

Sepsis en pediatría. Eventos moleculares y consideraciones actuales.

Sepsis in pediatrics. Molecular events and current considerations.

Paredes Lascano, P. Lorena.; Aguayo Escobar, A. Alejandra.*; Espinoza Barbosa, J. Amparo.; Bravo Paredes, L. Alejandro.*****

Hospital General IESS Ambato. Universidad Técnica de Ambato.

Facultad de Ciencias de la Salud. Docente Titular Auxiliar 3.

Ambato. Tungurahua. e-mail: patriciaparedes@uta.edu.ec / patypediatra68@gmail.com

**Hospital General IESS Ambato.*

Ambato. Tungurahua. e-mail: andreaaguavoe@gmail.com

***Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencias de la Salud.*

Ambato. Tungurahua. e-mail: jvespinoza25@gmail.com

****Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencias de la Salud.*

Ambato. Tungurahua. e-mail: el_alejobravo@hotmail.com

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Resumen: *La sepsis constituye una de las causales más representativas de la morbi-mortalidad en los pacientes pediátricos a nivel mundial, condicionando uno de los principales problemas del sistema de salud y la sociedad, que requiere de cuidados especiales y tratamientos costosos; en relación a su fisiopatología en los últimos años se ha descubierto la participación de varios factores genéticos que predisponen al paciente a padecerla, y mecanismos por los que actúan las citoquinas inflamatorias y antiinflamatorias; además estudios prometedores basados en ellos son esperanzadores para el pronóstico. El presente artículo pretende desarrollar un manuscrito con conceptos actuales de sepsis recopilados de distintas bases de datos. Es importante el diagnóstico oportuno de la entidad para lo que actualmente se disponen de reactantes de fase aguda de alta sensibilidad y especificidad como la procalcitonina, IL-6 y TNF-alfa. Se debe adoptar la mejor estrategia terapéutica con el fin de mejorar el pronóstico y causar impacto en la mortalidad.*

Palabras clave: *Choque séptico, sepsis, Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.*

Abstract: *Sepsis is one of the most representative causes of morbidity and mortality in pediatric patients worldwide, conditioning one of the main problems of the health system and society, as it requires special care and expensive treatments; In relation to its pathophysiology in the last years has been discovered the participation of several genetic factors that predispose to the patient to suffer it, and mechanisms by which the inflammatory and anti-inflammatory cytokines act; Further promising studies based on them are hopeful for prognosis. The present article aims to develop a manuscript with current concepts of sepsis compiled from different databases. It is very important the timely diagnosis of the entity for which acute-phase reactants of high sensitivity and specificity such as procalcitonin, IL-6 and TNF-alpha are currently available. The best therapeutic strategy should be adopted in order to improve the prognosis and impact on mortality.*

Keywords: *Septic shock, sepsis, Systemic Inflammatory Response Syndrome.*

INTRODUCCIÓN

La Sepsis constituye un síndrome clínico dado por una respuesta inflamatoria sistémica secundaria a una infección. En

pediatría es uno de los primordiales problemas de salud, al ser una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial, ésta posee una etología diversa en relación a la edad y su lugar de adquisición.

Salas¹ reportó que el incremento progresivo en su incidencia la convierte en una enfermedad que requiere de diagnóstico y tratamiento oportuno para evitar la muerte.

Los autores presentan una revisión actualizada del tema en función de los eventos que a nivel molecular suceden en pacientes pediátricos, que transcurren generalmente de forma silente; con el objetivo de brindar puntos de reflexión sobre uno de los principales problemas a los que se enfrenta el médico en la actualidad.

Para ello se realizó una metódica revisión bibliográfica durante el período comprendido entre enero a marzo 2017, considerando publicaciones con data inferior a 15 años, en bases de datos validadas por expertos: GPC- NICE, PubMed, Cochrane, Science Direct, Elsevier, Medline, LILACS, SciELO, Plataforma JAMA Network, Biblioteca virtual de Salud PAHO.

DESARROLLO

DEFINICIONES

Sepsis

En el año 2016, expertos en sepsis de la European Society of Intensive Care Medicine y la Society of Critical Care Medicine, definieron la sepsis como “la disfunción orgánica provocada por una respuesta anormal del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia”.

Sepsis nosocomial

Considerada una infección desarrollada por microorganismos adquiridos durante la hospitalización, usualmente aparece posterior al ingreso hospitalario, incluso se puede manifestar cuando el paciente es dado de alta.

Choque séptico

También en el año 2016, el grupo de trabajo definió el choque séptico como aquella situación en la que las anomalías de la circulación, celulares y del metabolismo son lo suficientemente profundas para potenciar la mortalidad con tasas superiores al 40%.^{1,2}

SIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica)

Entendida como la respuesta de un organismo frente a diversas injurias como quemaduras, traumas o procesos infecciosos. De acuerdo a la International Pediatric Consensus Conference para que el SIRS se instale en un niño necesita de por lo menos dos de los siguientes criterios, uno de los cuales debe ser alteración de la temperatura o del recuento leucocitario.^{3,4}

1. Temperatura corporal $> 38,5^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$.
2. Taquicardia: Es la frecuencia cardíaca definida como una media > 2 Desviaciones estándar (DS) por encima de la normal para su edad; o elevación persistente inexplicable durante 0,5-4 horas en pacientes menores de un año, o bradicardia, que es la frecuencia cardíaca, $<$ percentil 10 para su edad, sin estimulación vagal, medicación beta-bloqueante o cardiopatía congénita por un tiempo mayor de treinta minutos.
3. Taquipnea: Frecuencia respiratoria > 2 DS o $> 60/\text{minuto}$ en lactantes (1-24 meses) o > 50 en niños (2-12 años).
4. Recuento leucocitario: $> 12.000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ de segmentados, o leucopenia.

ETIOLOGIA

La sepsis puede ser causada por diferentes agentes infecciosos tanto bacterias, virus, hongos o parásitos. Tales microorganismos pueden producir el mismo cuadro clínico pero su disposición estará de acuerdo con las características del huésped, la edad y el lugar de adquisición de la infección.⁵⁻⁷ (Tablas 1,2)

Tabla 1. Etiología de la sepsis comunitaria en niños

Edad	Microorganismos
≤ 28 días	<i>Estafilococo aureus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Bacterias gramnegativas (especialmente Escherichia coli)</i> , <i>Estreptococo beta hemolítico del Grupo B</i> , <i>Virus del herpes simple</i> .
1 a 3 meses	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
Más de 3 meses	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>

Pascua A. “Manejo inicial de la sepsis en urgencias. 2015”.

Tabla 2. Etiología de sepsis nosocomial por puerta de entrada en niños

Foco primario de infección	Microorganismo
Catéter	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Enterobacterias</i> , <i>Enterococos</i> .
Líquidos administrados	<i>Enterobacterias</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Candida spp</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> .
Nutrición parenteral	<i>Torulopsis glabrata</i> . Otros (<i>Malassezia furfur</i>).
Respiratorio	<i>Cocos Gram - (P. aeruginosa, E. coli, Serratia sp, P. mirabilis, K pneumoniae)</i> <i>Cocos Gram + [menos frecuentes] (S. aureus, S. pneumoniae)</i> .
Urinario	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter spp</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i> ,
Peritoneal	<i>Enterobacterias (Escherichia coli, Klebsiella spp, Enterobacter spp)</i> .
Cutáneo	<i>S. aureus</i> , <i>S. grupo A</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> otros bacilos Gram negativos.

Adaptado Paganini H. Tratamiento de la sepsis en pediatría. 2003. Pascua A. “Manejo inicial de la Sepsis en urgencias. 2015”.

Tabla 3. Factores de riesgo y protectores para el desarrollo de sepsis en niños

Factores de riesgo	Factores protectores
<ul style="list-style-type: none"> • Prematuridad • Tener menos de un año • Lesiones graves (trauma mayor, quemaduras o heridas penetrantes) • Condición médica crónica debilitante (neumonía por aspiración frecuente, cardiopatía congénita no corregida) • VIH, inmuno deficiencia congénita • Desnutrición severa • Disfunción esplénica o inmunomoduladores (quimioterapia) • Grandes incisiones quirúrgicas • Catéteres vasculares u otros dispositivos invasivos (tubo endotraqueal, sonda Foley, entre otros) • Anormalidades del tracto urinario con infección frecuente • Estancia hospitalaria prolongada • Manejo incorrecto de antibióticos • Factores genéticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Lactancia materna • Inmunizaciones completas para la edad • Tener acceso a todos los servicios básicos • Control médico periódico del niño con valoración de su estado nutricional y administración de suplementos vitamínicos y minerales.

Adaptado de Fariñas V. “Sepsis y trastornos relacionados. 2012”.

FACTORES DE RIESGO

Múltiples condicionantes intervienen en el desarrollo y evolución de sepsis en un niño expuesto a microorganismos. (Tabla 3)

EPIDEMIOLOGÍA

No existen registros concluyentes sobre la sepsis, pero se prevé que provoca casi el 60% de las muertes en niños menores de 5 años.

Plunkett⁸ asevera que las más grandes publicaciones epidemiológicas de la incidencia de sepsis en niños proceden de estudios de cohortes norteamericanos, los mismos que revelan un incremento en la incidencia anual de la sepsis grave (0,56 a 0,89 casos/1.000 niños), siendo significativamente mayor en los grupos de edad más jóvenes (9,7 en el grupo de edad neonatal y 2,25 casos por cada 1.000 niños en lactantes de < 1 año, en relación con 0,23 a 0,52 en niños de 1 a 19 años).

La tasa de mortalidad ha disminuido del 10,3% al 8,9% aunque continua en aumento la incidencia de sepsis grave.

En Ecuador, en el año 2013 según datos del INEC, la sepsis bacteriana del recién nacido ocupó la séptima causa de mortalidad infantil con un total de 105 defunciones distribuidas en 56 pacientes hombres y 49 mujeres, lo que representa un total de 3,59% y una razón de mortalidad de 0,31 por cada 1.000 nacidos vivos.^{6,8,9}

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la sepsis y el choque séptico involucra al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) como un proceso inflamatorio e infeccioso que el organismo no es capaz de compensar, provocando pérdida en la homeostasis entre la respuesta inmunológica y la infección. Durante la mencionada respuesta sistémica masiva se provocan daños en múltiples

tejidos y órganos, secundarios a eventos moleculares que se describirán:

Inducción y amplificación de la respuesta inflamatoria

Las células de la inmunidad innata, monocitos, macrófagos y células dendríticas (CD), expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que tienen como función reconocer estructuras conservadas de los microorganismos patógenos llamadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y además se unen a moléculas endógenas denominadas patrones moleculares asociados a daño (DAMP).

Entre los PRR se encuentran los receptores tipo toll (TLR) que reconocen determinados PAMP. La interacción entre los TLR y sus ligandos provocan la respuesta inflamatoria por medio de la activación de varias vías.

En el citado proceso intervienen moléculas adaptadoras intracelulares como TIRAP y MyD88 que se asocian a la proteína TLR e inducen la disociación del complejo IKK liberando el factor de transcripción NF- κ B; el cual se transloca al núcleo y provoca la transcripción de genes que codifican síntesis de citocinas proinflamatorias, lo que explica los niveles elevados que tienen los pacientes sépticos de tales citocinas.

Aunque la sepsis estaba asociada con mayor frecuencia a bacterias gramnegativas, en los últimos años se ha reportado un aumento de casos provocados por bacterias grampositivas.

Las bacterias gramnegativas tienen en su pared celular lipopolisacárido (LPS), mientras que las bacterias grampositivas tienen peptidoglicano (PGN), estos PAMP son reconocidos a través del TLR4 y TLR2, mientras que el ADN bacteriano es reconocido por el TLR9 presente en los

endolisosomas debido a sus secuencias CpG7.

El reconocimiento inicial de los microorganismos se lo realiza por medio de los macrófagos y mastocitos tisulares, los cuales liberan diversos mediadores inflamatorios como quimiocinas, aminas vasoactivas, eicosanoides, productos de cascadas proteolíticas y citocinas proinflamatorias: TNF- α , IL-1, e IL-6, que inducen la respuesta de fase aguda, la activación del endotelio y de otros leucocitos.

La injuria causada a los tejidos por los mencionados mediadores inflamatorios liberados provoca la liberación de moléculas endógenas que activan el sistema inmunológico. La proteína no histona HMGB1 cambia el plegamiento del ADN; la misma puede ser liberada al medio extracelular por células necróticas, por los monocitos y los macrófagos activados.

En el año 2005, Gómez reportó que la concentración de HMGB1 en el plasma de los pacientes con choque séptico se mantenía elevada hasta por una semana posterior al ingreso hospitalario, sin embargo, hace referencia a un estudio multicéntrico europeo donde se determinó que la concentración plasmática de HMGB1 en los pacientes sépticos puede variar en dependencia de la fuente primaria del sitio de infección.¹⁰

La HMGB1 induce la activación del TLR2 y del TLR4, generando un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias, además se la ha relacionado con un patrón de expresión génica y mecanismo de activación de neutrófilos. Otros factores endógenos involucrados en la respuesta inflamatoria excesiva son los DAMP mitocondriales que son reconocidos a través de receptores presentes en los neutrófilos e

inducen su activación, migración y degranulación.

Además, se ha demostrado que los cristales de urato monosódico, que son productos de la degradación de las purinas, inducen la producción de IL-1 β a través del inflamosoma NLRP3 y también actúan en unión al LPS para activar el TLR4, provocando más producción de IL-1 β .

Susceptibilidad genética al desarrollo de un estado proinflamatorio

La condición genética es un factor relevante en los pacientes sépticos. Si bien el tratamiento oportuno y adecuado reduce la mortalidad, algunos pacientes correctamente tratados, fallecen.

Chávez¹¹ asevera estudios que han identificado genes específicos que estarían relacionados con un mal pronóstico; además de otros que relacionan la presencia de ciertas mutaciones en los genes que codifican los receptores TLR-2 y TLR-4 generando susceptibilidad a las infecciones bacterianas y al desarrollo de sepsis.

Se han estudiado las mutaciones en el gen TLR-4 que induce cambios en la posición 299 ácido glutámico por glicina (TLR4-D299G) y en la posición 399 el cambio de treonina por isoleucina (TLR4-T399I) relacionadas con la predisposición a la infección por *Streptococcus pyogenes*.

Del mismo modo, la variación nucleotídica en el gen TLR-1 en la posición 7202 (TLR1A-7202G) estaría asociada con la respuesta exagerada mediada por el TLR-1 en la sepsis y con la muerte, mientras que un polimorfismo en el gen que codifica el receptor TLR-2, desencadena el cambio de arginina por glutamina en la posición 753 condicionando una mayor susceptibilidad a la infección estafilocócica.

Otros referentes teóricos ^{11,12}, mencionan otro marcador potencial a considerar, el receptor CD14, que se expresa en la superficie de los macrófagos, monocitos y neutrófilos y tiene la capacidad de unirse con lipopolisacáridos, peptidoglicanos y ácidos lipoteicoicos bacterianos.

La forma soluble (sCD14) se relaciona con un incremento en la infección bacteriana, en particular debido al polimorfismo observado en la posición 292 con un cambio nucleotídico, treonina por glicina, que resulta en la sustitución de cisteína por glicina en la posición 98 (LBP C98G).

En la respuesta inmune innata, la variación del gen *mlb2* (221 glicina por cisteína) estaría asociada con bajos niveles de MBL (proteína de unión a manosa) que interviene en la vía de las lecitinas y en la activación del sistema del complemento; lo cual provoca un aumento del riesgo de sufrir infecciones en la infancia, sobre todo entre los 6 y 12 meses de vida.

Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria

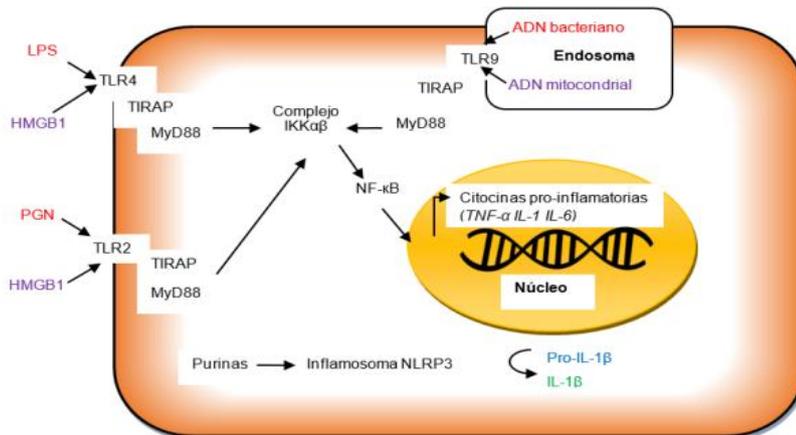
Durante el proceso de inflamación exacerbada también existe liberación de moléculas antiinflamatorias que buscan regular la respuesta inmunológica y pueden desarrollar un síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS).

El CARS provoca modificaciones a nivel inmunológico, como: La alteración en la expresión del HLA-DR en monocitos (mHLA-DR), la apoptosis en linfocitos y el aumento de las citocinas reguladoras, los que influirían en el desarrollo de infecciones y por consiguiente en la muerte.

Expresión de HLA-DR en monocitos

Los monocitos son células del sistema inmune que se originan en la médula ósea, migran a los tejidos para diferenciarse en macrófagos y expresan en su superficie la molécula HLA-DR; sin embargo esta expresión puede estar disminuida de manera parcial o total en pacientes sépticos. El fenómeno se ha asociado a defectos en la producción de citocinas proinflamatorias y en la presentación antigénica a los linfocitos T, alterando la respuesta inmunológica, aumentando el riesgo a desarrollar infecciones secundarias. ¹⁰⁻¹² (Figura 1)

Figura 1. Fisiopatología molecular de la sepsis



Adaptado de Gómez H. "Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis. 2015".

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sepsis y choque séptico es clínico y debe realizarse precozmente, por lo que es importante tener un alto grado de sospecha ante hallazgos físicos compatibles.

Diagnóstico clínico

Para la valoración clínica inmediata y la orientación en base a prioridades, se recomienda la sistemática del Triángulo de Evaluación Pediátrica, que consta de tres pilares: la apariencia, la respiración y la circulación. (Tabla 4)

Tabla 4. Pilares del triángulo de evaluación pediátrica

Apariencia	Circulación	Respiración
<p>Se valora:</p> <ul style="list-style-type: none">Nivel de concienciaContacto con el medioActividad espontáneaActitud <p>El niño séptico suele mostrarse postrado, quejoso, hipotónico, obnubilado, irritable o ansioso. Estas alteraciones serán indicadores de perfusión cerebral disminuida</p>	<p>Se valora:</p> <ul style="list-style-type: none">Color de la pielSignos de perfusiónCaracterísticas del pulso <p>El niño séptico se puede mostrar pálido y en ocasiones con piel moteada. Al tacto las extremidades suelen estar frías (excepto en el shock “caliente”) y los pulsos se palpan acelerados e incluso débiles.</p>	<p>Se valora:</p> <ul style="list-style-type: none">Frecuencia respiratoriaSignos de dificultad respiratoria <p>El niño séptico suele tener taquipnea secundaria a acidosis metabólica. Los signos de dificultad respiratoria pueden sugerir un foco pulmonar (neumonía, empiema). En casos graves, la disminución del nivel de conciencia puede ocasionar que el niño no sea capaz de mantener una vía aérea permeable.</p>

Adaptado de Pascua A. “Manejo inicial de la sepsis en urgencias. 2015” y Salas A. “Documentos de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y Choque séptico en pediatría. 2010”.

Se sugiere utilizar la sistemática únicamente para la valoración inicial rápida, que permitirá establecer prioridades de actuación antes de emplear más tiempo en el examen físico detallado.

Anamnesis

Es importante redactar una enfermedad actual detallada y tomar en consideración aspectos tales como:

- Antecedentes patológicos relevantes y viajes a zonas endémicas.
- Enfermedades crónicas.
- Situaciones clínicas que pueden implicar inmunodepresión
- Situaciones clínicas que pueden implicar inmunodepresión.
- Situaciones clínicas que pueden implicar inmunodepresión.
- Medicaciones que ha recibido el paciente y hospitalizaciones previas.

- Colonizaciones previas por gérmenes potencialmente patógenos.

Examen Físico

Se debe realizar un examen físico minucioso, con el fin de identificar el foco primario de infección e indicadores de severidad.^{1,6} (Tabla 5)

Puntaje de Sepsis

Existen scores que permiten estimar la severidad y pronóstico en pediatría.

Para evaluar la probabilidad de muerte se utilizan frecuentemente el Pediatric Risk Score of Mortality (PRISM), con una sensibilidad 0.51, especificidad 0.96 y exactitud 0.96, y el Índice Pediátrico de Mortalidad (PIM).

Existen además 2 escalas para evaluar la disfunción multiorgánica que son el Pediatric Logistic Organ Dysfunction score (PELOD) y la Escala Pediátrica de Disfun-

ción Multiorgánica Múltiple (P-MODS), que permiten discriminar la gravedad del cuadro y tomar conductas oportunas.¹³⁻¹⁵

Tabla 5. Hallazgos relevantes en el examen físico del paciente séptico

SISTEMAS	ALTERACIONES
Respiratorio	Presencia de signos de dificultad respiratoria, valorar frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno. Los pacientes sépticos generalmente presentan taquipnea, aunque en afectación del nivel de conciencia o de choque instaurado podemos encontrar bradipnea o incluso apneas, sobre todo en recién nacidos y lactantes. Mediante la auscultación y la percusión podemos identificar signos sospechosos de foco infeccioso pulmonar o de edema secundario a disfunción cardíaca.
Cardiocirculatorio	<p>Importante tener en cuenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tensión arterial • Frecuencia cardíaca • Color y temperatura de la piel • Llenado capilar • Pulsos centrales y periféricos <p>En la infancia, la hipotensión es evidente en fases avanzadas de choque séptico. A causa de la disminución del gasto cardíaco, los niños, sobre todo los lactantes, presentan taquicardia como signo precoz, piel fría, pálida y moteada, sin embargo un hallazgo de bradicardia es un signo de alarma, puede indicar arritmia o inminencia de parada cardiorrespiratoria.</p> <p>Es necesario valorar el llenado capilar, siendo normal < 2 segundos, además del volumen, frecuencia y regularidad del pulso, que en fases iniciales puede ser saltón mientras que en fases avanzadas es indetectable.</p>
Nervioso	El paciente séptico puede estar ansioso, agitado y confuso o mostrarse apático, postrado y quejoso. Puede aparecer alteración de la conciencia, obnubilación progresiva e incluso coma debido al compromiso de perfusión cerebral.
Otros hallazgos	<p>La fiebre es un signo casi siempre presente, aunque puede estar ausente en neonatos, lactantes pequeños o en pacientes inmunodeprimidos. En fase de shock instaurado es frecuente la presencia de inestabilidad térmica con picos febriles e hipotermia.</p> <p>Otro signo frecuente es la oliguria a consecuencia de la afectación en la perfusión renal, puede parecer edema periférico, también pueden evidenciarse la presencia de petequias y equimosis en la sepsis por <i>Neisseria meningitidis</i> o pueden aparecer en otras infecciones por una coagulación intravascular diseminada. Otras manifestaciones cutáneas incluye la ectima gangrenosa en las sepsis por <i>Pseudomonas</i> o las lesiones de varicela en el shock tóxico por estreptococo. en el lactante pequeño las manifestaciones clínicas son más inespecíficas, pueden presentar inestabilidad térmica con hipotermia en lugar de fiebre, apneas, bradicardia e irritabilidad.</p>

Adaptado de Salas A. "Documentos de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y choque séptico en pediatría . 2010

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS

Hemograma

La leucocitosis, neutrofilia o linfocitosis comúnmente acompañan a una infección, sin embargo, en la sepsis el recuento de glóbulos blancos puede estar dentro o incluso por debajo del rango normal, por ejemplo, en lactantes menores de un mes es frecuente evidenciar leucopenia fisiológica.

La leucocitosis puede aparecer a causa de un proceso inflamatorio no infeccioso lo que determina que la prueba tenga una sensibilidad y especificidad baja, por tanto, no debe ser considerada como criterio diagnóstico aislado.

La serie roja inicialmente suele ser normal, pero en fases avanzadas se evidencia anemia. Las plaquetas pueden ser normales o estar disminuidas por consumo y secuestro vascular.^{1,16}

Proteína C reactiva (PCR)

Es una proteína plasmática de fase aguda sintetizada por los hepatocitos, con una concentración en plasma que aumenta después de 6-8 horas en respuesta a infección o inflamación sistémica y tiene un pico a las 24 horas.

McLean y cols. sugieren que es un marcador de inflamación útil para el control de un paciente con enfermedad crónica, sin embargo, un metanálisis reciente mostró una baja sensibilidad 75% y especificidad 67% en sepsis, razón por la cual las directrices actuales no recomiendan a la PCR como biomarcador.^{1,16}

Procalcitonina

La procalcitonina se eleva de forma precoz a las 2 horas y su pico es a las 12 horas.

Un estudio publicado en el año 2016 incluyó 274 muestras de procalcitonina y cultivos de 162 pacientes con edad

promedio de 1.5 años, 59% masculinos; de los 274 cultivos, el 81% resultó ser hemocultivos, siendo positivos el 17%. La procalcitonina con punto de corte >0.5ng/ml mostró sensibilidad de 76%, especificidad de 46%, VPP de 23% y VPN de 90% para sepsis, con AUC 0.6899 (IC95%: 0.6059- 0.774). Se encontró que a mayor valor de procalcitonina mayor mortalidad (p=0.003).

Por lo tanto, se concluyó que la procalcitonina tiene un buen rendimiento diagnóstico como marcador de sepsis en niños.^{17,18}

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)

El TNF-alfa está producido fundamentalmente por macrófagos y ejerce efectos estimulantes sobre la función de los polimorfonucleares como: fagocitosis, adhesiones, degranulación y producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) donde se incluyen iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos.

El TNF-alfa y el TNF-beta se encuentran relacionados con la inflamación y la respuesta celular inmune. En algunos tipos de sepsis por ejemplo en la meningococemia niveles altos de TNF-alfa se relacionan con la mortalidad, sin embargo, algunos autores no lo consideran como buen predictor de mortalidad, aunque existen estudios donde se muestra que se encontraron concentraciones elevadas de TNF-alfa en pacientes con shock séptico al compararlos con shock no séptico.^{1,17}

Interleucina-1 (IL-1)

La IL-1 es una citoquina multifuncional que puede ejercer sus efectos sobre casi todos los tipos celulares. Ha sido reconocida como un importante mediador en el shock séptico.

Interleucina-6 (IL-6) / Interleucina-8 (IL-8)

La IL-6 puede ser inducida por el TNF-alfa y la IL-1. Este mediador induce la síntesis de reactantes de fase aguda y estimula el crecimiento de células T activadas, además conjuntamente con la IL-10 y la IL-1 constituyen potentes inhibidores de la producción de TNF-alfa por las células mononucleares periféricas.

Es producida por una gran variedad de tipos celulares y se ha relacionado con diversas funciones incluyendo la respuesta inmune, la producción hepática de reactantes de fase aguda, mediación de la fiebre y proliferación de progenitores hematopoyéticos.

El Geneva Sepsis Network encontró que la IL-6 y la IL-8 no mostraron un patrón típico en pacientes sépticos. Obtuvieron valores elevados de estos mediadores durante los primeros 8 días del comienzo de la sepsis y se mantuvieron en los sobrevivientes siendo la IL-6 el mejor predictor de mortalidad relacionada con sepsis al ingreso.

Interleucina-10 (IL-10)

La IL-10 es una importante citocina antiinflamatoria, producida por la subpoblación Th-2 de las células CD-4, células B, monocitos, keratinocitos y células del epitelio bronquial.

Inhibe la expresión de moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor clase II, la síntesis de óxido nítrico y la translocación de NF-kB después de estimulación con lipopolisacáridos causando una contrarregulación de receptores de TNF-alfa, además suprime la producción de IL-1 alfa, IL-1 beta, TNF-alfa, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, proteína 1 alfa inflamatoria de macrófagos.

Los niveles en plasma de IL-10 han mostrado ser significativamente mayores en pacientes con shock séptico que en pacientes septicémicos sin shock.^{1,17,19}

Hemocultivo

El estándar de oro para el diagnóstico de sepsis es la presencia de dos hemocultivos positivos, aunque en pediatría y sobretodo en neonatología los resultados positivos llegan hasta el 30% debido al uso de antibioticoterapia previa.

Si se sospecha sepsis relacionada con catéter debe realizarse cultivo simultáneo de sangre obtenida del catéter y de una vía periférica. Fischer y cols encontraron que 1 ml de sangre tiene una sensibilidad aproximada de 30 a 40%, contrario a 3 ml con una sensibilidad de hasta 70 a 80%.^{19,20}

Coagulación

Los hallazgos pueden variar desde pequeñas alteraciones hasta llegar a una coagulación intravascular diseminada (CID), considerado además como signo de mal pronóstico.¹

Péptido natriurético cerebral (BNP)

Permite discriminar entre los pacientes con sepsis, de aquellos que tiene alteraciones hemodinámicas de origen cardíaco.

Equilibrio ácido - base

Aunque en fases iniciales de la sepsis ocasionalmente hay alcalosis respiratoria por hiperventilación o acidosis respiratoria por compromiso de la función pulmonar, el patrón habitual del equilibrio ácido-base en el niño séptico es la acidosis metabólica.

Radiografía de tórax simple

Resulta útil para el diagnóstico de neumonías y derrames pleurales, así como también focos infecciosos intratorácicos.

Ecografía

Es un medio que puede ayudar a diagnosticar derrames pleurales, empiemas, abscesos, artritis y también otras colecciones en cavidades.

Ecocardiograma

Además de diagnosticar y monitorizar la disfunción cardíaca asociada al choque séptico, también permite identificar el foco de origen de la sepsis (pericarditis, endocarditis).

Tomografía

Útil para la detección de colecciones a diferentes niveles ya sea intracraneal, senos paranasales, abscesos cervicales, empiema, abdominal, retroperitoneal, pélvico, genitourinario, por lo general es un método de segunda elección utilizado cuando la ecografía no es concluyente.

Punción lumbar

El objetivo de esta técnica es el diagnóstico de meningitis asociada a sepsis, se indica en aquellos pacientes con signos meníngeos o manifestaciones neurológicas, siempre con cultivo. Este proceso debe retrasarse si existe insuficiencia respiratoria, hipertensión intracraneal o en casos de inestabilidad hemodinámica.^{1,21}

Analítica de orina y urocultivo

Es mandatorio realizarlo en todos los pacientes y debe incluir parámetros de infección: células, nitritos y tinción de gram para la identificación de gérmenes. La recogida de la muestra debe realizarse mediante técnica estéril y además utilizarla para cultivo.¹

Tabla 6. Protocolo de Actuación Inicial de Sepsis en pediatría

1.	Establecer el ABC de la reanimación, si es necesario iniciar RCP, o apoyo respiratorio con apertura de la vía aérea, ventilación o intubación, si lo requiere.
2.	Administrar oxígeno.
3.	Monitorización de FC, FR, ECG continuo, pulsioximetría y PA no invasiva
4.	Canalización de 2 vías periféricas o en su defecto vía intraósea (valorar sedo analgesia).
5.	Fluidoterapia: cristaloides o coloides 20 cc/ Kg en 5-10 minutos, de forma repetida hasta logro de objetivos o aparición de signos de sobrecarga de volumen. Para lograr la administración de líquidos usar manguito de presión a 300 mmHg o presión manual.
6.	Extracción de muestra para analítica: hemocultivo, y urocultivo, hemograma, PCR, PCT, gasometría, iones, calcio iónico, urea, creatinina, glicemia, transaminasas, bilirrubinas, lactato, coagulación, EMO, tinción de gram, radiografía de tórax, eco FAST abdominal.
7.	Corregir hipocalcemia/hipoglucemia.
8.	Valorar periódicamente la necesidad de intubación según estado de conciencia, situación cardio-respiratoria y respuesta al tratamiento.
9.	Iniciar antibioticoterapia en la primera hora de la sospecha clínica, posterior a extracción de cultivos
10.	En la reanimación inicial (15 primeros minutos) los parámetros para monitorizar una adecuada consecución del objetivo de mantener el gasto cardíaco son clínicos: FC, relleno capilar, nivel de conciencia y tensión arterial.

FC: frecuencia cardíaca, FR: frecuencia respiratoria, ECG: electrocardiograma, PA: presión arterial, PCR: proteína creativa, PCT: procalcitonina, EMO: elemental y microscópico de orina

Adaptado de Salas A. "Documento de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y choque séptico en pediatría. 2010".

TRATAMIENTO

Ante la sospecha clínica de sepsis es necesario iniciar el tratamiento mientras se espera la realización de exploraciones complementarias o el traslado a una Unidad de Cuidados Intensivos o a otro centro. La precocidad en la instauración del tratamiento y en el logro de los objetivos va a ser determinante para el pronóstico.^{1,22} (Tabla 6)

Antibioticoterapia

Antes del inicio de la terapia antibiótica es importante obtener las muestras para cultivos adecuados, pero nunca debe retrasar el tratamiento. El tratamiento antibiótico inicial será evidentemente empírico y de amplio espectro, con 1 o más fármacos que tengan actividad frente a todos los posibles patógenos y con una adecuada susceptibilidad en el supuesto foco de sepsis.²³⁻²⁵

La Guía NICE 2016 recomienda en pacientes de hasta 17 años de edad con sospecha de sepsis adquirida en la comunidad de cualquier causa, administrar ceftriaxona 80mg/kg una vez al día con una dosis máxima de 4 gr/día, en niños menores de 3 meses utilizar un antibiótico activo contra listeria como ampicilina o amoxicilina.

A los recién nacidos con sospecha de sepsis se debe tratar en sus primeras 72 horas con benzilpenicilina y gentamicina intravenosa, los recién nacidos con más de 40 semanas de edad gestacional corregida usar ceftriaxona 50mg/kg y a los recién nacidos de 40 semanas o menos, tratar con cefotaxima 50mg/kg cada 6 a 12 horas.²⁶

CONCLUSIONES

La sepsis es un serio problema en la salud pública, cuya presencia engrosa las cifras de mortalidad infantil en países del tercer

mundo y es la sospecha clínica su desencadenante primordial en la instauración del tratamiento oportuno.

Existen marcadores infecciosos importantes con valor predictivo útil en el manejo y pronóstico de la sepsis.

Una guía de tratamiento no sustituye al juicio clínico del médico tratante, por lo que se preconiza emplear razonamientos suficientemente críticos y abiertos a más posibilidades.

REFERENCIAS

1. Salas A, Vicente C, Antón G, Fuentes P, Quintilla J, Sánchez J. Documento de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y Shock séptico en pediatría. Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP) y la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP). [serie en internet]. 2010. [citado 01 ene 2017]; [aprox. 76 p.]. Disponible en: http://www.seup.org/pdf_public/pub/consenso_sepsis_shock.pdf.
2. Mervyn S, Clifford S, Warren C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. [serie en internet]. 2016. [citado 01 ene 2017]; [aprox. 23 p.]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2492881>.
3. De la Torre M, Aguilera A, Alcántara J, Azcón M, Buch P, Callejas J, et al. Sepsis Grave. Consejería de Salud Junta de Andalucía. [serie en internet]. 2010. [citado 01 ene 2017]; [aprox. 168 p.]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csald/galerias/documentos/>

- [p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/sepsis_grave/sepsis_grave.pdf](#)
4. Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Díaz F. Shock séptico en pediatría I. Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento. Revista Chilena de Pediatría. [serie en internet] 2013 [citado 03 ene 2017];84(5): [aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v84n5/art02.pdf>.
 5. Fariñas A, Dáger A. Sepsis y trastornos relacionados. MEDISAN. [serie en internet]. 2012. [citado 01 ene 2017]; [aprox. 17 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000600014.
 6. Pascua A. Manejo inicial de la sepsis en urgencias. Departamento de salud Alicante. [serie en internet]. 2015. [citado 01 ene 2017]; [aprox. 24 p.]. Disponible en: http://www.serviciopediatria.com/wp-content/uploads/2015/02/Sesi%C3%B3n-R4_Ana-Pascua_MANEJO-INICIAL-SEPSIS.pdf.
 7. Paganini H. Tratamiento de la sepsis en Pediatría: ¿qué debemos hacer?. Arch. argent. pediatr. [serie en internet] 2003 [citado 08 ene 2017];101(5): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2003/406-416.pdf>.
 8. Plunkett A, Tong J. Sepsis en pediatría. Intramed. [serie en internet]. 2015. [citado 01 ene 2017]; [aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=87221>.
 9. Usiña J, Carrera S. Anuario de estadísticas vitales nacimientos y defunciones 2013. INEC. [serie en internet]. 2013. [citado 01 ene 2017]; [aprox. 527 p.]. Disponible en: http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/Publicaciones/Anuario_Nacimientos_y_Defunciones_2013.pdf.
 10. Gómez H, Rugelesa M, Jaimes F. Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis. Asociación Colombiana de Infectología. [serie en internet]. 2015. [citado 01 ene 2017]; [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939214000228>.
 11. Chávez M, Vallejo D. Susceptibilidad genética para el desarrollo de la sepsis bacteriana grave y choque séptico. Revista Ciencias de la Salud. [serie en internet] 2013 [citado 01 ene 2017];11(1): [aprox. 12 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732013000100007.
 12. Liu L, Ning B. The role of MBL2 gene polymorphism in sepsis incidence. Int J Clin Exp Pathol. [serie en internet] 2015 [citado 04 ene 2017]; 8(11): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4713640/>.
 13. Laue L, Risco R, López M, Galicia J. Validación de una escala pediátrica pronóstica de disfunción orgánica múltiple (EPPDOM). Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. [serie en internet] 2009 [citado 03 ene 2017];23(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2009/ti091f.pdf>.
 14. Fernández R, Macuarisma P. Validación de dos escalas de valor pronóstico en niños que ingresan a UCI. Archivos venezolanos de Puericultura y Pediatría. [serie en internet] 2010 [citado 08 ene 2017];73(4): [aprox. 5 p.]. Disponible en:

- http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492010000400002.
15. Tatić M, Gvozdrenović L, Mišković S, Vojnović M. The Importance of Pediatric Scoring Systems of Multiorgan Failure in Intensive Care Unit. *Global Journal of Medical*. [serie en internet] 2014 [cited 2017 Jan 05];14(2): [about 9 p.]. Available from: https://globaljournals.org/GJMR_Volume14/3-The-Importance-of-Pediatric-Scoring.pdf.
 16. McLean A, Huang S. Biomarcadores en el diagnóstico de sepsis. *BMJ*. [serie en internet] 2015 [accesado 10 ago 2016]; [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://123userdocs.s3.amazonaws.com/d/45/db/282882357513411397/266af318-bfd5-4dab-be6b-cb11a56057d8/biomarcadores%20%20en%20sepsis.pdf>.
 17. Sánchez A, Sánchez A. Marcadores humorales en la sepsis severa. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Urgencias*. [serie en internet] 2005 [citado 08 ene 2017];4(4): [aprox. 12 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol4_4_05/mie09405.pdf.
 18. González D, Camacho G, Quintero O. Procalcitonina como marcador de sepsis en niños. *Rev. Fac. Med.* [serie en internet] 2016 [citado 3 ene 2017]; 64(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/viewFile/50585/56460>.
 19. Hou T, Huang D, Zeng R, Ye Z, Zhang Y. Accuracy of serum interleukin (IL)-6 in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. [serial on the internet] 2015 [cited 2017 Jan 08];8(9): [about 8 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4658898/pdf/ijcem0008-15238.pdf>.
 20. Coronell W, Pérez C, Guerrero C, Bustamante H. Sepsis Neonatal. *Rev Enf Inf Pediatr*. [serie en internet] 2009 [citado 04 ene 2017];23(90): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rev-enfinped/eip-2009/eip094f.pdf>.
 21. Kneen R, Solomon T, Appleton R. The role of lumbar puncture in suspected CNS infection—a disappearing skill?. *Arch Dis Child*. [serial on the internet] 2002 [cited 2017 Jan 05]; [about 9 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1719245/pdf/v087p00181.pdf>.
 22. Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Díaz F. Shock séptico en pediatría II. Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento. *Revista Chilena de Pediatría*. [serie en internet] 2013 [citado 03 ene 2017];84(6): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v84n6/art03.pdf>.
 23. Secretaría de Salud México. Diagnóstico y tratamiento de sepsis y choque séptico en pacientes de 1 a mes a 18 años de edad. CENETEC. [serie en internet] 2010 [citado 03 ene 2017]: [aprox. 20 p.]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/291_GPC_SepsisPediatrx/GPC_RR_Sepsis_en_Ped-FINAL-copia.pdf.
 24. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *N Engl J Med*. [serial on the internet] 2011 [cited 2017 Jan 08];364(26): [about 13 p.]. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoal101549>.
 25. Weiss S, Keele L, Balamuth F, Vendetti N, Ross R, Fitzgerald J, et al.

Crystalloid Fluid Choice and Clinical Outcomes in Pediatric Sepsis: A Matched Retrospective Cohort Study. [serial on the internet] 2017 [cited 2017 Feb 12]; 182:[about 17 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/28063688/>.

26. National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. NICE guideline 51. [serial on the internet] 2016 [cited 2017 Jun 20]: [about 50 p.]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/resources/sepsis-recognition-diagnosis-and-early-management-pdf-1837508256709>.

LOS AUTORES

Patricia Lorena Paredes Lascano, MSc. en Pedagogía en salud. Especialista en Pediatría.

Andrea Alejandra Aguayo Escobar, Médico General. Residente en Pediatría.

Jessica Amparo Espinoza Barbosa, Estudiante de Medicina. Internado Rotativo en Pediatría.

Leonardo Alejandro Bravo Paredes, Estudiante de medicina.

RECIBIDO: Junio 29, 2017

APROBADO: Agosto 04, 2017

