencer; la senilidad la vuelve terca e imposible de cambiar. Identificarla y aislarla cuando aún es una niña es crucial.

En 1992 se intentó por primera vez una conferencia de consenso en la que varias asociaciones emiten un documento que pretendió establecer una terminología y definiciones concretas para la sepsis. En él, aún reconociendo a esta entidad como un fenómeno evolutivo único, se detallan conceptos que permiten establecer fases en el «continuum» de esta enfermedad que facilitan su reconocimiento, estudio y tratamiento. Los avances posteriores dejaron obsoletos los criterios de la reunión de 1992, por lo que la Conferencia Internacional para las Definiciones de Sepsis de Diciembre de 2001, en la que participaron varias asociaciones de cuidados críticos ( Society of Critical Care Medicine, American College of Chest Physicians, European Society of Intensive Care Medicine...), actualizaron las conclusiones de la primera reunión. Fruto de ello, adaptado a los niños, son los siguientes apartados:

### INFECCIÓN

Definida como un proceso patológico causado por la invasión de tejidos y cavidades normalmente

estériles por microorganismos patógenos o potencialmente patógenos.

### SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SRIS)

Respuesta inflamatoria de todo el organismo que puede o no estar asociada a una infección. En los criterios de la conferencia de consenso de 1991 se establece como SRIS cuando los pacientes presentan al menos 2 de los siguientes criterios:

- Temperatura corporal superior a 38° C o inferior a 36° C.
- Taquicardia: 2 desviaciones estándar por encima de lo normal.
- Taquipnea: 2 desviaciones estándar por encima de lo normal o PaCO<sub>2</sub> <32 mmHg.
- Leucocitosis >12000 o <4000/mm<sup>3</sup>.

### SEPSIS

En 1991 se definía como sepsis a la aparición de un SRIS en el contexto de una infección sospechada o comprobada. En la conferencia de consenso de 2001 se insiste en la validez de esta definición, pero enumera una lista de síntomas, signos y variables analíticas que pueden ayudar como criterios diagnósticos de sepsis, considerando esta como la sospecha o infección comprobada asociada a alguno de los siguientes:

o Criterios generales:

- Temperatura central >38,5° C o <36° C.
- Alteración de la frecuencia cardiaca.
  - Taquicardia: 2 desviaciones estándar por encima de lo normal.
  - Bradicardia: <p10 para su edad.

- Taquipnea: 2 desviaciones estándar por encima de lo normal.
  - Alteración del estado mental.
  - Edema significativo o balance positivo de líquidos (>20 ml/kg en un plazo de 24 horas).
  - Hiperglucemia (glucemia >120mg/dl) en ausencia de diabetes.
- o Variables inflamatorias:
- Alteración del recuento leucocitario:
    - Leucocitosis: >12000 /mm<sup>3</sup>.
    - Leucopenia: <4000/mm<sup>3</sup>.
    - Leucocitos normales con >10% de neutrófilos inmaduros (cayados).
  - Proteína C reactiva sérica 2 desviaciones estándar por encima de su valor normal.
  - Procalcitonina sérica 2 desviaciones estándar por encima de su valor normal.
- o Variables hemodinámicas:
- Hipotensión arterial: 2 desviaciones estándar por debajo de su valor normal.
  - Índice cardiaco > 3,5.
- o Variables de disfunción orgánica:
- Hipoxemia arterial: (paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300).
  - Oliguria aguda (diuresis <1ml/kg/h durante al menos 2 horas).
  - Aumento de la creatinina de 0,5 mg/dl.
  - Alteración de la coagulación (INR>1,5 o APTT>60 segundos).
  - Ileo.
  - Trombocitopenia.
  - Hiperbilirrubinemia >4mg/dl.
- o Variables de perfusión tisular:
- Hiperlactatemia >1mmol/L.
  - Llenado capilar > 2 segundos.

## SEPSIS SEVERA

Sepsis asociada a al menos uno de los siguientes:

1. Fallo cardiovascular: hipoperfusión, hipotensión (presión arterial sistólica 2 desviaciones estándar

por debajo de la que le corresponde para la edad), oliguria,...

2. Síndrome de distrés respiratorio agudo:
  - a. Afectación pulmonar aguda bilateral sin patología cardíaca
  - b. Paciente con insuficiencia respiratoria al que a pesar de ventilar con una PEEP óptima persiste una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200.
3. Fallo de 2 ó más órganos.

## SHOCK SÉPTICO

La liberación de endotoxinas genera una vasodilatación con caída de las resistencias venosas periféricas y daño capilar. Ello dispara la cascada de mediadores inflamatorios y de la coagulación responsable de la progresión de la sepsis hacia sepsis severa.

Niños y neonatos son capaces de mantener un tono vascular mucho más alto que los adultos, por lo que su presión arterial solo se afecta en fases avanzadas. Por tanto el shock en pediatría ocurre mucho antes de que aparezca la hipotensión. En ellos debemos estar atentos a la aparición de taquicardia, llenado capilar mayor de 2 segundos, extremidades moteadas o frías y oliguria. La hipotensión es un signo tardío de un shock descompensado.

Dentro del contexto de lo antes expuesto se define como shock séptico en pediatría a la combinación de sepsis con fallo cardiovascular que persiste a pesar de la reanimación con fluidos isotónicos a >40ml/kg administrados en menos de 1 hora.

## SÍNDROME DE FALLO MULTIORGÁNICO (MODS)

La sepsis es la causa más frecuente de MODS: aproximadamente el 30% de los pacientes con sepsis desarrollan esta complicación.

Es la causa del 11-25% de los ingresos en una UCIP en países desarrollados y del 55% en los países en desarrollo. La mortalidad del MODS en niños varía según las series de 50 a 80%.

Este síndrome engloba a 7 sistemas orgánicos (los anglosajones solo reconocen 6), siendo el respiratorio el involucrado con más frecuencia y

alcanzándose el máximo número de órganos afectados a las 72 horas de iniciado el síndrome.

Hablamos de MODS si alguno de los siguientes criterios está presente:

1. Fallo cardiovascular: cuando ocurre al menos uno de los siguientes:

- a. Hipotensión:
  - i. <1 año: sistólica <40mmHg
  - ii. >1 año: sistólica <50mmHg
- b. Necesidad de drogas vasoactivas para mantener la tensión.
- c. Al menos 2 de los siguientes:
  - i. Acidosis metabólica
  - ii. Aumento del lactato arterial
  - iii. Oliguria
  - iv. Relleno capilar alargado.
- d. Frecuencia Cardíaca:
  - i. <1 año: <50 ó >220 lpm
  - ii. >1 año: <40 ó >200 lpm
- e. Parada cardiorrespiratoria

2. Fallo respiratorio:

- a.  $P_aO_2/FiO_2 < 300$  (<200)
- b.  $PaCO_2 > 60$  mmHg (70)
- c.  $FiO_2 > 50\%$  para mantener  $SpO_2 > 92$
- d. Necesidad de ventilación mecánica no electiva
- e. Frecuencia:
  - i. <1 año: >90 rpm
  - ii. >1 año: >70 rpm
- f.  $PaO_2 < 40$  mmHg

3. Sistema neurológico:

- a. GCS <11 (<8)
- b. Cambio agudo del status mental
- c. Pupilas fijas y dilatadas

4. Hematológico:

- a. Plaquetas < 80.000 /microlitro (<20.000)
- b. Caída de un 50% tomando como índice el valor más alto de los últimos 3 días.
- c. Hemoglobina < 6g/dl
- d. Leucocitos < 3000/mm<sup>3</sup>

e. Alguna de las siguientes alteraciones de la coagulación:

- i. Dímero D >0,5 mg/ml
- ii. Tiempo de protrombina >20 segundos
- iii. Tiempo parcial de tromboplastina tisular >60 segundos.

5. Renal:

- a. Creatinina doble valor del límite superior de la normalidad para su edad
- b. Duplicación del valor de la creatinina basal
- c. BUN > 100 mg/ml
- d. Necesidad de diálisis

6. Hepático:

- a. Bilirrubina >4 mg/dl (6 mg/dl)

7. Gastrointestinal: hemorragia con uno de los siguientes criterios:

- a. Caída de la Hb 2 g/dl.
- b. Necesidad de transfusión
- c. Hipotensión con tensión arterial <p3
- d. Cirugía duodenal o gástrica

Recientemente se ha validado una escala que permite valorar la gravedad de este síndrome (como el SOFA en adultos) en pediatría, como son el PELOD o el más reciente P-MODS. Estos índices permiten identificar el momento adecuado para instaurar determinadas terapias como la Proteína C Activada, predecir mortalidades y facilitar el estudio de esta entidad

## CONTINUUM DE SEVERIDAD

Que esta enfermedad es un proceso es evidente, pero también que hay fases identificables en este proceso desde SRIS hasta el MODS. El pronóstico, como es lógico, empeora con el progreso de esta entidad tal y como indica la figura. La aparición de la Drotrecogina alfa activada ha añadido más importancia a este concepto ya que su eficacia es mayor cuando se administra en las primeras 24 horas de iniciado el SDOM (según el estudio PROWESS la mortalidad comparada entre el grupo placebo y el tratado fue del 31,3% y 24,8% respectivamente). El médico está obligado, pues, a diagnosticar dicha fase en cuanto aparezca. Solo así su decisión posterior en la aplicación de los diferentes tratamien-

tos disponibles será eficaz y aumentará las posibilidades de supervivencia de su paciente. Contar con criterios lo mas objetivos posibles para la identificación de este estado clínico es fundamental.

## EPIDEMIOLOGÍA

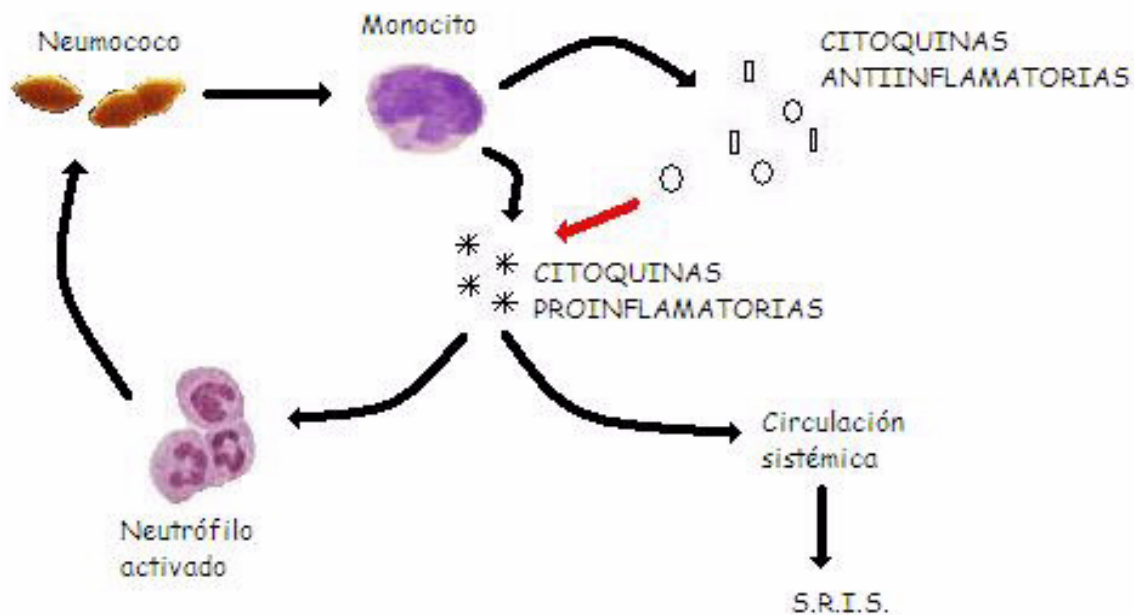
- **MORTALIDAD:** La mortalidad de las sepsis severa en las U.C.I. (adultos) de Estados Unidos en los primeros 30 días es de un 30-50%. Por encima de entidades como accidentes cerebrovasculares y el infarto de miocardio. Para algunos autores la escasa mejoría de dicho índice de mortalidad durante los últimos 10 años se debe únicamente a los avances en los cuidados de soporte de funciones vitales. Para otros los pacientes con shock séptico son detectados precozmente y tratados tempranamente con antibióticos, siendo manejados en planta; llegando a UCIP solo los más graves y por ello la mortalidad se mantiene igual.
- **MANEJO PREHOSPITALARIO:** La mortalidad intrahospitalaria causada por el infarto de miocardio en 1960 era del 30%, bajando al 8% actual. Una de las razones de este éxito está en el rápido reconocimiento de la entidad y el adecuado «tratamiento de traslado» al hospital. En este sentido, una de las actuaciones precoces en el tratamiento de la sepsis en pediatría con más rentabilidad sobre la posterior morbi-mortalidad es la reanimación agresiva con líquidos isotónicos. En nuestra experiencia el manejo del niño previo al traslado al hospital es en muchas ocasiones deficiente y llevado a cabo por personal no entrenado.
- **INCIDENCIA POR EDADES:** El estudio del CDC de 1990 demuestra la mayor incidencia de septicemia en ancianos.. El estudio de Angus muestra un incremento exponencial en la incidencia de la sepsis grave en función de la edad la edad: 100 veces más frecuente en mayores de 85 años (2.620 por 100.000) que en niños (20 por 100.000). La mortalidad varía desde porcentajes inferiores al 15% por debajo de los 30 años, hasta el 40% a partir de los 85. Es que por ello el pediatra intensivista está menos familiarizado con esta enfermedad que el intensivista de adultos.

- **INCIDENCIA EN PEDIATRÍA:** No he encontrado en las diferentes bases de datos consultadas ningún estudio epidemiológico amplio sobre la sepsis en la población pediátrica en España. El grupo de Angus ha publicado datos sobre la epidemiología de la sepsis grave en niños y adolescentes en Estados Unidos en el 2003, encontrando:

1. De más de seis millones y medio de informes de alta evaluados, casi 1,6 millones (el 26%) pertenecían a sujetos de menos de 20 años de edad.
2. Encontraron una incidencia de sepsis grave en 56 casos por 100.000 habitantes al año.
3. El análisis de incidencia por edades mostró diferencias importantes entre los diferentes grupos: la incidencia fue máxima en el primer año de vida (516 por 100.000 niños y año), y fue mucho más baja entre los 10 y los 14 años (21 por 100.000 niños y año); casi la mitad de los casos de sepsis grave tenían menos de un año de edad.
4. La incidencia de sepsis grave fue un 15% mayor en niños que en niñas.
5. La mortalidad hospitalaria fue de 10,3%, lo que supuso 6,2 muertes por 100.000 habitantes y año.
6. La mitad de los casos de sepsis grave tenían factores predisponentes (49%), y más de una quinta parte (22,9%) eran neonatos de bajo peso. Las infecciones más comunes fueron las respiratorias (37%) y la bacteriemia primaria (25%).
7. La mortalidad fue máxima en el grupo de 1 a 12 meses de edad, y fue mucho mayor en los sujetos con enfermedades predisponentes.
8. La estancia hospitalaria fue de 31 días, con un costo de la hospitalización superior a los 40.000 \$ por episodio.

## CONCLUSIONES

Como ocurre en otras áreas de la medicina, la aplicación e integración de estrategias de tratamiento que han demostrado reducir la morbi-mortalidad en la práctica clínica habitual es lenta.



## FISIOPATOLOGÍA

Este fenómeno es la consecuencia de 3 fenómenos integrados: activación de la inflamación, activación de la coagulación y fallo de la fibrinólisis:

### 1. ACTIVACIÓN DE LA INFLAMACIÓN

Cualquier organismo infeccioso genera una respuesta leucocitaria, predominantemente a expensas de macrófagos y monocitos, generando y eliminando proteínas que actúan como mediadores inflamatorios inespecíficos: las citoquinas (TNF- $\alpha$  o factor de necrosis tumoral, interleukina-1, interleukina-6, PAF ó factor activador de las plaquetas,...). Estos factores atraen a los neutrófilos activados hacia el foco de infección, pero su entrada en la circulación sistémica es responsable de los síntomas asociados al SRIS.

Al mismo tiempo se inicia la producción y secreción de citoquinas antiinflamatorias (como interleukina-4 e interleukina-10) que pretenden modular la respuesta inmunológica.

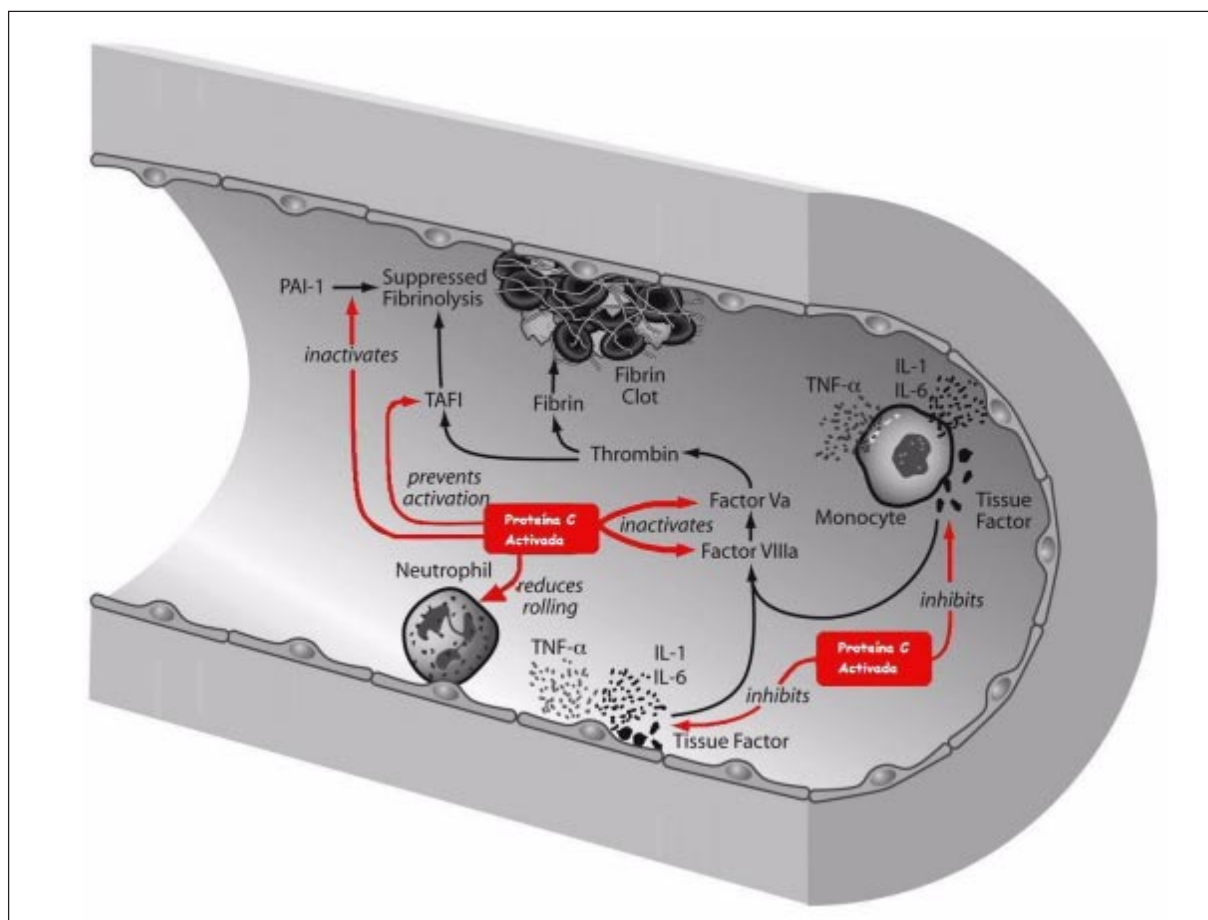
En la sepsis, la activación continuada de citoquinas proinflamatorias supera a las antiinflamatorias, desembocando en inflamación sistémica incontrolada que daña órganos y tejidos.

### 2. ACTIVACIÓN DE LA COAGULACIÓN

La activación de la inflamación y de la coagula-

ción son fenómenos muy ligados en la sepsis, tal y como puede desprenderse de la lectura del dibujo que acompaña a estas letras. Fruto de ello el organismo queda en un estado de procoagulabilidad con formación de microtrombos, hipoperfusión y lesión de órganos y tejidos. Estos fenómenos pueden resumirse en:

- a. Activación de la vía extrínseca: las citoquinas IL-1 y TNF- $\alpha$  estimulan la liberación de una glucoproteína de superficie de monocitos y células endoteliales: «Factor Tisular». Dicho factor activa la vía extrínseca de la coagulación, con la consiguiente transformación de Protrombina en Trombina, luego Fibrinógeno en Fibrina y la formación del coágulo.
- b. Disminución de los niveles de Proteína C y Antitrombina: la proteína C, en particular, posee funciones anticoagulantes como:
  - i. Inhibe la producción y liberación de citoquinas inflamatorias de los monocitos
  - ii. Reduce la adhesión y activación de neutrófilos y monocitos
  - iii. Inactiva varios componentes de la cascada de la coagulación: factor Va y factor VIIIa
  - iv. Estimula al sistema fibrinolítico favoreciendo la disolución más rápida del coágulo de fibrina



c. Trombocitopenia: es un hallazgo relativamente frecuente en la evolución de la sepsis que puede deberse a:

- i. Coagulación intravascular diseminada
- ii. Inhibición de la trombopoyesis
- iii. Destrucción y secuestro plaquetario en la circulación periférica

### 3. FALLO DE LA FIBRINOLISIS

En condiciones normales el sistema fibrinolítico se activa al mismo tiempo que la cascada de la coagulación, con el fin de evitar la formación excesiva de coágulos. Así, el plasminógeno se transforma en plasmina para disolver el coágulo de fibrina.

Dos mediadores, segregados por plaquetas y células endoteliales, limitan este fenómeno para evitar la excesiva fibrinólisis (PAI-1 o inhibidor del activador del plasminógeno y TAFI o inhibidor de la fibrinólisis activada por la trombina). En caso de

sepsis sus niveles en sangre están anormalmente aumentados, favoreciendo el estado de procoagulación por inhibición de la fibrinólisis.

### TRATAMIENTO ESPECÍFICO

#### ANTIBIÓTICOS

- La administración temprana de antibióticos consigue que la mortalidad por sepsis severa en adultos baje en un 15%.
- La presencia de gérmenes Gram (-) con beta-lactamasas de espectro extendido contraindica el uso de cefalosporinas de 3ª generación, ya que se ha documentado una mayor tasa de mortalidad. Probablemente se deba a que liberan grandes cantidades de endotoxina y desencadenan el MODS
- El fluconazol profiláctico en neonatos con antibiótico de amplio espectro ha demostrado su eficacia para prevenir candidemias.

- Pautas tan estandarizadas y simples como aplicar con rigurosidad las técnicas diagnósticas para descubrir el foco de infección y el germen causal antes de la administración del antibiótico han conseguido reducir la morbi-mortalidad de esta entidad.
- Control del foco de infección: drenaje de absesos, debridamiento de tejido necrótico, retirada de dispositivos como catéteres intravasculares, sonda urinaria, tubos endotraqueales contaminados,...

### MODULADORES DE LA COAGULACIÓN

También se ha señalado como objetivo la coagulación y las anomalías fibrinolíticas que se observan en la sepsis, por lo que se pensó que modificando la mismas conseguiríamos reducir la morbilidad y la mortalidad de esta patología.

- Antitrombina III: los ensayos de antitrombina III han sido desalentadores (Healy 2002; Hotchkiss 2003; Balk 2004; Rice 2004; Rice 2005; Gluck 2004; Zuppa 2004) y por ello la recomendación actual es que se evite su uso.
- Inhibidor del factor tisular: igual que en el caso de la antitrombina, varios autores han demostrado los escasos beneficios, si alguno, de su uso en pacientes sépticos.
- Proteína C Activada: ha demostrado su eficacia en el control de la coagulopatía sistémica de la sepsis gracias a su actividad antiinflamatoria (inhibidor «in vivo» de la interleukina 6), anticoagulante y fibrinolítico. En el estudio PROWESS se encontró una reducción de la mortalidad a los 28 días del 19,4% y el 6,1 % de riesgo absoluto. Este factor ha sido tan ampliamente estudiado en los últimos años que merece un capítulo aparte dentro de las posibilidades de tratamiento de la sepsis.

### INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS

La inmunoglobulina intravenosa para la prevención de la sepsis neonatal no reduce la mortalidad, mientras que su uso para el tratamiento de la infección presunta o comprobada puede disminuir la mortalidad (Ohlsson 2004 a; Ohlsson 2004 b).

### ANTICUERPOS

Se ha intentado modificar las estrategias proinflamatorias y antiinflamatorias con resultados muy pobres que no justifican su utilización en la sepsis.

- Antiendotoxinas
- Anticuerpo monoclonal anti-factor de necrosis tumoral: estudios recientes demuestran su escaso valor (Balk 2004; Marshall 2004).
- Anti-receptores de interleukina 1: igual que en el caso del anticuerpo monoclonal anti-TNF, los resultados de varios estudios demuestran lo dudoso de su beneficio en la sepsis
- Anti-interleukina 6: aunque los resultados preliminares parecen muy prometedores, este anticuerpo está en fases muy iniciales de estudio y lejos de poder ser usado en práctica clínica.

### TRATAMIENTO DE SOPORTE

Los malos resultados obtenidos en el control de la sepsis en las unidades de cuidados intensivos de adultos (entendiendo esta afirmación como el estancamiento de la mortalidad a los 28 días de la sepsis en comparación con otras patologías como el infarto de miocardio o los accidentes cerebrovasculares) ha hecho que en los últimos años las reuniones de expertos en la materia vayan enfocadas a establecer una pauta de actuación clínica para su diagnóstico y tratamiento que consiga acabar con este frenazo.

Ejemplo de ello son la «Conferencia Internacional para Definiciones de Sepsis» de 2001, la reunión de expertos en Reino Unido con la publicación del documento «Reduciendo la mortalidad en sepsis: nuevas indicaciones, o la «Declaración de Barcelona» en la reunión anual de la ESICM. En relación a este último grupo, la Declaración de Barcelona y su «Campaña Sobrevivir a la Sepsis», se proponen pautas de actuación clínica que pretenden reducir la hasta ahora estancada mortalidad por sepsis para el 2009. Sorprende de la revisión de todos estos textos que los consejos de expertos y sociedades científicas insistan en la necesidad de garantizar tratamientos de soporte adecuados. ¿Significa esto que no se cumple esta premisa inicial...?. Seguramente, aunque no he encontrado ninguna revisión que así lo demuestre. Si es cierto que estudios prospectivos

que vigilan la aplicación estricta de un determinado tratamiento de soporte demuestran su eficacia sobre la supervivencia, como expondremos a continuación.

### REANIMACIÓN PRECOZ

La resucitación agresiva con líquidos isotónicos es especialmente importante en el campo de la pediatría. Todas las guías aconsejan el uso de bolos de 20 mililitros por kilo de peso corporal, a pasar en 5 ó 10 minutos, hasta conseguir recuperar un relleno capilar inferior a 2 segundos, ya que en niños la presión sanguínea es un mal indicador de la homeostasis cardiovascular. A partir de 60 mililitros por kilo de líquidos administrados el riesgo de edema pulmonar es muy alto, por lo que debemos vigilar la aparición de síntomas respiratorios sugiriendo el mismo e incluso considerar la intubación precoz si la administración de líquidos sigue siendo necesaria.

### TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR

#### EARLY-GOAL DIRECTED THERAPY:

Esta terapia pretende ajustar la precarga, postcarga y contractilidad cardíaca para balancear la diferencia entre el aporte y la demanda de oxígeno por parte de los tejidos. Este manejo parece obvio como parte de las medidas de soporte para restaurar y mantener una adecuada perfusión celular y prevenir fallos orgánicos. Sin embargo esta forma de llevar la sepsis no ha conseguido mejorar el pronóstico de los pacientes cuando ha sido aplicado en el entorno de una UCI.

Se inicia, pues, un estudio prospectivo, randomizado y predominantemente ciego por el Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group para examinar los resultados de activar medidas hemodinámicas en el mismo departamento de urgencias. En ambos grupos, durante 6 horas, la terapia tenía como objetivos una presión venosa central de 8–12 mmHg (para lo cual se daban bolos de 500 ml de suero salino isotónico cada 30 minutos), una presión arterial media de > 65 mmHg y < 90 mmHg (para lo cual se usaban vasopresores o vasodilatadores), y una diuresis de al menos 0.5 ml/kg/hora; pero los pacientes incluidos en el estudio recibían un trata-

miento adicional hasta conseguir como objetivo una saturación venosa central superior al 70%, consiguiendo en:

- o Transfusión de concentrado de hematíes hasta conseguir un hematocrito superior al 30% .
- o Agentes inotrópicos: dobutamina hasta conseguir una SvO<sub>2</sub> de 70% o hasta una dosis máxima de 20 microgramos por kilo y minuto.

Este estudio mostró que el tratamiento temprano (en las primeras 6 horas) del shock críptico (sin signos vitales alterados pero con hipoxia tisular) con fluidoterapia, concentrado de hematíes e inotropos mejoró la mortalidad desde un 46,5% a un 30,5%.

Por ello el grupo que dirige la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis categoriza como grado B la recomendación de manejar estos pacientes con la «early-goal directed therapy», aunque con la salvedad por consenso de considerar la saturación venosa periférica igual de válida que la venosa central.

#### VASOPRESORES:

Todo paciente que precise tratamiento vasopresor debe contar con una vía arterial para control de la presión.

- Dopamina es el medicamento de primera elección en pediatría. La Dopamina no debe usarse a dosis para protección renal.
- Norepinefrina y Epinefrina son más potentes que la Dopamina y su indicación sería el shock refractario a esta última.
- Dobutamina: es el vasopresor que debe asociarse al shock refractario con bajo gasto cardíaco. Debe usarse combinada a un vasopresor como la Dopamina o Norepinefrina cuando desconocemos si el shock se asocia a bajo, normal o alto gasto cardíaco, pudiéndose luego jugar con ambos medicamentos según sea más necesario un efecto que el otro.
- Vasopresina ha conseguido controlar shock refractarios a las medidas anteriores, pero al ser puramente vasoconstrictor debe contraindicarse en caso de bajo gasto cardíaco por el riesgo que supone aumentar la precarga.



## TRATAMIENTO RESPIRATORIO

1. Estrategia de protección pulmonar, basada en usar:

- a. PEEP calculadas a partir del punto de inflexión de la curva de presión volumen.
- b. Volúmenes tidal de menos de 6 mililitros por kilo de peso corporal.
- c. Presiones máximas de 20 cm de agua sobre PEEP
- d. Hipercapnia permisiva
- e. Modalidades de ventilación reguladas por presión (Volumen Control Regulado por Presión).

En el estudio de Amato et al., la mortalidad en los primeros 28 días bajó de 71% en la ventilación convencional a 38% en la de protección pulmonar. En el mismo espacio de tiempo, el porcentaje de pacientes destetados del ventilador fue de 29% en el grupo con ventilación convencional frente al 66% del grupo con estrategia protectora del pulmón.

Sorprendía en el estudio de Amato no solo la reducción en la mortalidad de los pacientes con estrategia ventilatoria protectora sino la alta mortalidad en el grupo control, por lo que el National Institutes of Health-funded Acute Respiratory Distress Syndrome Network inicio un estudio multicéntrico, prospectivo y randomizado con 861 pacientes. Este estudio tuvo que suspenderse porque los resultados eran significativamente mejores en un grupo de pacientes comparado con el otro.

Una revisión reciente, sin embargo, no encuentra diferencias entre las dos técnicas ventilatorias usando PEEP altas o bajas cuando la presión plateau no supera los 31 centímetros de agua, poniendo especial énfasis en el hecho de que el uso de volúmenes tidal bajos parece ser el factor pronóstico mas importante. Hasta ahora no se han encontrado diferencias significativas entre ambos métodos de ventilación cuando se compara la mortalidad al alta del hospital.

Entre un 25-42% de pacientes adultos con sepsis desarrolla un ARDS, por lo que el control de esta complicación respiratoria es fundamental para el pronostico de estos pacientes. Dada esta alta frecuencia, en una reunión de expertos en 2002, en

Londres, se propone iniciar este tipo de ventilación mecánica en todos los pacientes con sepsis severa o shock séptico para prevenir la aparición del SDRA. Muchos pacientes presentan criterios gasométricos de ARDS sin que haya infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax. Por ello en algunos centros (Vanderbilt University School of Medicine) se inicia la estrategia ventilatoria de protección pulmonar antes de que las técnicas de imagen lo confirmen.

Volúmenes tidal de 6 mililitros por kilo de peso, así como PEEP por encima de 6 centímetros de agua, son incómodos para el paciente, por lo que hay que sedarlos convenientemente. Al destetar al niño y retirar la sedación debemos instruir al personal de enfermería sobre la aparición de taquipnea importante en el paciente como parte de su adaptación al respirador con parámetros poco filológicos.

2. Posición en prono: solo si:

- a. Son necesarios niveles de FiO<sub>2</sub> muy altos.
- b. Los cambios posturales de supino a prono no son peligrosos para el paciente.

3. Elevación de la cabecera 45 °: a no ser que esté contraindicado.

4. SEDACION Y ANALGESIA: todas las unidades deben tener un protocolo de analgesia en el cual quede reflejado las situaciones en las que debemos empezar a «despertar al paciente» diariamente. Con ello se acorta el tiempo de ventilación asistida y con ello el tiempo de estancia en UCIP. Los bloqueantes musculares deben ser evitados por el riesgo posterior de debilidad muscular prolongada

5. Intentar el destete diariamente: si el paciente está en las siguientes condiciones:

- a. Despierto.
- b. Sin necesidad de vasopresores.
- c. Necesidad de PEEP bajas para mantener su oxigenación arterial.
- d. La FiO<sub>2</sub> proporcionada por el ventilador puede ser conseguida con oxígeno por mascarilla.

## NUTRICIÓN ENTERAL TRÓFICA

Sin pretender el aporte calórico completo.

## NUTRICIÓN PARENTERAL

Solo cuando la nutrición enteral no es posible.

Valorar su asociación con probióticos.

## CONTROL ESTRICTO DE LA GLUCEMIA

El estudio mas serio sobre las ventajas del control estricto de la glucemia en pacientes sépticos en unidades de cuidados intensivos se lo debemos al equipo de van de Berghe. En él encuentran una reducción de la mortalidad del 3,4 % en aquellos pacientes en los que se controló la glucemia por debajo de 150 mg/dl comparado con el grupo control.

Más recientemente, en septiembre de 2006, un grupo de trabajo de la universidad de Louisville y del departamento de endocrinología del hospital de Saint Bartholomew en Londres hace una revisión de los trabajos publicados hasta ahora sobre este tema, concluyendo que el control estricto de la glucemia, incluso de los picos cortos de hiperglucemia, mejora la mortalidad de los enfermos críticamente enfermos.

Englobado en la campaña «Sobrevivir a la Sepsis», de la Declaración de Barcelona, se propone los siguientes puntos:

- Mantener glucemias por debajo de 150 mg/dl
- Monitorizar cada 60 minutos y luego, una vez estabilizada, cada 4 horas.

## CORTICOIDES

El empleo de corticoides en el tratamiento de la sepsis es un tema que aún suscita amplias controversias entre los clínicos intensivistas. Mientras que algunos estudios no parecen encontrar, de su uso, mejoría en la supervivencia de pacientes sépticos, otros aconsejan su uso generalizado.

En líneas generales todos coinciden en las ventajas del uso de corticoides en el shock séptico refractario a vasopresores, pero la mayoría de las guías de práctica clínica aconsejan su retirada en cuanto éste deja de ser refractario.

Merece una mención especial un estudio prospectivo, randomizado y doble ciego hecho en Francia en un plazo de 4 años y en 19 unidades de cuidados intensivos. Conociéndose que la deficiencia

esteroides de la sepsis es principalmente mineralocorticoidea mas que glucocorticoidea se propone el uso de una combinación de los mismos para tratar pacientes con sepsis. En él se enrolan a 300 pacientes en shock séptico a los que se les ha explorado la respuesta de la glándula suprarrenal con un test corto de corticotropina y se ha encontrado una insuficiencia relativa de dicha glándula. Se usa, en estos pacientes, una asociación de corticoides: Hidrocortisona y Fludrocortisona. El estudio mostró:

1. La supervivencia fue significativamente mayor en el grupo de corticoides (47%) comparado con el grupo placebo(37%)
2. El número de pacientes a los que se les pudo retirar los vasopresores en los 28 días del estudio fue de 57% en el grupo de corticoides frente al 40 del grupo placebo
3. El número de efectos adversos fue el mismo en los 2 grupos.
4. No hubo reducción de la mortalidad significativa en el grupo en el que la glándula suprarrenal respondía con normalidad al test corto con corticotropina.

La Hidrocortisona tiene efectos mineralocorticoideos, por lo que algunos autores evitan el uso de la Fludrocortisona y las guías clínicas no se definen.

La recomendación general del grupo de trabajo «Campaña Sobreviviendo a la Sepsis» es que todo paciente que a pesar de la adecuada reposición de líquidos precise vasopresores para el mantenimiento de la presión arterial reciba un curso de 7 días de corticoides. Hasta poder hacer el test de estimulación corto con corticotropina debe considerarse el uso de Dexametasona ya que este fármaco no interfiere con el mismo. Sin embargo, en pediatría, aconsejan limitar su uso a el shock refractario y a niños en los que se ha demostrado una insuficiencia suprarrenal relativa con el test de estimulación con ACTH.

## TRATAMIENTOS HEMATOLÓGICOS

1. TRANSFUSIÓN RACIONAL DE GLÓBULOS ROJOS Y PLAQUETAS: La transfusión de glóbulos rojos libera gran cantidad de citoquinas proinflamatorias y por tanto pueden complicar la evolución de un cuadro séptico.

En el año 1999 Herbert et al. puso en practica un estudio multicéntrico, randomizado y controlado en el que se comparaba a 2 grupos de pacientes: uno en el que se llevaba una estrategia restrictiva a la hora de transfundir hemoderivados y otro control. El porcentaje de supervivencia fue significativamente mayor en el primer grupo. La recomendación, pues, de los diferentes grupos de trabajo sobre la sepsis es:

- o Concentrado de hematíes: transfundir para mantener los niveles de hemoglobina entre 7 a 9 gr/dl
- o Plaquetas: transfundir solo si:
  - i. < 5.000/ mm<sup>3</sup>.
  - ii. 5.000 a 30.000/mm<sup>3</sup> pero sólo si hay sangrado activo.
  - iii. < 50.000/mm<sup>3</sup> pero con necesidad de hacer un procedimiento invasivo
- o Plasma fresco congelado: debe plantearse su uso si hay alteración de las pruebas de coagulación asociada a:
  - i. Hemorragias activas
  - ii. Necesidad de procedimientos invasivos

2. FACTOR ESTIMULADOR DE LAS COLONIAS DE GRANULOCITOS también conocido como GM-CSF que son sus siglas inglesas. Ha demostrado ser beneficioso en neonatos con sepsis y neutropenia, aunque su nivel de evidencia es pobre y muchos autores critican su uso. Aún así está dentro de las recomendaciones de la Declaración de Barcelona de 2003.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson. Tratado de Pediatría. Editorial Elsevier España SA, 2006:846-50.
2. McKiernan CA, Lierberman SA. Shock circulatorio en niños: una revisión general. Pediatrics in review 2005; 26 (12):445-54.
3. Wendy J. Pomerantz. Septic shock: Evaluation and treatment in children. www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=cc\_pedi/2855&view.Enero 2007

4. López-Herce Cid J, Calvo Rey C, Lorente Acosta ML, Baltodano Agüero A. Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos. Publimed 2004.
5. Jean-Louis Vincent, Edward Abraham, Djillali Annane, Gordon Bernard, Emanuel Rivers, Greet Van den Berghe. Reducing mortality in sepsis: new directions. Critical Care 2002, 6 (3):S1-S18.
6. Amato MB et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 1998; 5, 338 (6):347-54.
7. Petrucci N, Iacovelli W. Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes in adults for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2004; (2):CD003844
8. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2004; 351(4):327-36.
9. Jean-Louis Vincent, Edward Abraham, Djillali Annane, Gordon Bernard, Emanuel Rivers and Greet Van den Berghe. Reducing mortality in sepsis: new directions. Published online: 5 December 2002 Critical Care 2002, 6 (suppl 3): S1-S18 (DOI 10.1186/cc1860).
10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001, 345: 1368-77.
11. Wheeler AP, Bernard GR: Current concepts: treating patients with severe sepsis. N Engl J Med 1999, 340:207-14.
12. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1998, 338:347-54.
13. Levy MM, Fink M, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International

- sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;4:1250-6.
14. NICE Technology Appraisal 84: revision de 2004.
  15. R. Kleinpell. Advances in treating patients with severe sepsis: Role of Drotrecogin alfa (activated). Critical Care Nurse 2003; Vol: 23; pag: 16-28.
  16. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29: 1303-10.
  17. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 695-701.
  18. Reunion annual de la European Society of Intensive Care Medicine. Declaración de Barcelona. Septiembre de 2002.
  19. Turina, Matthias MD; Christ-Crain, Mirjam MD; Polk, Hiram C. Jr MD. Diabetes and hyperglycemia: Strict glycemic control. Critical Care Medicine. Critical Care Challenges in Special Patient Populations. 2006; 34 (9):S291-S300.
  20. Van de Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. N Eng J Med 2001; 345: 1359-67.
  21. Herbert PC; Wells G; Blajchman MA et al. A multicenter, randomized, control trial of transfusion requirements in critical care. N England J Med 1999; 340: 409-17.
  22. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of a treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002, 288:862-971.
  23. Graciano AL, Balko JA, Rahn DS, Ahmad N, Giroir BP. The Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS): development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children. Crit Care Med. 2005; 33 (7):1643-5.
  24. Dellinger, R. Phillip MD; Carlet, Jean M. MD; Masur, Henry MD; Gerlach, Herwig MD, PhD; Calandra, Thierry MD; et al for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock; Critical Care Medicine 2004; 32 (3):858-73.