

Sepsis y shock séptico en pediatría

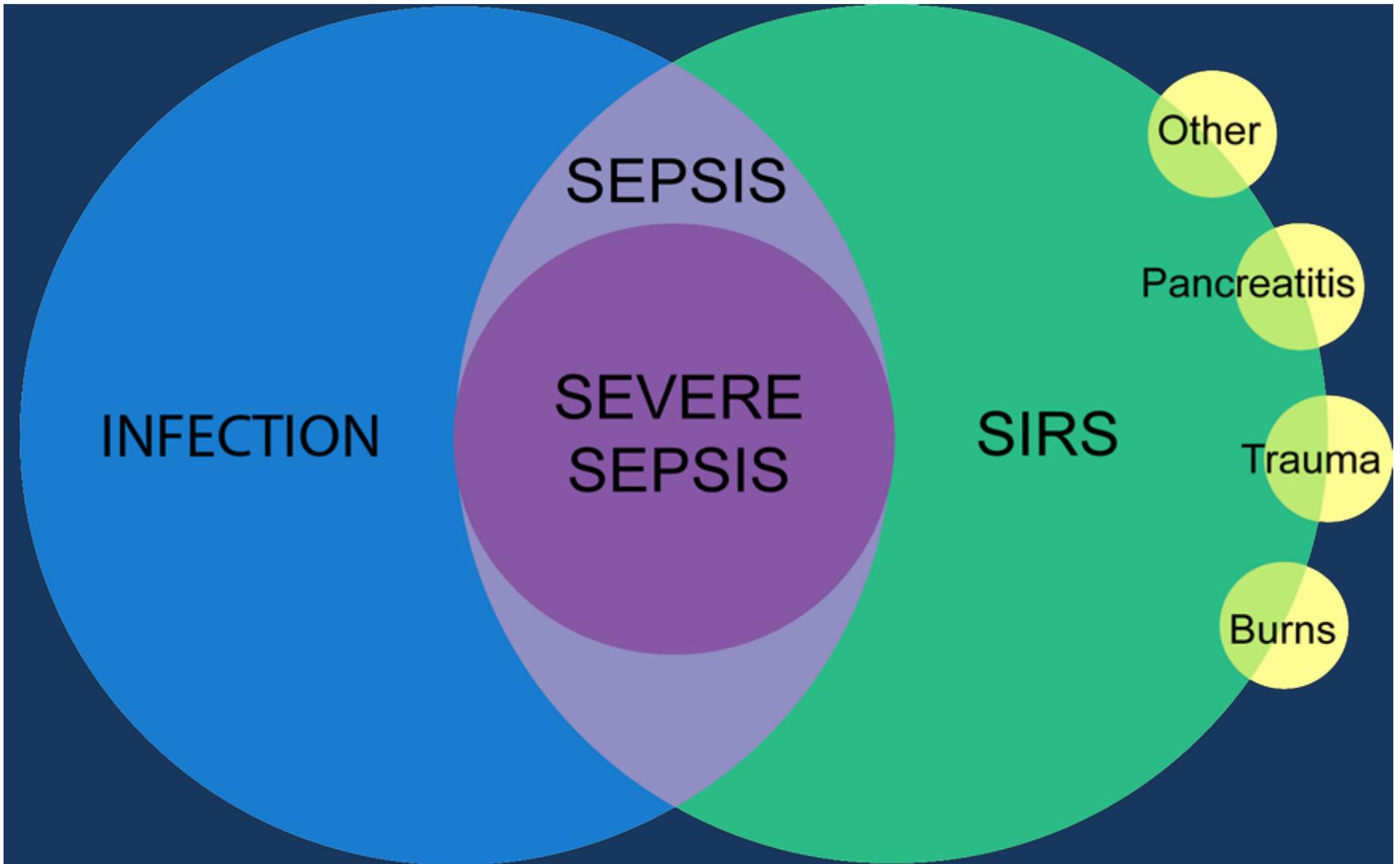
Dr. Luis Delpiano M.

Unidad Infectología Pediátrica

HC SBA

Agenda

- **Sepsis:** definición, epidemiología y fisiopatología (citoquinas).
- Definiciones pediátricas
- **Shock:** definición y mecanismo de daño celular.
- Enfoque terapéutico
- Fluidoterapia? Corticoides?



Sepsis

- Sepsis, del griego: “carne podrida y putrefacta”
- Entidad clínica grave, causante alta morbimortalidad en la población pediátrica
- Orientación diagnóstica y terapéutica para el paciente con sepsis, requiere de alto nivel de sospecha y enfoque sistematizado idealmente en equipo

Aspectos epidemiológicos

- OMS 2005: El 73% de la mortalidad en < 5 años causada por 6 enfermedades, 4 de ellas infecciosas: neumonía (19%), diarrea(18%), malaria (8%) sepsis neonatal (10%).
- En países desarrollados, grupos de riesgo son la población neonatal (prematuros), inmunosuprimidos primarios y secundarios (neoplasias, autoinmunes) y los pacientes con comorbilidades descompensadas.
- En UCI: un 23% ingresos son por sepsis, un 4% sepsis grave y 2% sepsis severa. **Pediatr Crit Care Med 2003;4:333-7**

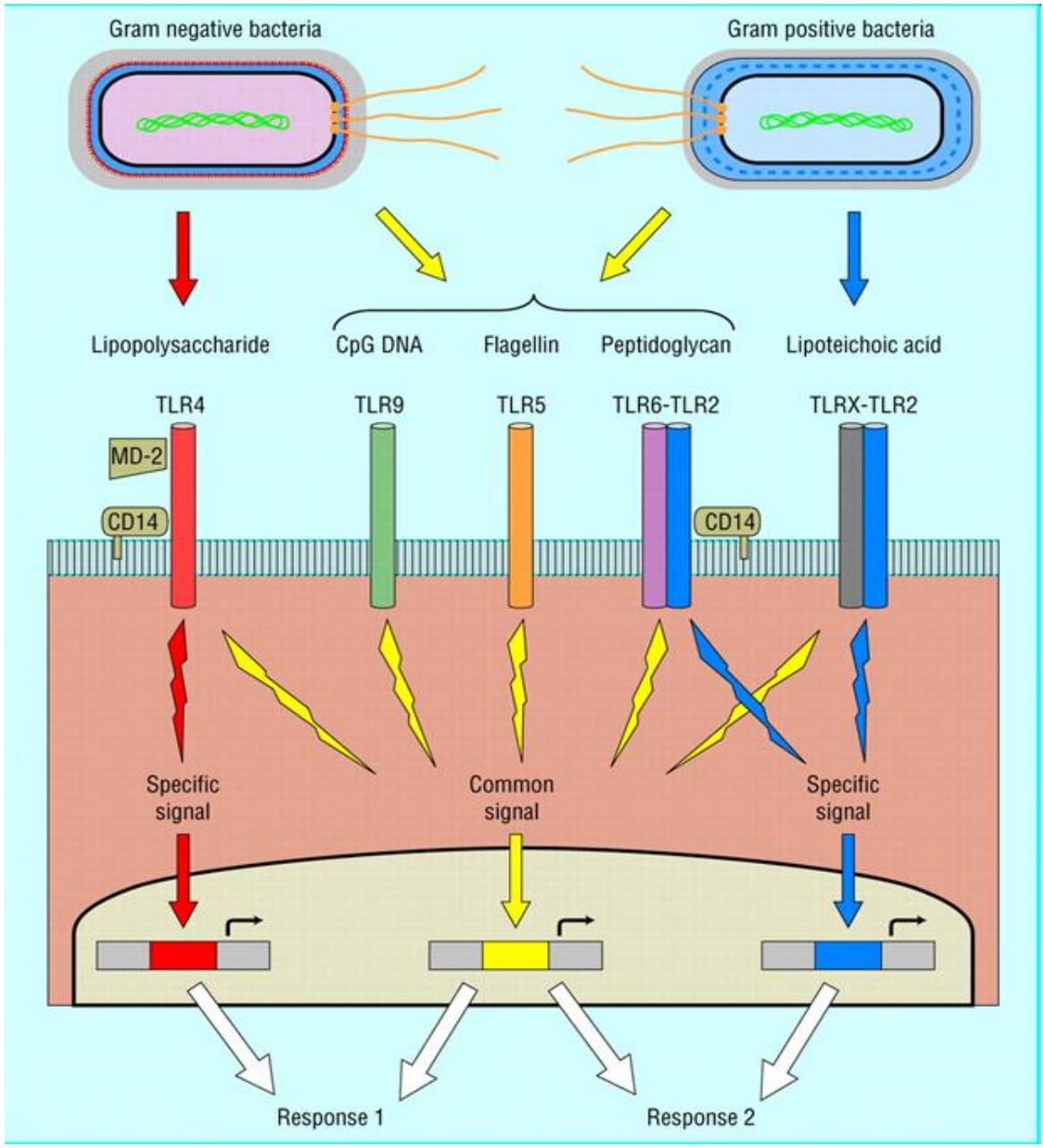
Fisiopatología de la sepsis

- ❑ **Colonización bacteriana y translocación de barrera epitelial-mucosa.**
- Mayoría bacteriemias son por bacterias “comensales” que colonizan superficies del huésped.
- Generalmente el foco de inicio son membranas mucosas del tracto gastrointestinal, respiratorio y urogenital: “microbioma individual”
- Ojo, algunos virus respiratorios producen efectos citopáticos que facilitan la invasión bacteriana

Fisiopatología de la sepsis

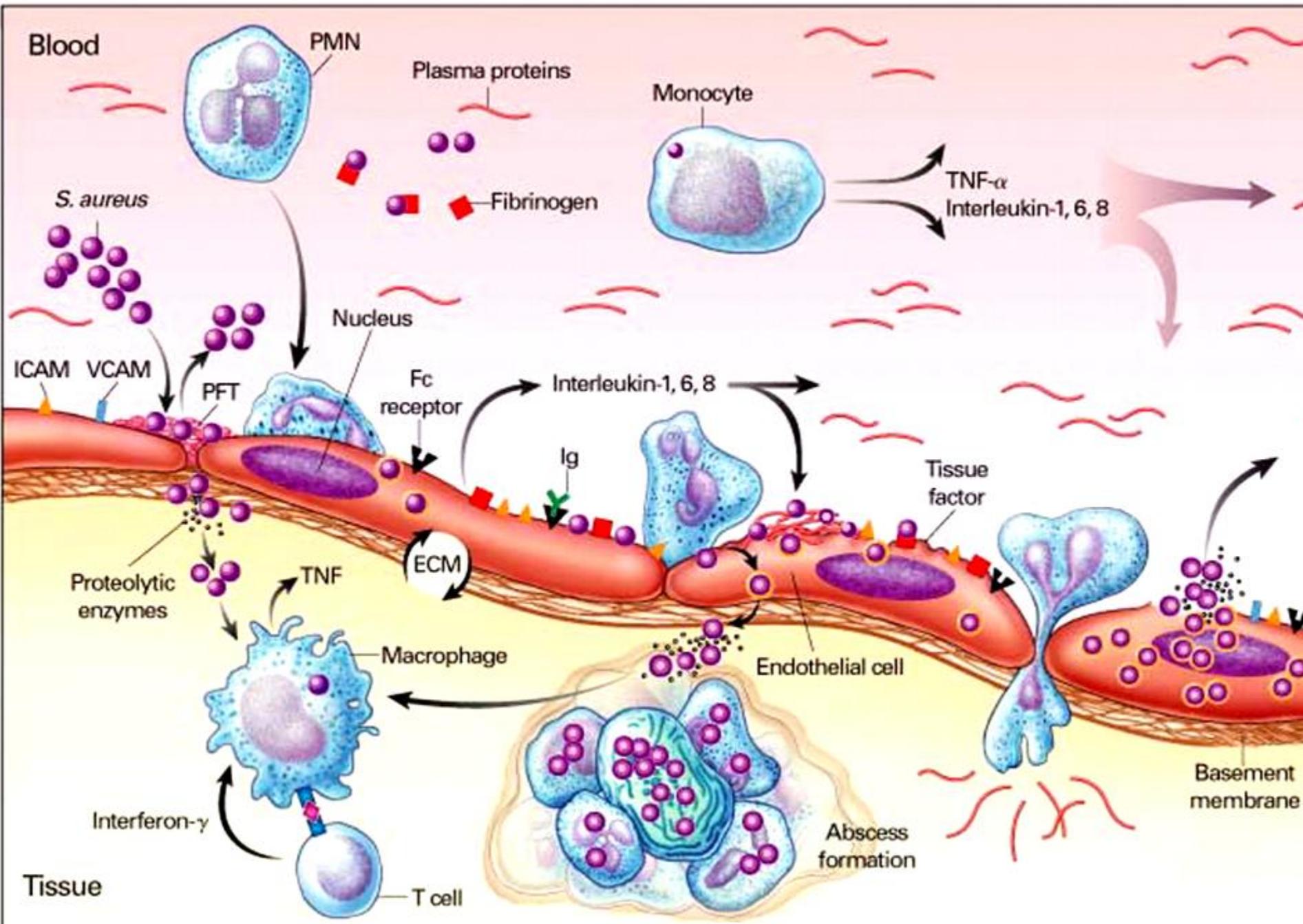
□ Respuesta inflamatoria

- El inicio de la sepsis ocurre cuando componentes microbianos (lipopolisacáridos, glicolípidos, superantígenos, ADN bacteriano etc.) son reconocidos por moléculas de reconocimiento (receptores) celulares o solubles (**CD 14- TLR**), cuya activación induce transcripción de genes para respuesta inflamatoria e inmune: liberando citoquinas y quimiocinas.

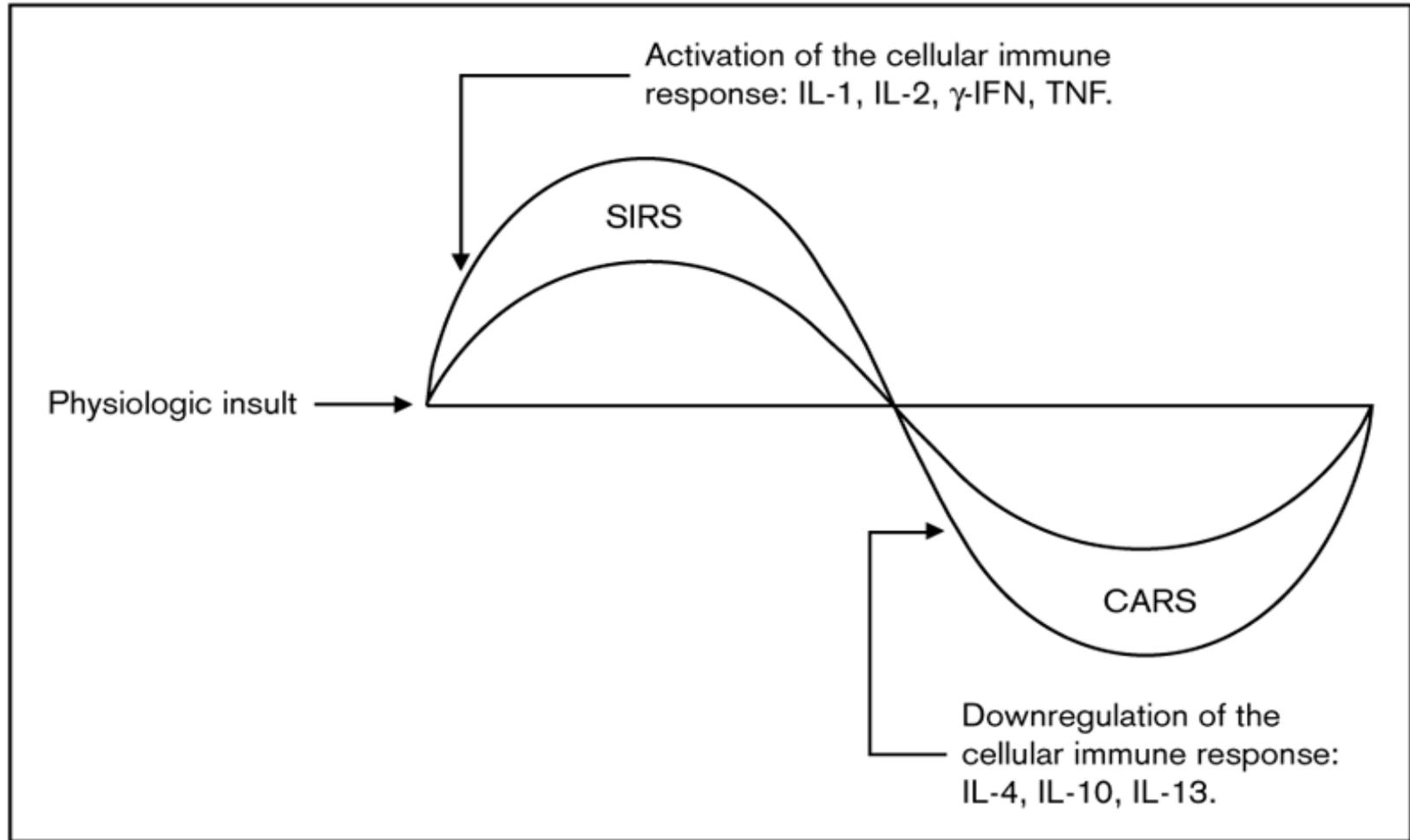


Citoquinas

- Primeras involucradas **FNT** e **IL-1**, sinérgicas. Estimulan producción citoquinas inflamatorias (**IL-6**, **IL-8** e **interferón**) como antiinflamatorias (receptor soluble de FNT, antagonista receptor **IL-1**, **IL-4** e **IL-10**).
- También estimulan producción óxido nítrico (**NO**), contribuyendo a vasodilatación.
- Aumentan expresión moléculas de adhesión, favorecen la diapédesis leucocitaria.
- Inducen estado protrombótico y antifibrinolítico



Concepto del espectro de la respuesta Inmune en Sepsis



Sepsis in the United States

Systemic inflammatory response syndrome (≥ 2 of the following)

- Temperature, $> 38^{\circ}\text{C}$ or $< 36^{\circ}\text{C}$
- Pulse, $> 90/\text{min}$
- Respirations, $> 20/\text{min}$
- White cells, $> 12,000$
or $< 4000/\text{mm}^3$ or
 $> 10\%$ band forms

Septic shock

(severe sepsis plus refractory hypotension)
200,000 cases

Severe sepsis

(sepsis plus organ failure)
300,000 cases

Sepsis

(systemic inflammatory response syndrome plus evidence of infection)
400,000 cases

Crude mortality

45%

20%

15%

Number of deaths annually

90,000

60,000

60,000

Total:
210,000

Tabla 1. Definiciones de acuerdo a *International Pediatric Consensus Conference*⁶³

SRIS

Presencia al menos de 2 de los siguientes 4 criterios (uno de ellos debe ser temperatura o recuento leucocitario anormal)

1. Temperatura central $> 38,5^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$
2. Taquicardia > 2 DS sobre el valor normal o bradicardia $p < 10$ (en ausencia de estímulos externos, medicamentos crónicos o estímulos dolorosos)
3. Frecuencia respiratoria > 2 DS sobre el valor normal o ventilación mecánica en un proceso agudo
4. Leucocitosis o leucopenia según edad o $> 10\%$ de formas inmaduras

Sepsis

SRIS en la presencia de infección sospechada o probada causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección. La evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen físico, de laboratorio o de imágenes.

Sepsis severa

Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o síndrome de distress respiratorio agudo o dos o más disfunciones de órganos diferentes a los primeros

Shock séptico

Sepsis más disfunción cardiovascular

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; DS: Desviación estándar.

Tabla 2. Definiciones de acuerdo a *International Pediatric Consensus Conference*⁶³

Disfunción cardiovascular

Tras administración de fluidos isotónicos ≥ 40 ml/kg en 1 h:

1. Presión arterial $< p5$ para su edad o PAS $< 2SD$ por debajo de normal para su edad
ó
2. Necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal
ó
3. Dos de los siguientes:
 - a. Inexplicable acidosis metabólica: déficit de base < 5 mEq/L
 - b. Incremento de lactato arterial > 2 veces por encima del normal
 - c. Oliguria $< 0,5$ ml/kg/h
 - d. Llame capilar > 5 "
 - e. Gradiente de T° central-periférica $> 3^{\circ}C$

Disfunción respiratoria

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

Disfunción neurológica

Score de coma de Glasgow ≤ 11 o cambio brusco con descenso de ≥ 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)

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

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

PAS: Presión arterial sistólica; PA: presión arterial; ALT: alanina-amino-transferasa.

Tabla 3. Variables de signos vitales y de laboratorio según edad⁶³

Grupo etario	Frecuencia cardíaca (lat/min)		Frecuencia respiratoria (resp/min)	Recuento de leucocitos (leu x 10 ³ /mm ³)	Presión arterial sistólica (mmHg)
	Taquicardia	Bradicardia			
0 días a 1 sem	> 180	< 100	> 50	> 34	< 65
1 sem a 1 mes	> 180	< 100	> 40	> 19,5 o < 5	< 75
1 mes a 1 año	> 180	< 90	> 34	> 17,5 o < 5	< 100
2-5 años	> 140	NA	> 22	> 15,5 o < 6	< 94
6-12 años	> 130	NA	> 18	> 13,5 o < 4,5	< 105
13 a < 18 años	> 110	NA	> 14	> 11 o < 4,5	< 117

NA: No aplicable.

Shock

“Condición de naturaleza aguda, sindromática y patológica, donde existe una insuficiente entrega de oxígeno para cumplir con las necesidades metabólicas tisulares, ocasionando un desbalance entre aporte y demanda (disoxia)”.

“Shock se caracteriza por falla del sistema circulatorio en mantener un adecuado suministro de oxígeno y nutrientes a los tejidos, llevando a disfunción celular y orgánica”

Mecanismos de hipoxia celular

- **Falla macrocirculatoria:** evaluada por marcadores indirectos de flujo sanguíneo como : PAM, GC y saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂)
- **Falla microcirculatoria:** manifestada por distribución anómala de flujo, con exclusión de arteriolas y capilares (*shunt*). Puede existir a pesar normalización parámetros hemodinámicos
- **Falla mitocondrial o hipoxia citopática:** por desacoplamiento de los sistemas de producción energética celular (fosforilación oxidativa)

Disfunción mitocondrial

- A pesar aumento pO₂ a tejidos y en ausencia muerte celular, el consumo O₂ persiste bajo: O₂ disponible pero no utilizado!
- Daño directo a mitocondrias por mediadores inflamatorios (NO), depleción de antioxidantes como glutatión, "*down regulation*" de genes que codifican proteínas mitocondriales esenciales en cadena respiratoria
- Todo lleva a disminución producción de energía

Enfoque terapéutico

- Reconocer niños que presentan fiebre, taquicardia, alteración estado mental y/o signos compromiso perfusión tisular.
- Reconocer niños con compromiso infeccioso y posean factores de riesgo
- Trabajar en equipo
- Uso apropiado de elementos monitoreo
- Trabajar en coordinación con laboratorio y el destino de derivación del paciente

Enfoque terapéutico

❑ Metas clínicas:

- Normalización frecuencia cardiaca, llene capilar (< 2 seg), diuresis adecuada ($> 1\text{ml/k/h}$) y normalización estado mental.

❑ Metas de laboratorio:

- Disminución del nivel de lactato sanguíneo, mejorar déficit de base

Enfoque terapéutico

❑ Reestablecer vía aérea, oxigenación y ventilación:

- Apoyo oxigenoterapia
- Puede que $> 40\%$ del GC este destinado a trabajo respiratorio: considere TOT (no espere exámenes).
- Bradicardia en intubación : por estimulación vagal (hipoxia o estimulación laríngea), considere eventual uso atropina.

Enfoque terapéutico

□ **Circulación:**

- Obtención de accesos vasculares centrales, (osteoclisis)
- Ideal demora: no mas de 3 a 5 minutos!!
- Iniciar reanimación con fluidos
- Considere inotropos (deben infundirse por una vía central)
- Fluidos: bolos de SF 20ml/K en menos de 15-20 minutos, hasta alcanzar 60 ml/K valorando respuesta hemodinámica. Volumen total descrito= 200 ml/K
- Cristaloides v/s coloides ??!!

Table 1 Type and composition of resuscitation fluids

Variable	Human plasma	0.9% saline	4% albumin	Compounded sodium lactate	Balanced salt solution
Trade name		Normal saline	Albumex	Ringer's lactate or Hartmann's solution	Plasmalyte
Osmolarity (mmol/L)	291	308	250	280.6	294
Sodium (mmol/L)	135–145	154	140	131	140
Chloride (mmol/L)	94–111	154	128	111	98
Potassium (mmol/L)	4.5–5.0	0	0	5.4	5.0
Calcium (mmol/L)	2.2–2.6	0	0	2.0	0
Magnesium (mmol/L)	0.8–1.0	0	0	0	3.0
Acetate (mmol/L)	0	0	0	0	27
Lactate (mmol/L)	1–2	0	0	29	0
Gluconate (mmol/L)	0	0	0	0	23
Bicarbonate (mmol/L)	23–27	0	0	0	0
Octanoate (mmol/L)	0	0	6.4	0	0

Enfoque terapéutico

❑ Soporte vasoactivo

- Iniciar al persistir signos shock a pesar resucitación con volumen.
- Iniciar con Dopamina $> 10\mu\text{g}/\text{k}/\text{min}$
- Pacientes refractarios a fluidos y dopamina, manejo con monitoreo un UCI de acuerdo a patrón hemodinámico: adrenalina, noradrenalina, milrinona, etc...

Enfoque terapéutico

❑ Inicio de antimicrobianos:

- Inicio empírico en primera hora manejo, luego de la toma de cultivos.
- < 3 meses: ampicilina + cefotaxima
- > 3 meses cefotaxima o ceftriaxona
- Agregar mayor espectro según foco infeccioso o características del paciente.
- Considerar control foco infeccioso susceptible de erradicar

Enfoque terapéutico

❑ Otros:

- Corrección alteraciones metabólicas (glicemia, calcemia) y electrolíticas.
- Mantener precauciones de aislamiento
- Notificación epidemiológica
- Información permanente a familiares

Functional hemodynamic monitoring

Mehrnaz Hadian and Michael R. Pinsky

Current Opinion in Critical Care 2007, 13:318–323

Table 1 Hemodynamic profile analysis in different types of circulatory shock

Type of shock	MAP	CO	CVP	Ppao	SVR	DO ₂
Hypovolemic	↓→	↓	↓	↓	↑	↓
Cardiogenic	↓→	↓	↑	↑	↑	↓
Obstructive	↓	↓	↑	↑→	↑→	↓
Distributive	↓	↑	↓	↓	↓	↑

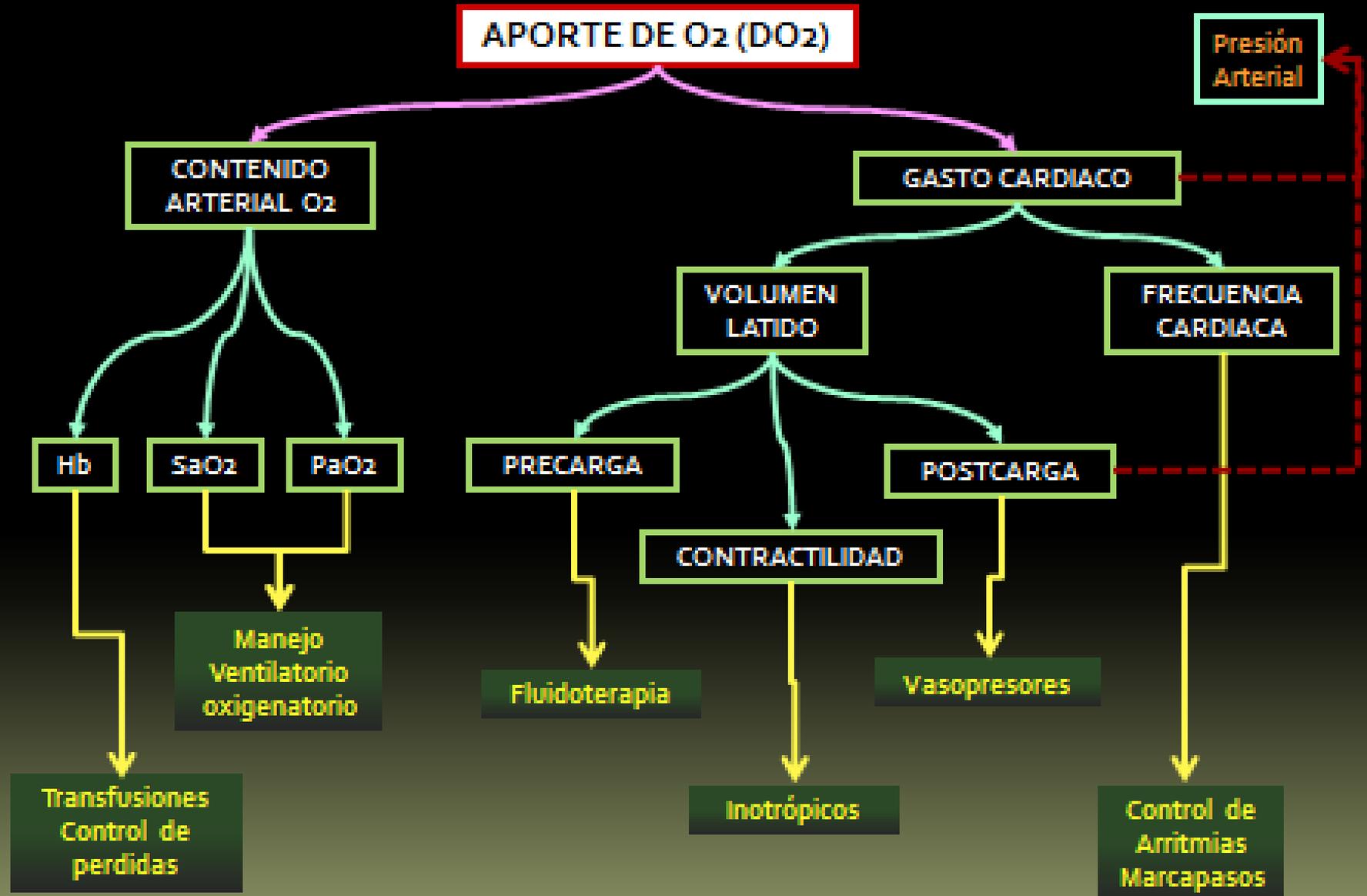
MAP, mean arterial pressure; CO, cardiac output; CVP, central venous pressure; Ppao, pulmonary artery occlusion pressure; SVR, systemic vascular resistance; DO₂, tissue oxygen delivery.

OBJETIVO HEMODINAMICO

APORTE DE O₂ (DO₂)



ENFOQUE HEMODINAMICO



REDISTRIBUCION DE FLUJO

DISMINUCION DE FLUJO

AUMENTO DE FLUJO

PIEL

RIÑON

GASTROINTESTINAL

BAZO

FRIALDAD

↑ERITROPOYETINA

↑SIST RAA

↓FLUJO URINARIO

IRA

NTA

ALTERACION
PERFUSION
MUCOSA

MOVILIZA
ERITROCITOS

TRASLOCACION
BACTERIANA

ULCERAS
STRESS

REDISTRIBUCION DE FLUJO

DISMINUCION DE FLUJO

AUMENTO DE FLUJO

CORAZON

ENDOTELIO

NEUROENDOCRINO

RESPIRATORIO

AUTOREG
FLUJO

AUTOREG
FLUJO

AUMENTO FR

ALCALOSIS RESP

↓PERFUSION

ACIDOSIS

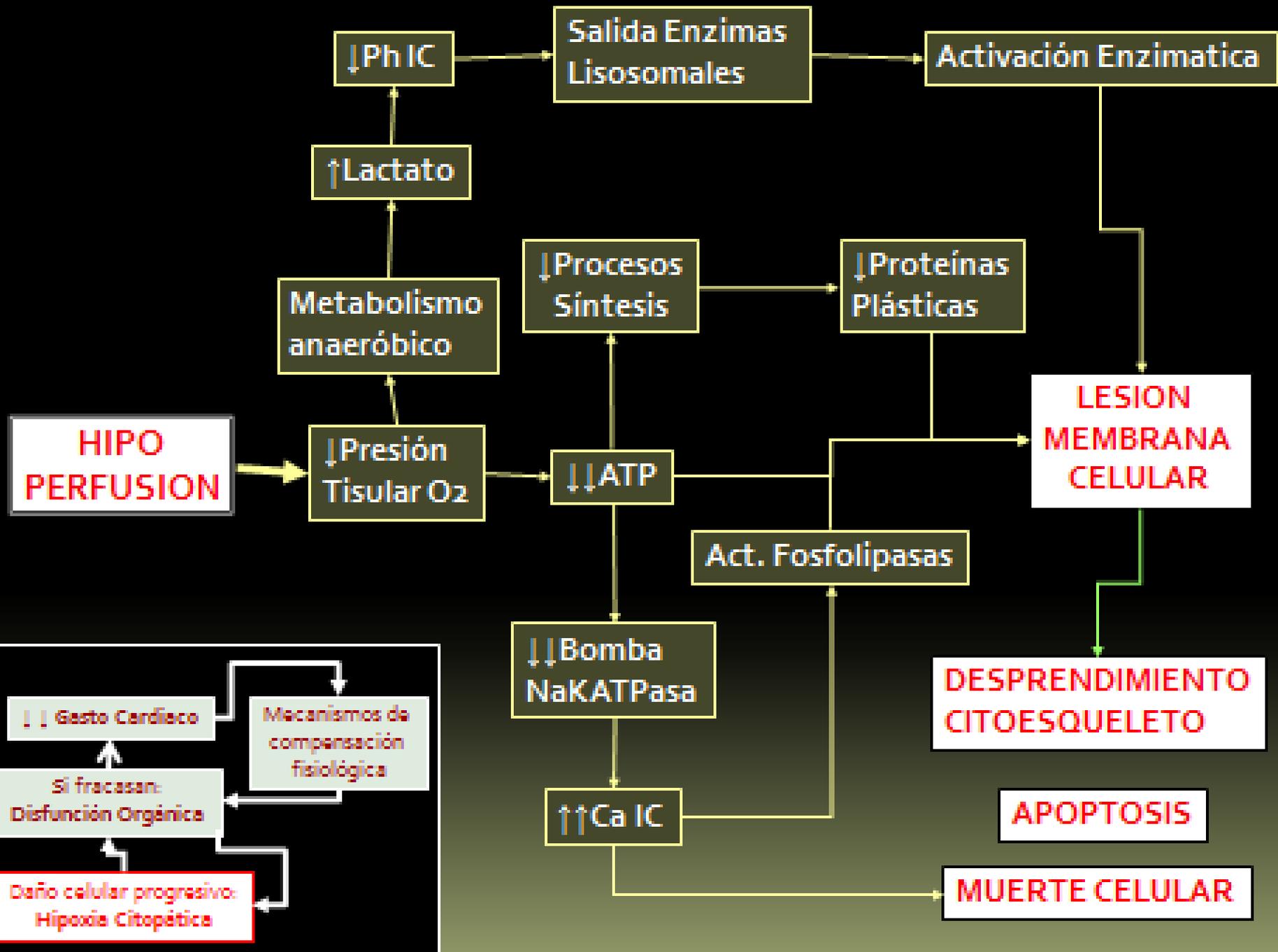
ENCEFALOPATIA

ACIDOSIS RESP

ACIDOSIS

ALTERACION
PERMEABILIDAD

INOTROPO (-)



PATRÓN HEMODINÁMICO: VASODILATADO

PRECARGA
PVC, PCWP

GASTO CARDIACO
IS, IC

RESISTENCIA SISTEMICA



Campaña sobreviviendo a la sepsis (2004)

- Instalación CVC
- Medición saturación venosa central O2
- Uso precoz inotropos
- Transfusión GR

- Reciente revisión en manejo Shock séptico adultos USA, Australia y Nueva Zelandia: NO redujo mortalidad. [Intensive Care Med. 2015;41:1549-60.](#)

Fluid resuscitation therapy for paediatric sepsis

Elliot Long^{1,3,4,5} and Trevor Duke^{2,3,4}

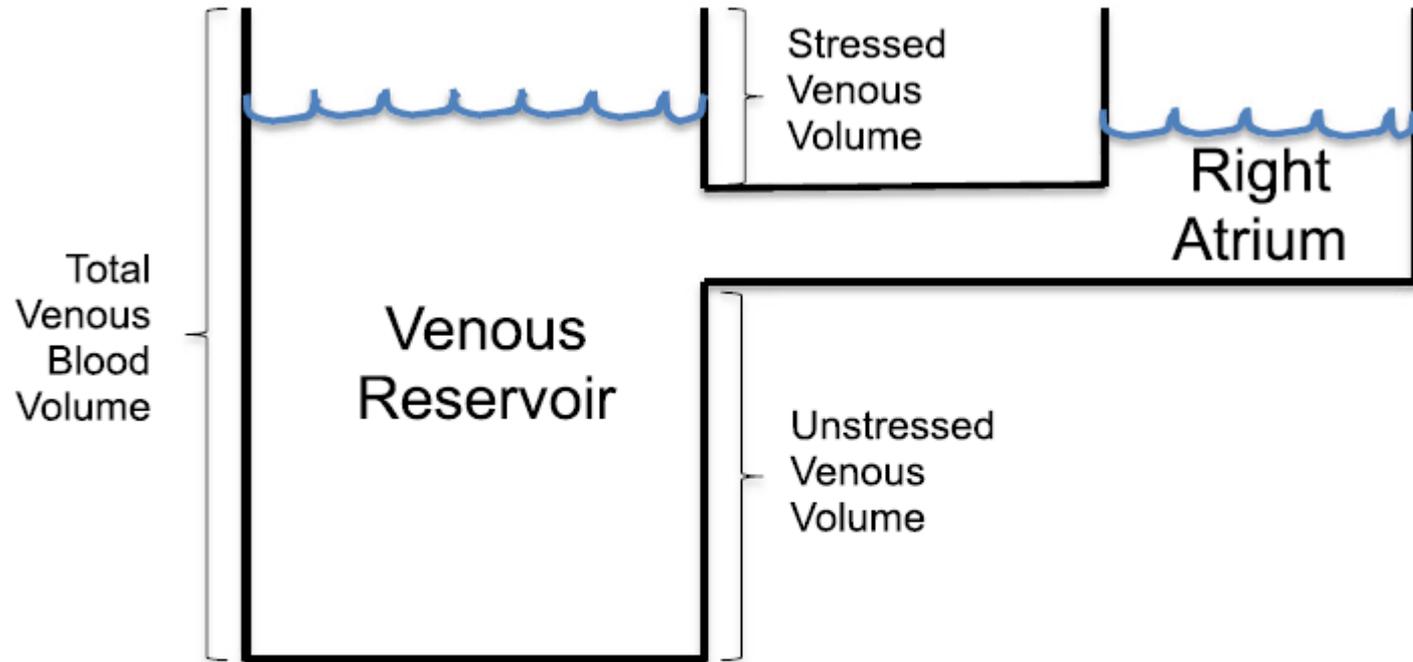


Fig. 1 Venous compartments contributing to venous return.

Fluid Bolus Therapy-Based Resuscitation for Severe Sepsis in Hospitalized Children: A Systematic Review*

(*Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:e297–e307)

TABLE 2. Interventions, Triggers, and Therapeutic Endpoints for Fluid Resuscitation and Additional Therapies

Study	Group	Fluid Resuscitation				Endpoint	Trigger	Vasopressors Yes/No
		Trigger	Fluid Type	Volume (mL/kg)				
Santhanam et al (13)	Intervention	Poor perfusion	Ringers Lactate	40 (followed by dopamine)	Shock reversal	Shock (warm or cold) at 45 min or volume overload	Yes	
	Control	Poor perfusion	Ringers Lactate	20 (up to 60 in first hour)	Shock reversal	Shock at 60 min or volume overload	Yes	
Upadhyay et al (14)	Intervention	Poor perfusion or CVP < 10 cmH ₂ O	Normal saline	20 (10–20-min intervals)	Normal BP, perfusion and CVP > 10 cmH ₂ O	Hypotension, poor perfusion and CVP > 10 cmH ₂ O	Yes	
	Control	Poor perfusion or CVP < 10 cmH ₂ O	Gelatin (Haemaccel)	20 (10–20-min intervals)	Normal BP, perfusion, and CVP > 10 cmH ₂ O	Hypotension, poor perfusion, and CVP > 10 cmH ₂ O	Yes	
de Oliveira et al (15)	Intervention	ScvO ₂ < 70%	Crystalloid	10–20	ScvO ₂ ≥ 70%	ScvO ₂ < 70%	Yes	
	Control	Poor perfusion	Crystalloid or colloid	10–20	Shock reversal	Poor perfusion	Yes	

CVP = central venous pressure.

Fluid Bolus Therapy-Based Resuscitation for Severe Sepsis in Hospitalized Children: A Systematic Review* (*Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:e297–e307)

TABLE 4. Outcomes for Randomized Studies

Study	Shock Reversal	Length of Stay (ICU)	Mortality (%)			
			Time Frame/Location			
			28 d	72 hr	60 d	Other
Santhanam et al (13)	60 min (%) Intervention: 62/74 (84) Control: 61/73 (84)	Hospital hours Intervention: 69.5 Control: 54.5	Not recorded	Survival Intervention: 57/74 (77.6%) Control: 53/73 (72.5%)	Not recorded	Not recorded
Upadhyay et al (14)	Haemodynamically stable 6 hr (%) Intervention: 22/30 (73) Control: 19/29 (65)	Not recorded	Not recorded	Not recorded	Not recorded	Undefined (%) Intervention: 9/31 (29) Control: 9/29 (31)
de Oliveira et al (15)	Not recorded	Days Intervention: 7 Control: 9	Intervention: 6/51 (11.8%) Control: 20/51 (39.2%) ^b	Not recorded	Intervention: 8/51 (15.7%) Control: 21/51 (41.2%) ^b	Not recorded

^a $p < 0.05$.

^b $p < 0.01$.

Fluid resuscitation of shock in children: what, whence and whither?

Intensive Care Med (2015) 41:1457–1459

Table 1 Recent PICU studies (2011–2015) demonstrating the association of poor outcome with fluid overload during admission

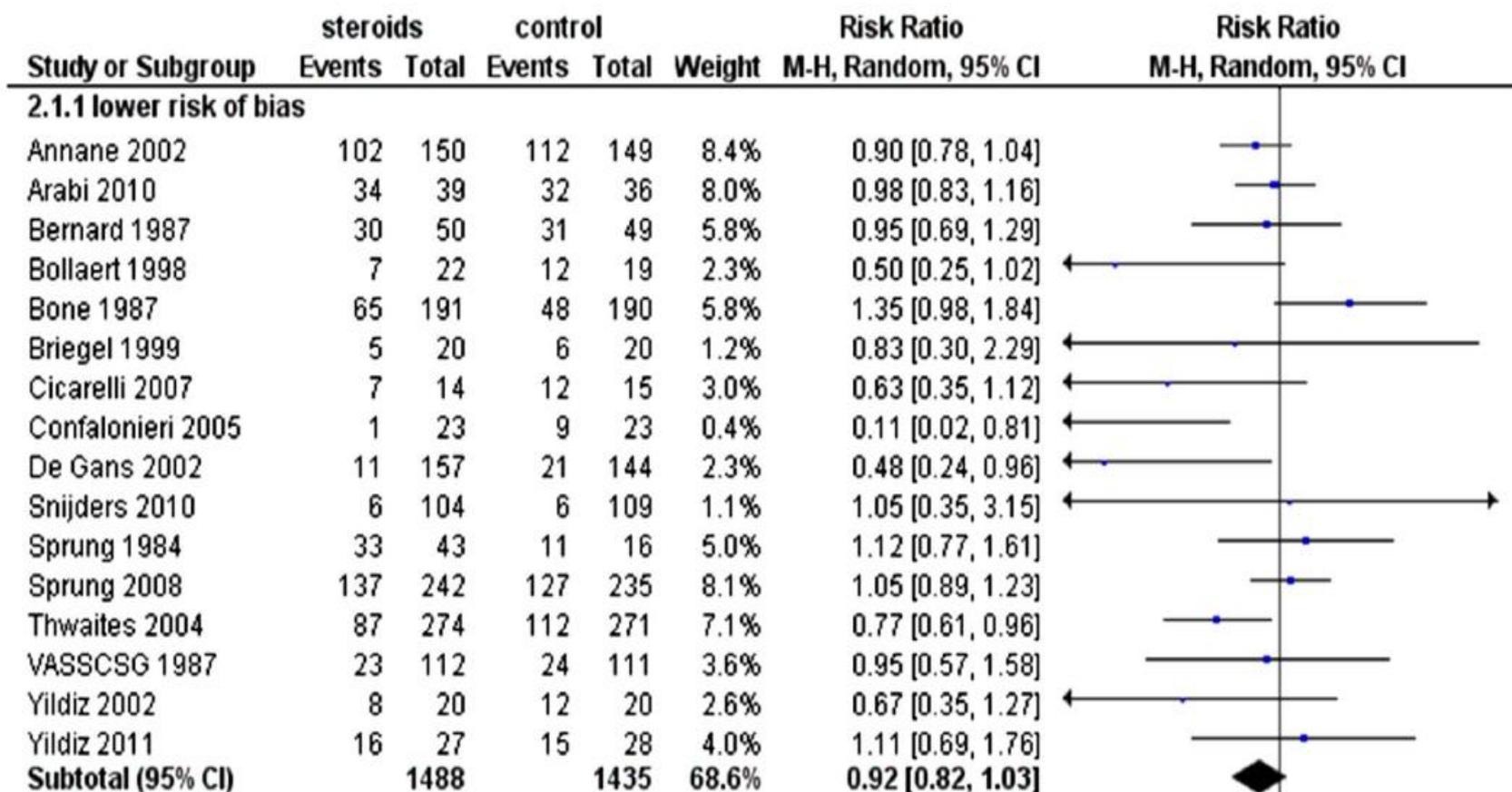
Reference	Clinical condition	<i>n</i>	Significant outcomes
Flori et al. [12]	Acute lung injury	320	Positive fluid balance (in 10 mL/kg increments) was associated with increased ventilation days and mortality
Arikan et al. [13]	General PICU population	80	Fluid overload ($\geq 15\%$) was associated with oxygenation index, ventilation days, and LOS
Valentine et al. [14]	Acute lung injury	168	Increasing fluid balance on day 3 is associated with fewer ventilator-free-days at 28 days
Sinitsky et al. [15]	General PICU population	636	Fluid overload at 48 h was associated with oxygenation index and ventilation days

RRT renal replacement therapy, *LOS* length of stay

Pareciera que menos es mas!

De escalar antimicrobianos, disminuir volumen corriente, menos fluidos de reanimación, menor sedación, menos transfusiones

Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis



Total events 572 590
 Heterogeneity: $\tau^2 = 0.02$; $\chi^2 = 26.31$, $df = 15$ ($P = 0.03$); $I^2 = 43\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.38$ ($P = 0.17$)

Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis

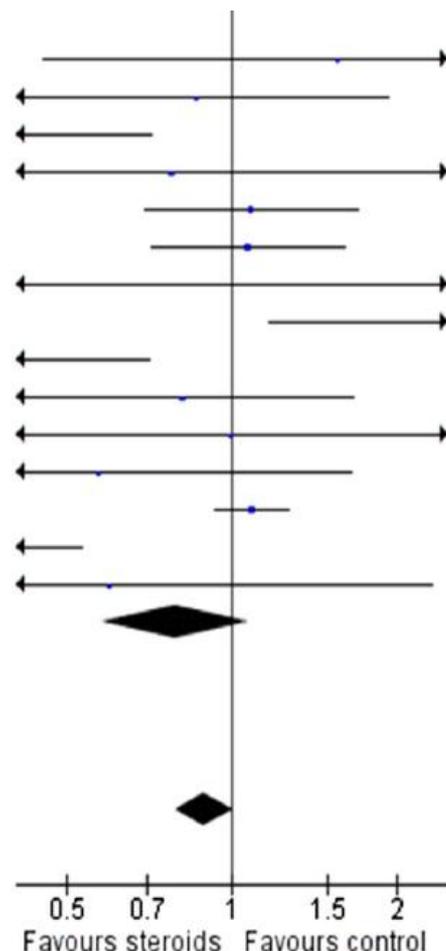
2.1.2 high risk of bias

Cicarelli 2006	5	15	3	14	0.9%	1.56 [0.45, 5.33]	
Gordon 2014	8	31	9	30	1.8%	0.86 [0.38, 1.93]	
Hoffman 1984	2	20	10	18	0.7%	0.18 [0.05, 0.71]	
Hu 2009	4	34	5	33	0.9%	0.78 [0.23, 2.64]	
Klastersky 1971	23	46	18	39	4.2%	1.08 [0.69, 1.69]	
Luce 1988	22	38	20	37	4.6%	1.07 [0.72, 1.60]	
Marik 1993	1	14	3	16	0.3%	0.38 [0.04, 3.26]	
Meduri 2009	23	48	6	32	1.9%	2.56 [1.17, 5.57]	
Nafae 2013	4	60	6	20	1.0%	0.22 [0.07, 0.71]	
Oppert 2005	7	18	11	23	2.2%	0.81 [0.40, 1.67]	
Rinaldi 2006	2	20	2	20	0.4%	1.00 [0.16, 6.42]	
Ruolan 2014	4	20	7	20	1.1%	0.57 [0.20, 1.65]	
Scarborough 2007	140	231	127	228	8.2%	1.09 [0.93, 1.27]	
Schumer 1976	9	86	33	86	2.4%	0.27 [0.14, 0.53]	
Wan 2011	3	35	5	35	0.7%	0.60 [0.16, 2.32]	
Subtotal (95% CI)		716		651	31.4%	0.79 [0.58, 1.08]	

Total events 257 265
 Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.18$; $\text{Chi}^2 = 38.78$, $\text{df} = 14$ ($P = 0.0004$); $I^2 = 64\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.49$ ($P = 0.14$)

Total (95% CI) 2204 2086 100.0% **0.89 [0.79, 1.01]**

Total events 829 855
 Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.04$; $\text{Chi}^2 = 65.01$, $\text{df} = 30$ ($P = 0.0002$); $I^2 = 54\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.87$ ($P = 0.06$)
 Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 0.84$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.36$), $I^2 = 0\%$



“Prevención”

- Capacitación permanente (teórico-práctica) de los equipos de salud.
- Mantener altas coberturas de vacunación
- Empleo profilaxis antimicrobiana cuando corresponda.
- Oportuno triage de pacientes
- Conocer de protocolos clínicos y patrones microbiológicos locales

SHOCK

Evolución = Tiempo

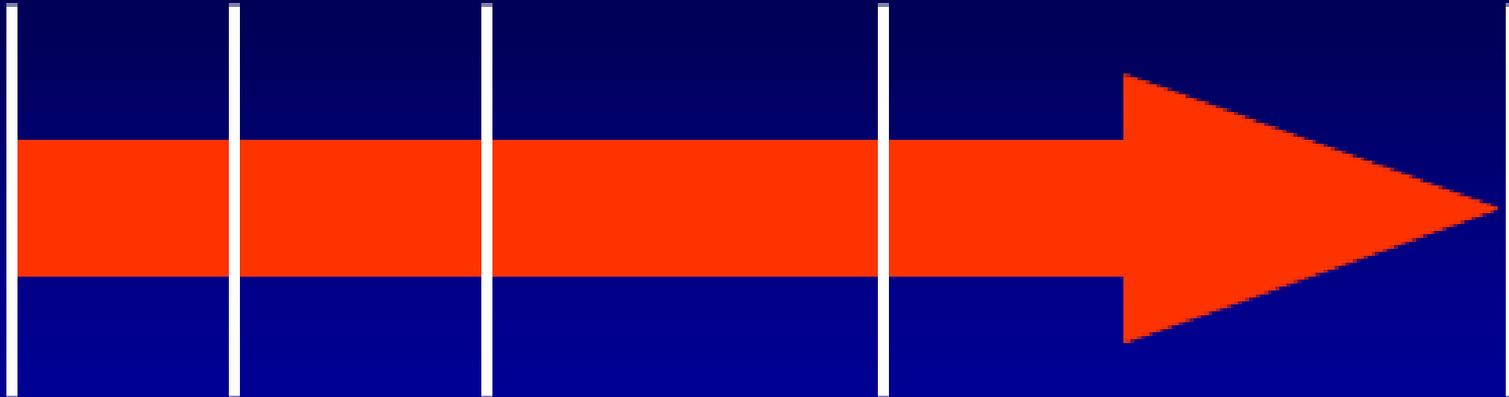
Noxa
Inicial

Preshock

Shock

FOM

Muerte



Gracias.....