



# ***Sepsis y Shock séptico en pediatría***

DRA. NATALIA SALINAS

BECADA USS PRIMER AÑO

FECHA: 4 ENERO 2024

# *Hoja de ruta*

- Introducción
- Generalidades
- Fisiopatología
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Conclusiones

# ***Introducción: Sepsis***

- Es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad para los niños en el mundo.
- Global: 22/100.000 casos al año
- La identificación y reanimación adecuada son críticas para optimizar los resultados.
- Se han creado guías (Surviving Sepsis Campaign) basadas en la evidencia para mejorar resultados.
- Recordar siempre que son guías y que el criterio médico siempre debe prevalecer.

# *Generalidades*

- **Sepsis**

Síndrome clínico. Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. El diagnóstico se hace con 2 o más criterios de SIRS y/o evidencia de disfunción orgánica.

- **Shock Séptico**

Sepsis con anomalías circulatorias, celulares y metabólicas, particularmente profundas asociadas con un mayor riesgo de mortalidad

- **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica:** Respuesta inflamatoria sistémica que puede estar o no asociada a una infección. Se define por 2 o más:

- **Temperatura  $>38.5^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ \***
- **Leucocitos Elevados o disminuidos para la edad o  $>10\%$  inmaduros\***
- Taquicardia  $>2\text{DS}$   $< 1$  año o bradicardia  $<p10$ .
- Frecuencia respiratoria  $>2\text{DS}$  o uso de VMI por proceso respiratorio.

*\*Debe estar presente uno de estos de forma obligatoria*

# ***Fisiopatología: Fenotipos inflamatorios de sepsis***

Se han reportado 3 tipos de fenotipos inflamatorios asociados a respuesta inmune anormal:

- Síndrome de parálisis inmune
- Falla multiorgánica asociado a trombocitopenia
- Falla multiorgánica con disfunción hepatobiliar

# ***Fisiopatología: Síndrome de parálisis inmune***

- Depleción de órganos linfoides.
- Disminución de respuestas inmunes innatas y adaptativas.
- Inhabilidad de detener infecciones bacterianas o fúngicas.
- Identificación:
  - Baja respuesta del TNF $\alpha$  a endotoxinas
  - Baja expresión de HLA-DR en monocitos
  - Linfopenia > 3 días.
- Hiperinflamación en este fenotipo se asocia a infección persistente y disminución de respuesta de monocitos a endotoxinas asociado a aumento sistémico de IL6 e IL10.
- Función puede ser recuperada con modulación inmune o inmunosupresores.

# ***Fisiopatología: falla multiorgánica asociado a trombocitopenia***

- ADAMTS13 tiene actividad disminuida: inhabilidad de disminuir actividad del factor Von Willebrand.
- Esto genera coágulos de plaquetas y microangiopatía trombótica.
- Hiperinflamación en estos niños se asocia a sobre activación de complemento en niños con púrpura trombocitopénica, SHU y CID.
- Tratamiento: Eculizumab (anticuerpo C5a)

# ***Fisiopatología: Falla multi orgánica con disfunción hepatobiliar nueva.***

- Disfunción de células Natural Killer y linfocitos T citotóxicos con inhabilidad de inducir muerte de virus, células cancerígenas o células inmunes activadas.
- Infección viral: linfoproliferación con liberación de Fas ligando, hemofagocitosis y daño hepático mediado por el Fas ligando.
- Hiperinflamación en estos niños se asocia a inhabilidad de defensa contra infecciones virales o inducción de apoptosis en células inmunes.
- Rituximab (anticuerpo CD 20): para enfermedad linfoproliferativa por VEB post trasplante.

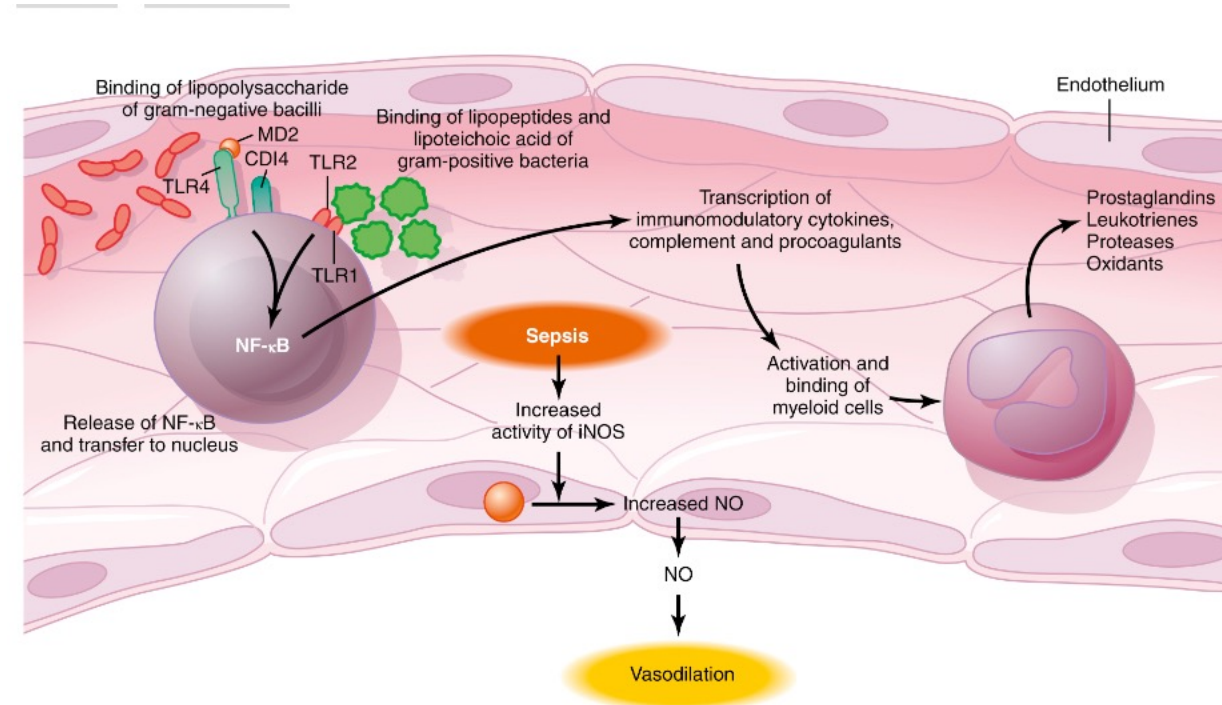


# ***Fisiopatología: Síndrome de activación macrofágica***

- Disfunción hepatobiliar + CID + hiperferritinemia.
- Si son reconocidos a tiempo: tratamiento con anakinra (antagonista de receptor de IL1)

# Fisiopatología

1. Patógeno atraviesan la barrera epitelial, evade la inmunidad humoral y celular y causa una infección invasiva.
2. M.O censados inicialmente por células del S.I innato mediante receptores de reconocimiento (Toll-like receptors o TLRs) en la superficie celular.
3. TLR detectan: lipopolisacáridos (LPS), endotoxinas,  $\beta$ -glucanos (paredes hongos), RNA viral, flagelos y DAMPs liberados desde células dañadas (histonas, DNAmitocondrial, etc)
4. Fosforilación de proteínas y moléculas de señalización  $\rightarrow$  se libera factor  $\kappa$ B y traslado a núcleo  $\rightarrow$  transcripción  $\rightarrow$  citoquinas, complemento y procoagulantes
5. Activación y adhesión a células mieloides
6. Liberación de PG, Leucotrienos, proteasas y oxidantes.
7. Proceso inflamatorio + muchos patógenos o mucha virulencia  $\rightarrow$  inflamación generalizada  $\rightarrow$  evoluciona rápidamente a sepsis.
8. Sepsis  $\rightarrow$  membranas epiteliales se activan y se hacen más adherentes para neutrófilos y plaquetas.
9. Neutrófilos liberan proteasas, citoquinas y NOx.
10. Sobreproducción de NOx  $\rightarrow$  Vasodilatación generalizada, permeabilidad capilar aumentada (disminuye líquido intravascular).



# *Exámenes*

- PCR
- HGT (aumento demanda metabólica + ayuno)
- GSA/GSV: hipoxemia por hipoperfusión si respiratorio. Acidosis láctica por hipoperfusión.
- Hemograma: leucocitosis/leucopenia (criterios SIRS).
- LDH: marcador de hipoperfusión. Poco específico. En niños niveles elevados se asocia a peor pronóstico. El límite superior no está claro, estudios en UCI muestran que > 2 mmol/L requieren más DVA (32% vs 16%). >4 indica mayor mortalidad a 30 días.
- ELP: suelen tener alteraciones (SIADH, Gastroenteritis, aumento capilaridad)
- Ca sérico: hipocalcemia asociado a afectación miocárdica y vascular. Si alterado se debe medir además fósforo y magnesio.
- Bilirrubina y pruebas hepáticas: BT > 4 mg/DL o ALT > 2 veces límite superior indica disfunción hepática.
- PT, ttpa, INR: su elevación sugiere CID.
- Fibrinogeno y dímero D: fibrinógeno disminuido y aumento de dímero D sugieren coagulopatía y CID. Hipofibrinogenemia (<150 mg/dl) sugiere Sd de activación macrofágica.
- Creatinina, bun: deshidratación, AKI.
- Orina completa/Urocultivo: ITU.
- PCR respiratoria
- RxTx si requiere, TC si sospecha alteración cerebral o abscesos abdominales.
- Hemocultivos: previos a inicio de terapia ATB, en situaciones en que no se retrase substancialmente la administración de ATB.
- Otros cultivos: LCR, heridas, abscesos, traqueal.

# Pronóstico

**Table 3**

Adapted SOFA score for pediatric ED patients based on age.

Points	0	1	2	3	4
Platelets (x1000)	≥150	100–149	50–99	20–49	<20
Bilirubin (mg/dl)	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12
GCS score	15	13–14	10–12	6–9	<6
SpO <sub>2</sub> :FiO <sub>2</sub>	≥292	<292 and ≥264	<264 and ≥221	<221 and ≥148	<148
Mean arterial pressure by age					
0–<1 month	≥46	<46	Dopamine <5 or Dobutamine	Dopamine >5, epi or norepi ≤0.1	Dopamine >15, epi or norepi >0.1
1 month–1 year	≥55	<55			
1–2 years	≥60	<60			
2–5 years	≥62	<62			
5–12 years	≥65	<65			
12–18 years	≥67	<67			
Creatinine by age					
0–<1 month	<0.8	0.8–0.9	1.0–1.1	1.2–1.5	≥1.6
1 month–1 year	<0.3	0.3–0.4	0.5–0.7	0.8–1.1	≥1.2
1–2 years	<0.4	0.4–0.5	0.6–1.0	1.1–1.4	≥1.5
2–5 years	<0.6	0.6–0.8	0.9–1.5	1.6–2.2	≥2.3
5–12 years	<0.7	0.7–1.0	1.1–1.7	1.8–2.5	≥2.6
12–18 years	<1.0	1.0–1.6	1.7–2.8	2.9–4.1	≥4.2

# *Tratamiento: fluidoterapia*

- Shock séptico: Bolos cristaloides de 10-20 cc/kg en la primera hora (máximo 40-60 ml/kg en total). Descontinuar si sobrecarga hídrica.
- Monitoreo hemodinámico: PAM objetivo → p5-p50
- Control de LDH para evaluar resucitación

# ***Tratamiento: Vasoactivos***

- Preferir epinefrina o norepinefrina ante dopamina en niños con shock séptico (si req > 40-60 ml/kg de fluidos o si sobrecarga hídrica + hipoperfusión).
- No hay evidencia para elección entre epinefrina o norepinefrina en pediatría.
- Se sugiere agregar vasopresina o terlipresina si requiere altas dosis de catecolaminas.

# ***Tratamiento: Antibióticos***

- Shock: Iniciar ATB <1 hora
- Sepsis: Iniciar ATB < 3 horas
- Se recomienda iniciar ATB de amplio espectro para cubrir todos los patógenos más probables según edad.
- Una vez identificado el patógeno disminuir lo máximo posible el espectro.
- Si no se identifica un patógeno ajustar terapia antibiótica según presentación clínica, sitio de infección, factores de riesgo del huésped y evolución clínica.
- Elección de ATB empíricos dependerá de: edad, sitio de infección, comorbilidades, uso de aparatos, hospitalizaciones recientes (considerar colonización)

# *Consideraciones en terapia empírica*

- Inmunocomprometidos y pretérmino: considerar infecciones fúngicas invasivas.
- Neutropénicos: considerar Bacilos gram negativo resistentes, cándidas.
- Neonatos: listeria monocytogenes.
- Crónicos: bacterias resistentes como estafilococo Aureus meticilin resistente o enterococo resistente a vancomicina.
- Niños de riesgo de multiresistencia: pueden requerir mas de un agente para cubrir.



# *Consideraciones terapia empírica*

- Niños sanos: cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona)
- MRSA o neumococo resistente a ceftriaxona: Vancomicina.
- Resistencia alta a ceftriaxona de gram negativos: adicionar aminoglucósido o sustituir con carbapenémicos.
- Inmunocomprometidos (IAAS, pseudomona): cefalosporina > 3 generación (cefepime) + carbapenémico (meropenem, imipenem) o combinación de penicilina/inhibidor de betalactamasa (piperacilina/tazobactam)
- Afectación intraabdominal: agregar cobertura anaerobia: piperacilina/tazobactam, carbapenémico, clindamicina o metronidazol.
- Shock tóxico, fascitis necrotizante: Incluir clindamicina (limita producción de toxinas).

# *Consideraciones terapia empírica*

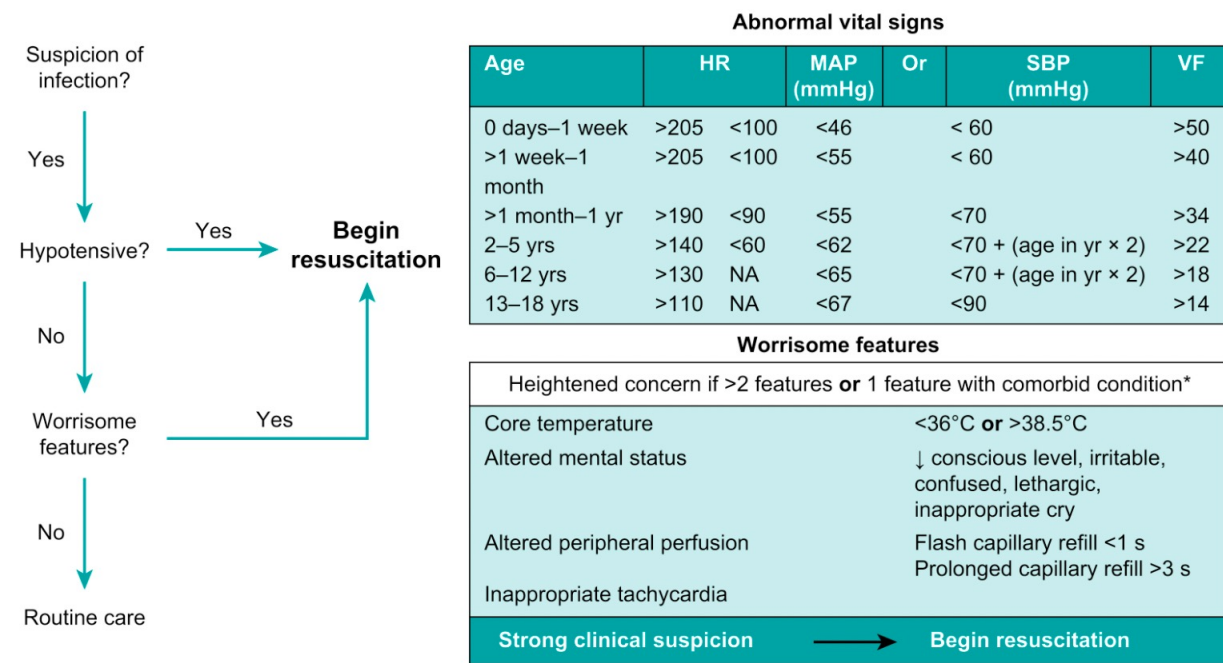
- La mayoría de los cultivos muestran crecimientos en 24-36 horas si hay un patógeno presente.
- Reevaluar terapia empírica si no positiviza en 48 horas.
- Se puede suspender la terapia antibiótica, pero hay niños que no tienen patógeno aislado a pesar del diagnóstico clínico (inicio de ATB previo a HC, ausencia de bacteriemia, sepsis viral), por lo que la decisión final dependerá del clínico.

# *Control de foco*

- Se recomienda búsqueda de foco de infección lo antes posible.
- Se recomienda remover accesos en los que este confirmado el foco ( drenajes percutáneos o profundos, CVC, remoción de tejido necrotizante).

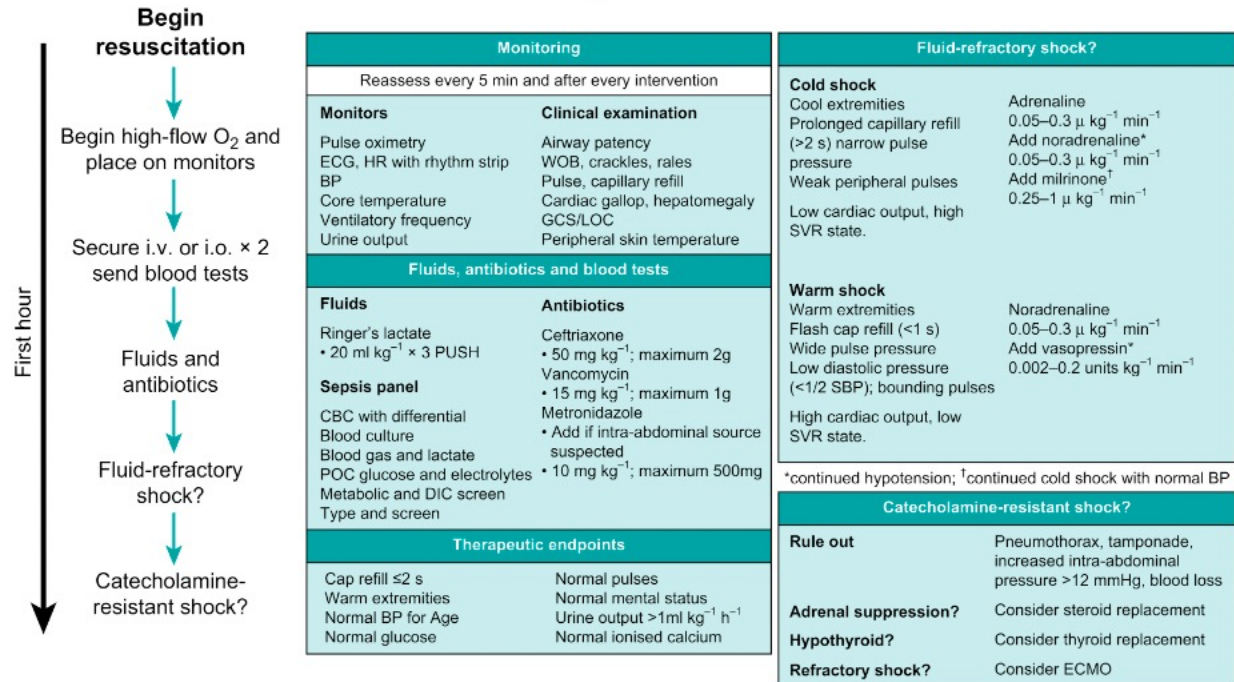
# Resumen

## Recognition of sepsis in paediatrics



\*Immunocompromised, recent surgery, indwelling central line, neonate <3 months, underlying chronic disease

## Paediatric sepsis resuscitation



# *Conclusiones*

- La sepsis en pediatría es una condición grave y potencialmente mortal que ocurre cuando el cuerpo de un niño reacciona de manera extrema a una infección.
- Es crucial el diagnóstico y sospecha temprana.
- Se debe tener en consideración la edad, comorbilidades y factores de riesgo para iniciar el tratamiento más adecuado
- Conocer la evidencia nos orienta a tomar decisiones más informadas.
- Faltan estudios para poder tomar decisiones basadas en la evidencia.

# ***Bibliografía***

- *"Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021" Critical Care Medicine (2021)"The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)" JAMA (2016)"The pathophysiology and treatment of sepsis" N Engl J Med (2003)*
- *Scott L. Weiss<sup>1\*</sup>, Mark J. Peters<sup>2</sup>, Waleed Alhazzani<sup>3,4</sup>, et al Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children Intensive Care Med (2020) 46 (Suppl 1):S10–S67 <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05878-6>*
- *H.D. O'Reill y K. Menon Sepsis in paediatrics BJA Education, 2021-02-01, Volumen 21, Número 2, Páginas 51-58, Copyright © 2020 British Journal of Anaesthesia*