

SEPSIS: generalidades

- Dr. Manuel Enrique Soriano Aguilar.^{1*}
- Dr. Alejandro Chávez García.¹
- Dra. Teresa de Jesús Vázquez Loredó.¹
- Dr. José Luis Salinas Selaya.²

RESUMEN

La sepsis es la causa principal de muerte a nivel mundial en la población pediátrica y a pesar del gran impacto a la salud que ocasiona, la mayor parte del enfoque terapéutico actual sigue siendo extrapolable a partir de estudios hechos en población adulta. El uso de una definición estándar de sepsis es vital para homogeneizar la literatura emergente e incorporar los nuevos hallazgos a la práctica clínica en la población pediátrica. El diagnóstico de sepsis en pediatría sigue estando fundamentado en la sospecha clínica y, por tanto, su pronóstico depende del tiempo. El presente artículo tiene como objetivo proporcionar un panorama actual del conocimiento sobre este problema, haciendo especial hincapié en la identificación de la sepsis para establecer un tratamiento precoz y adecuado que logre reducir la morbi-mortalidad de los pacientes.

PALABRAS CLAVE

Sepsis, choque séptico, tratamiento oportuno.

ABSTRACT

Sepsis is the leading cause of death worldwide in the pediatric population and despite the great impact on health it causes, most of the current therapeutic approach can still be extrapolated from studies done in the adult population. The use of a standard definition of sepsis is vital to homogenize the emerging literature and incorporate the new findings into clinical practice in the pediatric population. The diagnosis of sepsis in pediatrics continues to be based on clinical suspicion and, therefore, its prognosis depends on time. The present article aims to provide a current overview about the knowledge of this problem, with special emphasis on the identification of sepsis to establish an early and adequate treatment to reduce morbidity and mortality.

KEY WORDS

Sepsis, septic shock, timely treatment.

¹Médico Adscrito a Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Star Médica Infantil Privado.

²Jefe de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Star Médica Infantil Privado.

* Correspondencia:
Nueva York 7, Consultorio 107, Col. Nápoles, C.P. 03810
Del. Benito Juárez, Ciudad de México
Teléfono: (55) 8436-0140
e-mail: sorianoutip@gmail.com

Introducción

La causa principal de muerte a nivel mundial en la población pediátrica es la sepsis.^{1,2} Representa la primera causa de ingreso a terapias intensivas y, de acuerdo con reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), engloba las cuatro principales causas de muerte en la niñez: neumonía grave, diarrea grave, malaria y sarampión. Sólo en Estados Unidos se reportan 72,000 casos al año con una tasa de mortalidad de 25% y con un costo económico estimado en 4.8 mil millones de dólares.¹ A pesar de este gran impacto, la investigación de la sepsis en la población pediátrica ha sido limitada, ya que la mayor parte del enfoque terapéutico actual es extrapolado a partir de estudios hechos en población adulta.³⁻⁴

Debido a factores fisiológicos particulares del paciente pediátrico, el uso de criterios de sepsis de la población adulta resulta infructuoso en pediatría. Adultos y niños difieren en fisiología, por lo que su predisposición a ciertas enfermedades requieren criterios diagnósticos y estrategias de tratamiento diferentes. De todos los niños que desarrollan sepsis, 49% tienen alguna comorbilidad que los hace vulnerables a una infección. Las comorbilidades más comunes de acuerdo con los grupos de edad son:¹

- **Lactantes:** enfermedad pulmonar crónica y cardiopatía congénita.
- **Niños entre 1 y 9 años:** enfermedades neuromusculares.
- **Adolescentes:** antecedente de cáncer.²

Así como sucede con los adultos, la existencia de una definición estándar de sepsis es vital para homogenizar la literatura emergente e incorporar los nuevos hallazgos a la práctica clínica.⁶ En el estudio *Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study* (SPROUT por sus siglas en inglés) se demostró que sólo 42% de los diagnósticos realizados por los médicos concuerdan con los criterios diagnósticos actuales, utilizados para la inclusión de pacientes en los ensayos clínicos. Una vez que el diagnóstico de sepsis se realiza con certeza, el manejo clínico para el paciente pediátrico debe ser redefinido por ensayos clínicos prospectivos multicéntricos.²

Fisiopatología

Roger Bone, en la década de 1990, popularizó la noción de respuesta inflamatoria sistémica, la cual podría ser ocasionada por sepsis y finalmente desencadenar falla orgánica múltiple por la aparición de citocinas inflamatorias o autoantígenos. Dicha respuesta inflamatoria se caracterizaría por taquicardia, taquipnea, fiebre y leucocitosis (**Figura 1**).⁶

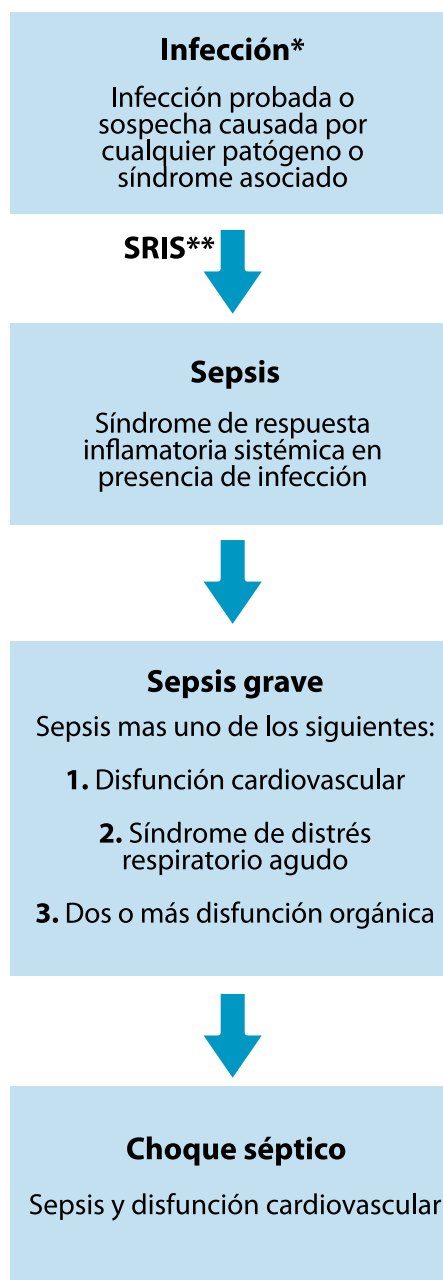
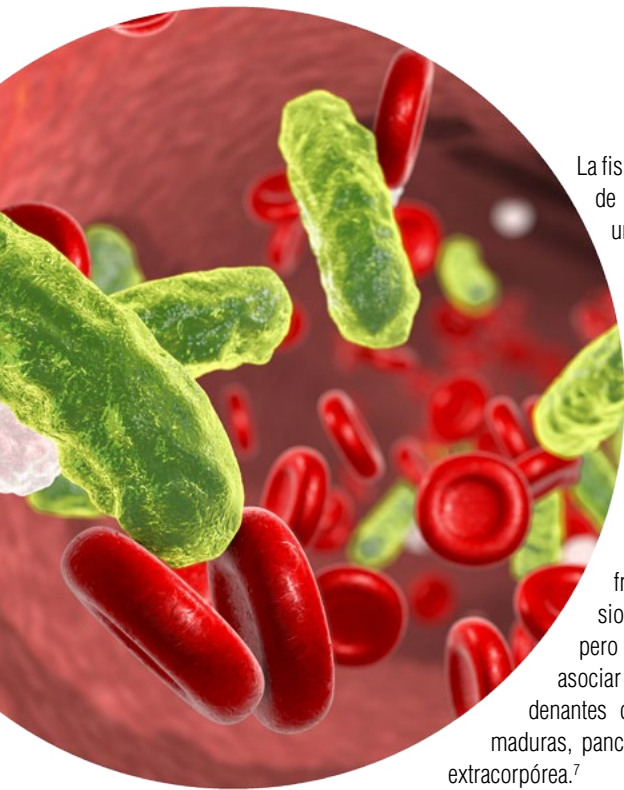


Figura 1. Definiciones de sepsis.

Tomado de: Brittany M, Mira JC, Larson SD. Pediatric Sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(3):380-7.

* La evidencia de infección incluye hallazgos positivos en el examen clínico, imágenes, estudios de laboratorio (leucocitosis en fluidos corporales usualmente estériles, radiografía de tórax consistente con neumonía, hemocultivos, víscera hueca perforada, rash petequial y púrpura. ** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (*systemic inflammatory response syndrome*, SRIS por sus siglas en inglés).



La fisiopatología particular de la sepsis consiste en una respuesta inmune sin regulación, que produce una respuesta inflamatoria importante con autodestrucción del hospedero. Se ha observado que esta respuesta inflamatoria sistémica característica es frecuentemente ocasionada por infección, pero también se puede asociar con otros desencadenantes como: trauma, quemaduras, pancreatitis y circulación extracorpórea.⁷

Resultados, tanto de estudios clínicos como de investigación básica, sustentan la hipótesis de que los patógenos y/o sus productos inician en el hospedero una respuesta inflamatoria diseminada que produce lesión en los tejidos y disfunción orgánica. Los patógenos que potencialmente pueden desencadenar dicha respuesta inflamatoria incluyen las bacterias Gram negativas, Gram positivas, virus, hongos y protozoarios. En algunos casos, la diseminación masiva del patógeno (bacteriemia) con liberación de toxinas (endotoxinas o exotoxinas) pueden ocasionar lesión y llevar directamente a la falla orgánica.

El sistema inmune de los organismos superiores, como el del ser humano, ha evolucionado hacia la erradicación de los patógenos a través de dos sistemas: el sistema inmune innato y el adquirido, este último también llamado “adaptativo”. El sistema inmune innato es el encargado del reconocimiento de patógenos y de montar una respuesta contra éstos, e incluye una serie de moléculas localizadas en la superficie celular conocidas como receptores de reconocimiento de patrones (pattern recognition receptor, RRR por sus siglas en inglés), los cuales son capaces de reconocer una amplia gama de estructuras de patógenos. Ejemplo de estos patrones son: los lipopolisacáridos en las bacterias Gram negativas, el ácido lipoteicoico en las bacterias Gram positivas, los mananos en las levaduras, el RNA de doble cadena en los virus, y el DNA CpG en diferentes bacterias. Así, la respuesta inmune activada por el sistema innato (fagocitos y complemento) secundaria a una infección está diseñada para inhibir rápidamente la replicación de los microorganismos.⁷

Otro componente clave del sistema inmune innato es el complemento, una cascada compleja donde interactúan una serie de

proteínas con actividad contra una amplia gama de patógenos; incluye la opsonización (C3), quimiotaxis de neutrófilos (C5a), citotoxicidad perforante (C6-p y complejo MAC) y habilidad de lisar virus. Para activar la respuesta del sistema inmune innato es necesario una respuesta inflamatoria originada por múltiples citocinas y quimiocinas (TNF- α , IL-1B), las cuales son proteínas con actividad biológica capaces de activar y reclutar componentes celulares del sistema inmune adaptativo. Finalmente, aunque dicha ruta es necesaria para la eliminación de los patógenos, esta respuesta proinflamatoria debe ceder a través de la producción de receptores para antagonistas de citocinas y quimiocinas antiinflamatorias (factor soluble de FNT, IL-4, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11 e IL-13) con la finalidad de restablecer la homeostasis y evitar el daño celular y tisular.⁶

Se ha postulado —y demostrado en algunos estudios— que la sepsis, incluso posterior al alta hospitalaria y recuperación clínica, se asocia con disfunción del sistema inmune y un estado inflamatorio persistente.

Disfunción inmune

La disfunción del sistema inmune posterior al estado séptico involucra una alteración tanto del sistema innato como del sistema adaptativo, además de presentar respuestas inflamatorias y antiinflamatorias de forma simultánea. Los sistemas inmunes innato y adaptativo (como las respuestas inflamatoria y antiinflamatoria) son fluctuantes y conflictivos, ya que estas complejas interacciones juegan un papel muy importante en las infecciones recurrentes, secundarias y nosocomiales, así como en otras consecuencias a largo plazo, como la readmisión hospitalaria y la mortalidad tardía.⁸

Rol de la cascada de coagulación

Durante la sepsis ocurren alteraciones en la cascada de coagulación, como un reflejo de la activación de vías procoagulantes, consumo de factores de coagulación, alteración en la fibrinólisis y disminución de la actividad anticoagulante. Una alteración hematológica común en el estado séptico es el desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID), el cual es un estado adquirido de activación de vías de coagulación y de formación intravascular de fibrina, lo que produce

una trombosis vascular. Adicionalmente a la presencia de citocinas inflamatorias, el factor tisular también juega un papel importante en la activación de la cascada de coagulación, al iniciar la formación de fibrina y contribuir en el desarrollo de CID. Cabe señalar que, junto

con la producción incrementada de fibrina, hay una disminución de la fibrinólisis relacionada con el aumento del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1, así como la disfunción o depleción de antitrombina III, proteína C, proteína S e inhibidor de la vía del factor tisular.⁶

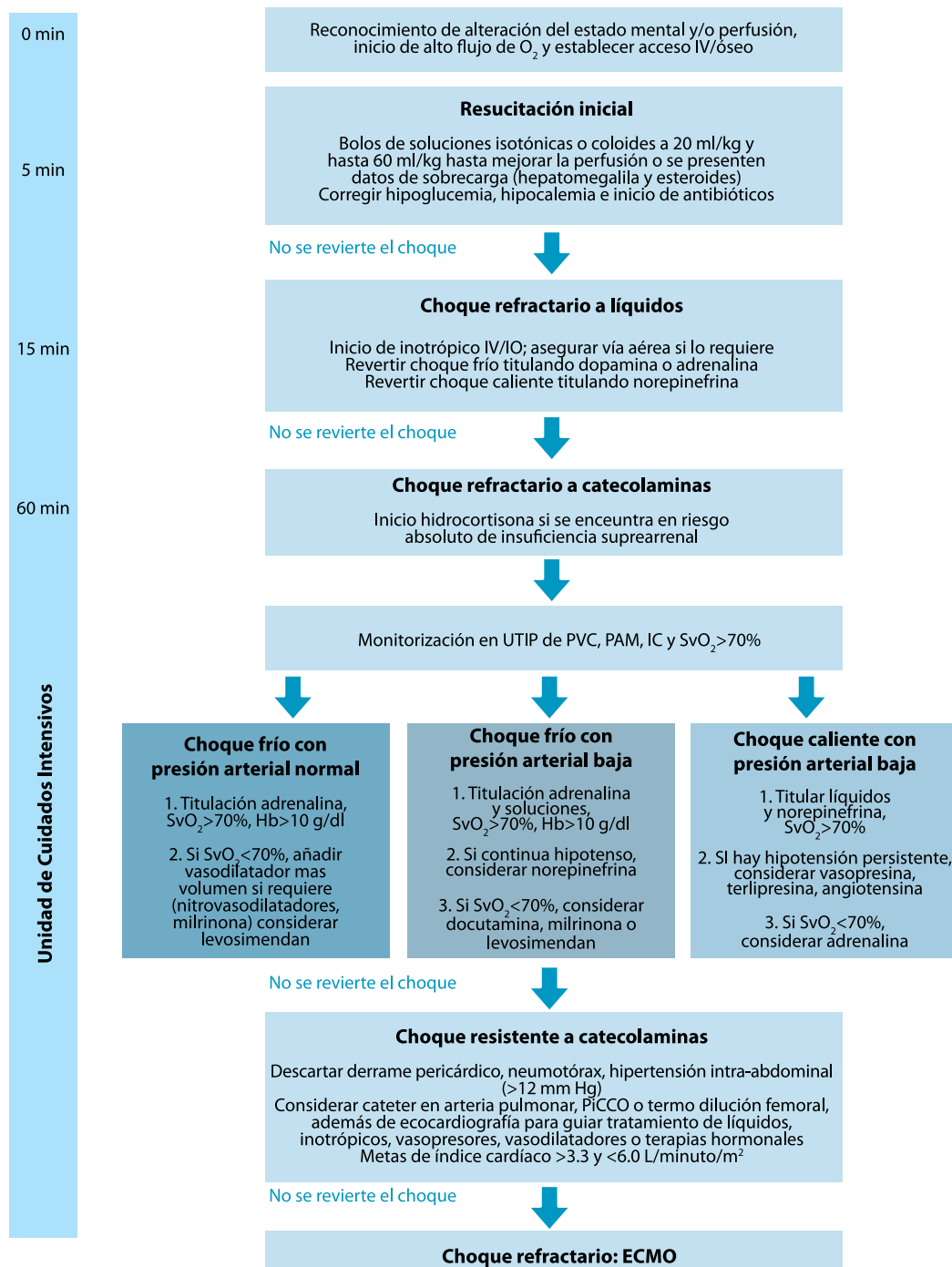


Figura 2. Protocolo de tratamiento para la sepsis.

Tomado de: Brittany M, Mira JC, Larson SD. Pediatric Sepsis. Curr Opin Pediatr 2016;28(3):380–7.

IV, intravenoso; IO, intraóseo; PVC, presión venosa central; PAM, presión arterial media; SvO₂, saturación venosa central; Hb, hemoglobina; PiCCO, gasto cardíaco con contorno de la onda de pulso; IC, índice cardíaco; ECMO, membrana de circulación extracorpórea.

Conclusiones

La definición de sepsis es un término amplio, que a través del paso del tiempo se ha ido transformando, y ha ameritado la creación de un grupo de trabajo pediátrico experto independiente al de los adultos, para separar las recomendaciones de la población pediátrica y optimizar el tratamiento. Actualmente se cuentan con las definiciones publicadas en 2005, las recomendaciones pediátricas para el tratamiento de la sepsis de 2012 y la actualización de definiciones y recomendaciones para los adultos de 2016 (Sepsis-3).

No obstante la incidencia, morbilidad y mortalidad de la sepsis —que de acuerdo con la literatura aún oscila entre un 25 a 40%—, nos seguimos enfrentando a un importante problema de salud pública que requiere medidas específicas dirigidas a tomar conciencia del fenómeno, desarrollar estrategias para su identificación precoz y crear planes

de acción sustentados en los conocimientos actuales para, facilitar la administración de un tratamiento óptimo (**Figura 2**).

El diagnóstico de sepsis en la población pediátrica sigue dependiendo de la sospecha clínica; hasta el momento no hay marcadores bioquímicos, estudios de gabinete o características clínicas específicas que identifiquen de manera única al paciente pediátrico y determinen su gravedad. Debido a que el pronóstico de la enfermedad es dependiente del tiempo, el objetivo de este artículo es proveer un panorama actual de lo que hasta ahora se conoce de la sepsis, haciendo énfasis en que la rápida identificación y establecimiento de un tratamiento precoz adecuado puede disminuir la morbi-mortalidad. Recientemente la IDSA (Infectious Diseases Society of America) ha determinado su posición ante las publicación de las Guías Internacionales de manejo de la campaña “Sobreviviendo a la Sepsis”.

REFERENCIAS

- 1 Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45(3):486-552.
- 2 Brittany M, Mira JC, Larson SD. Pediatric Sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(3):380-7.
- 3 Piva JP, Garcia PCR. Sepsis: From the stone age to nowadays without a precise definition. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17(8):794-5.
- 4 Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):2-8.
- 5 Dellinger R, Levy M, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580-637.
- 6 Fuhrman BP, Zimmerman JJ, Carcillo JA. Sepsis. Chapter 111 in: *Pediatric Critical Care*. 5th edition. Elsevier. Philadelphia, 2017. pp. 1520-40.
- 7 Lucking SE, Maffei FA, Tamburro RF, Thomas NJ. Sepsis. Chapter 27 in: *Pediatric Critical Care Study Guide*. 1st edition. Springer. London, 2012. pp. 552-70.
- 8 Genga KR, Russell JA. Update of Sepsis in the Intensive Care Unit. *J Innate Immun* 2017;9(5):441-55.
- 9 Melendez E, Bachur R. Quality improvement in pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2015;27(3):298-302.
- 10 Kisson N, Orr R A, Carcillo JA. Updated american college of critical care medicine-pediatric advanced life support guidelines for management of pediatric and neonatal septic shock: relevance to the emergency care clinician. *Pediatr Emerg Care* 2010;26(11):867-9.
- 11 IDSA Sepsis Task Force. Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Clin Infect Dis* 2018;66(10):1631-5.