



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"**

**ETIOLOGIA Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE LA SEPSIS  
INTRAHOSPITALARIA EN LA EDAD PEDIATRICA DE DICIEMBRE DE 2011 A  
JUNIO DE 2012 EN LA UNIDAD DE PEDIATRIA 505, HOSPITAL GENERAL DE  
MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:**

**PEDIÁTRIA**

**PRESENTA:**

**DRA. CLAUDIA VERÓNICA MARTÍNEZ ESQUIVEL**

**TUTOR:**

**DRA. MARIA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO**

**MEXICO DF, FEBRERO DEL 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

DR. ALEJANDRO ECHEAGARAY DEL VILLAR  
**JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRIA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**  
**“DR EDUARDO LICEAGA” O.D.**

---

DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO  
**TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**  
**“DR EDUARDO LICEAGA” O.D.**

---

DRA. MARIA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO  
**TUTOR DE TESIS, MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA**  
**PEDIATRIA EN HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR EDUARDO LICEAGA” O.D.**

---

DRA. CLAUDIA ALEJANDRA SAINOS RAMÍREZ  
**JEFE DE ENSEÑANZA DE LA UNIDAD DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL**  
**DE MEXICO “DR EDUARDO LICEAGA” O.D.**

## **DEDICATORIA:**

A mis padres, por la educación que he recibido, por su apoyo, su cariño, confianza y ejemplo.

A mis hermanos Faby y Juan por su ayuda, su alegría y su ánimo.

A Jesús, mi amor, por la enorme paciencia que me ha tenido y por su gran apoyo.

A la UNAM por todas las oportunidades que me ha brindado.

Al Hospital General de México por permitirme aprender en sus instalaciones.

Agradezco a mis profesores, quienes a lo largo de mi formación compartieron conmigo sus conocimientos.

Un agradecimiento especial a mi asesora la Dra. Carmen Espinosa, por su confianza, apoyo, enseñanza y amistad.

A los papás de mis pacientes porque ponen en mis manos la salud de lo más preciado que tienen.

A mis pacientes porque me han enseñado mucho más de lo que podría pedir.

A Dios, le agradezco por las bendiciones que me ha dado, a lo largo de mi vida, pues gracias a ellas me convertí en la persona que ahora soy.

**GRACIAS**

➤ **INDICE**

INTRODUCCION .....	4
MARCO TEORICO .....	7
• Definición .....	7
• Panorama de la sepsis en la edad pediátrica .....	7
• Epidemiología de la sepsis en México .....	8
• Definiciones operacionales de sepsis en pacientes pediátricos....	9
• Nuevas recomendaciones en cuanto a sepsis .....	13
• Sepsis en el periodo neonatal.....	15
• Etiología de la sepsis en pediatría.....	17
• Fisiopatología de la sepsis .....	21
• Manifestaciones clínicas .....	28
• Métodos diagnósticos en sepsis .....	29
• Abordaje antimicrobiano del paciente pediátrico con sepsis .....	32
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	40
JUSTIFICACION .....	41
OBJETIVOS .....	43
MATERIALES Y METODOS .....	44
HIPOTESIS .....	46
VARIABLES.....	47
RESULTADOS .....	48
DISCUSION .....	59
CONCLUSIONES .....	61
REFERENCIAS .....	63

## ➤ INTRODUCCION

La invasión de los humanos por un agente patógeno requiere una respuesta inmune para controlar y erradicar al microorganismo. Cuando esta respuesta no se está regulada adecuadamente, las manifestaciones sistémicas pueden dar lugar a cambios fisiológicos que se describen como "sepsis". La sepsis se deriva de las infecciones por bacterias, virus, hongos y parásitos o sus productos tóxicos, siendo uno de los problemas más devastadores en la medicina.<sup>1</sup>

El reconocimiento, diagnóstico y tratamiento de la sepsis siguen siendo uno de los mayores desafíos de la medicina, puesto que la sepsis sigue siendo una de las principales causas de muerte en los países desarrollados y subdesarrollados y tiene una incidencia que se prevé que aumente cada año. A pesar de estas estadísticas alarmantes, terapias prometedoras derivadas de los modelos preclínicos han fallado universalmente para evitar la mortalidad y la morbilidad sustancial asociada a la sepsis<sup>2</sup>.

En el año 2002 la campaña Sobreviviendo a la Sepsis estableció algunos lineamientos para disminuir la elevada mortalidad en el mundo por esta. Entre estos lineamientos se encuentra la recomendación para reconocer que la sepsis es una enfermedad que causa muchas muertes y un alto costo de atención en las unidades de cuidado intensivo. Conocer sobre el comportamiento de este padecimiento probablemente sea el primer paso para poder impactarla<sup>3</sup>.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la sepsis es uno de los principales motivos de ingreso a la unidad de terapia intensiva y representa un problema de salud pública. En nuestro país, al igual que en otras partes del mundo, la sepsis es infradiagnosticada debido a que no se piensa en ella y su concepto se usa como sinónimo de infección, por el desconocimiento de su fisiopatología y de los criterios diagnósticos empleados internacionalmente, tales como respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave, choque séptico y disfunción orgánica múltiple. Lo anterior repercute en los reportes de enfermedad y en el mal llenado de los certificados de defunción, lo cual se puede ejemplificar de la siguiente manera: si un enfermo con leucemia aguda cursa con neutropenia e inmunodepresión secundarias a quimioterapia, desarrolla neumonía y se complica con sepsis grave, choque séptico y disfunción orgánica múltiple y fallece, en el certificado de defunción habitualmente se anota como causa primaria de muerte a la

leucemia o la neumonía y no a la sepsis, choque séptico y disfunción orgánica múltiple, que fueron las verdaderas causas de muerte. Este proceso se presenta con frecuencia en otro grupo de entidades como cáncer, diabetes mellitus, sida, trauma, insuficiencia renal, estados postoperatorios, etcétera<sup>4</sup>.

En los últimos años se ha profundizado y avanzado mucho en el entendimiento de la sepsis; se han realizado consensos internacionales sobre la definición, el diagnóstico y el tratamiento<sup>5</sup>, se han descubierto cada vez más interacciones moleculares; desarrollado nuevas estrategias terapéuticas y descrito fenotipos de susceptibilidad a la enfermedad. A pesar de todos estos avances, la descripción y el estudio de las características epidemiológicas de los niños con sepsis son pocos.

## ➤ MARCO TEORICO

### **DEFINICION**

La sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección que se desencadena una vez activada la inmunidad innata por bacterias o sus componentes, virus, hongos y parásitos. Es un continuo que se inicia con la respuesta inflamatoria y que de acuerdo con polimorfismos genéticos evoluciona a sepsis grave y choque séptico. Fisiopatológicamente se caracteriza por pérdida del balance en los mecanismos reguladores de la inmunidad, inflamación y coagulación, que a través de mediadores celulares y humorales inducen disfunción de la microcirculación, parálisis, falla inmune y, por último, disfunción orgánica múltiple. Es importante señalar que la sepsis no es sinónimo de infección, sino la intrincada y compleja respuesta inmunogenética a ésta.<sup>5</sup>

### **El panorama de la sepsis en la edad pediátrica**

En un reciente estudio realizado en EUA., se encontró evidencia de diferencias en la incidencia y la mortalidad entre niños y adultos con sepsis grave, esto no es sorprendente ya que por la edad que existen diferencias entre adultos y niños en la fisiología, enfermedades predisponentes, y estrategias de gestión, por ejemplo, el nacimiento prematuro es un factor de riesgo evidente para la sepsis pediátrica que no es relevante en los adultos. Del mismo modo, los programas nacionales de vacunación pueden tener grandes efectos sobre la sepsis en pacientes pediátricos frente a los adultos, sin embargo, no hay un análisis detallado de la epidemiología de la sepsis pediátrica<sup>6</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud cada año en el mundo mueren cerca de 11 millones de niños menores de cinco años, principalmente debido a enfermedades infecciosas como neumonía (19 %), diarrea (18 %), infecciones graves neonatales (10 %) y malaria (8 %). La desnutrición está presente como causa subyacente hasta en el 60 % de estas muertes. Muchos de estos pacientes fallecen en el área rural y en los suburbios urbanos, con índices muy bajos de acceso a los centros de atención médica y dependientes de las condiciones socioeconómicas y de salubridad de la región. Para la mayoría de ellos el acceso a las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) es inexistente y su atención queda en manos de personal sin entrenamiento especializado y con recursos inadecuados<sup>7</sup>.



El principal estudio epidemiológico de sepsis pediátrica es el de Watson, Carcillo y colaboradores<sup>8,9</sup> quienes revisaron las bases de datos de los egresos en 1995 en 942 hospitales de siete estados de los Estados Unidos de Norte América, buscando aquellas que tuvieran diagnósticos relacionados con sepsis o disfunción orgánica aguda, basados en los códigos de la decima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10); encontraron una incidencia anual ajustada por sexo y edad para sepsis de 0.56 por 1 000 niños, con una incidencia mayor para los menores de un año (5.16 por 1 000) y una mucho más baja para los niños entre 10 y 14 años (0.2 por 1 000).

Curiel y colaboradores<sup>10</sup> realizaron un estudio retrospectivo con 45 historias de pacientes entre 1 mes y 12 años con diagnóstico de sepsis y aislamiento bacteriológico, en el Hospital Universitario de Caracas en el período de 1991 a 2001. Describen una incidencia de sepsis de 3,5 por 1 000 ingresos, una prevalencia mayor en varones que en mujeres (1,15:1) y una frecuencia mayor en los menores de un año (77 %). El 42,2 % tenía algún grado de desnutrición. Los gérmenes más frecuentemente aislados en los hemocultivos fueron *Klebsiella pneumoniae* con 28,5 % y *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* con un 14,28 % para cada uno.

### **Epidemiología de la sepsis en México**

En México, la sepsis es un reto para las autoridades sanitarias, asociaciones médicas e instituciones de salud involucradas en su manejo. Baste mencionar que no hay estudios epidemiológicos que indiquen incidencia, prevalencia, costos y mortalidad de esta entidad en el ámbito nacional, lo cual es grave pues no tenemos la información necesaria para abordar el problema<sup>11</sup>. En nuestro país no se cuentan con estadísticas de la incidencia y mortalidad asociada a sepsis debido a que no se diagnostica y por lo tanto no se reporta en las estadísticas hospitalarias y en los certificados de defunción<sup>12</sup>.

Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de buen diseño epidemiológico y estudios sobre el mecanismo de la sepsis neonatal y pediátrica para mejorar nuestra comprensión de las causas de los fallecimientos atribuidos a este síndrome. Al revisar las definiciones y la epidemiología, las influencias del desarrollo y la regulación de la respuesta del huésped a la sepsis, se prevé que una mejor comprensión de esta respuesta del huésped ayudará clínico-investigadores en la identificación de mejores estrategias terapéuticas<sup>13</sup>.

## DEFINICIONES OPERACIONALES DE SEPSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

En 1992, la Conferencia Internacional de Consenso del American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine definió sepsis como un síndrome inflamatorio sistémico (SIRS) en respuesta a una infección<sup>14</sup>. El concepto de SRIS fue propuesto por el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine y describe el proceso inflamatorio inespecífico que ocurre en adultos después de trauma, infección, quemadura, pancreatitis u otras injurias. Los criterios de definición de SRIS en adultos utilizan diferentes variables clínicas y de laboratorio específicas para adultos.

En consensos posteriores sobre este tema se definieron algunos criterios diagnósticos específicos para la edad pediátrica; aunque la conferencia de 2001 había introducido algunas puntualizaciones referentes a la población pediátrica, no se podía considerar que las definiciones generales estuvieran adaptadas a la realidad pediátrica y neonatal. En 2002 se realizó en San Antonio, Texas, una conferencia en la que participaron 20 expertos procedentes de cinco países, en donde se aprobó un documento que posteriormente fue sometido para comentarios antes de ser publicado. La Conferencia Internacional de Pediatría Consenso Sepsis: dio las definiciones de sepsis y disfunción de órganos en pediatría (International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics), los resultados fueron publicados en *Pediatric Critical Care Medicine*<sup>15</sup>. Dicho consenso<sup>5</sup> refiere que la definición de sepsis pediátrica debe estar en continua revisión, pero que las definiciones propuestas otorgan un marco uniforme para clínicos e investigadores en el tema, dichas definiciones facilitan el reconocimiento precoz de la sepsis pediátrica, y por ende del tratamiento, lo que puede contribuir a la disminución de la mortalidad por esta causa.

Las variables clínicas utilizadas para definir Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) y disfunción orgánica cambian en forma notoria en función de la edad. Se establecieron 6 grupos de edad, para contemplar la variación fisiológica propia de la edad pediátrica y poder correlacionar signos vitales y datos de laboratorio por grupo (tabla 1).

**Tabla 1. Grupos de edad pediátrica para definición de sepsis, signos vitales y variables de laboratorio por grupos de edad (se considera el p5 para valores bajos de frecuencia cardíaca, recuento leucocitario y presión arterial sistólica, y p95 para valores elevados de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria o recuento leucocitario).**

Grupo de edad		Frecuencia cardíaca		Frecuencia	Cuenta	Presión
		Latidos /min		Respiratoria	Leucocitaria	Sanguínea
		Taquicardia	Bradicardia	Resp./min	leucos x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Sistólica, mmHg
<b>Recién nacido</b>	0 días - 1 sem	>180	<100	>50	>34	< 65
<b>Neonato</b>	1 sem – 1 mes	>180	<100	>40	>19.5 o <5	< 75
<b>Lactante</b>	1 mes – 1 año	>180	<90	>34	>17.5 o <5	< 100
<b>Preescolar</b>	2 – 5 años	>140	No Aplica	>22	> 15.5 o <6	< 94
<b>Escolar</b>	6 – 12 años	>130	No Aplica	>18	> 13.5 o <4.5	< 105
<b>Adolescente y adulto joven</b>	13 – 18 años	>110	No Aplica	>14	>11 o <4.5	< 117

Posteriormente se comenzaron a manejar, en la literatura referente al tema, aspectos vinculados a la edad pediátrica. En este consenso se incorporaron nuevos conceptos específicos para la edad pediátrica los cuales se mencionarán a continuación, se resaltan en negrita las diferencias con adultos.

\* Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS): es la presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, de los cuales **la temperatura o recuento leucocitario deben ser anormales:**

- Temperatura central > 38,5°C o < 36°C. La temperatura central debe ser medida a nivel rectal, vesical, oral o por catéter central.
- Taquicardia: frecuencia cardíaca > 2 DS para la edad, en ausencia de estímulos externos, drogas de uso crónico o estímulos dolorosos, o elevada persistencia inexplicada por más de 0,5 a 4 horas, o para niños **< 1 año bradicardia: < p10 para la edad en ausencia de estímulos vágales, β-bloqueadores o cardiopatía congénita u otra causa inexplicable por más de 0,5 horas.**
- Polipnea: frecuencia respiratoria > 2 DS para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general.
- Leucocitos elevados o disminuidos para la edad (no secundario a quimioterapia) o > 10 % de neutrófilos inmaduros.

\* **Infección:** infección sospechada o probada (por cultivo positivo, muestra de tejido o test de reacción en cadena de polimerasa causada por cualquier patógeno o un síndrome clínico asociado a una elevada probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen clínico, estudios de imágenes, o test de laboratorio (glóbulos blancos en un fluido corporal normalmente estéril, radiografía de tórax consistente con neumonía, rash purpúrico o petequeal o púrpura fulminante).

\* **Sepsis:** es un SRIS en presencia o como resultado de una infección sospechada o comprobada.

\* **Sepsis severa:** Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o Síndrome de Disfunción Respiratoria Aguda o, dos o más disfunciones de órganos definidas en la tabla 2.

\* **Shock séptico:** Sepsis y disfunción cardiovascular definida en la tabla 2.

**Tabla 2. Criterios para disfunción de órgano**

Disfunción cardiovascular

**Después de la administración de bolo de fluido isotónico  $\geq 40$  ml/kg en una hora.**

- **Hipotensión  $< p5$  para la edad o PA sistólica  $< 2$  DS para la edad <sup>a</sup>, o**
- **Necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal (dopamina  $> 5$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  o dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis), o**
- **Dos de los siguientes:**
  - **Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base  $> 5,0$  mEq/l**
  - **Aumento del lactato arterial  $> 2$  veces del valor normal**
  - **Oliguria: diuresis  $< 0.5$  ml/kg/h**
  - **Relleno capilar  $> 5$  seg**
  - **Diferencia de temperatura central/periférica  $> 3^\circ\text{C}$**

Disfunción respiratoria <sup>b</sup>

- **$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  en ausencia de enfermedad cardíaca cianótica o enfermedad pulmonar preexistente, o**
- **$\text{PaCO}_2 > 65$  torr o 20 mm Hg mayor del valor basal de  $\text{pCO}_2$ , o**
- **Aumento de requerimientos de  $\text{O}_2^c$  o más de 50 % de  $\text{FiO}_2$  para mantener  $\text{SatO}_2$  92 %, o**
- **Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva <sup>d</sup>**

Disfunción neurológica

- **Score de coma de Glasgow  $< 11$ , o**
- **Cambios agudos del estado de conciencia con disminución de  $\geq 3$  puntos de SCG basal.**

Disfunción hematológica

- Plaquetas  $< 80.000/\text{mm}^3$  o disminución del 50 % del recuento plaquetario previo más alto en últimos tres días (para pacientes hemato/oncológicos crónicos), o

- INR  $> 2$ .

Disfunción renal

- Creatinina sérica  $\geq$  dos veces del límite normal para la edad o aumento al doble del valor basal.

Disfunción hepática

- Bilirrubina total  $\geq 4$  mg/dl (no aplicable a recién nacido), o

- Alanina transaminasa (ALT) dos veces mayor del límite normal para la edad.

<sup>a</sup> Ver tabla 1;

<sup>b</sup> síndrome de diestrés respiratorio agudo puede incluir una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mm Hg, infiltrados bilaterales, inicio agudo, y no evidencia de falla cardíaca izquierda. Injuria pulmonar aguda se define de la misma forma excepto que la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  puede ser  $\leq 300$  mm Hg;

<sup>c</sup> necesidad probada de  $\text{O}_2$  asume requerimientos que son testeados por la disminución del flujo y el subsiguiente aumento del flujo cuando son requeridos;

<sup>d</sup> en el postoperatorio, los pacientes que requieren ventilación mecánica y que desarrollan una inflamación o infección aguda de los pulmones, lo que imposibilita su extubación, no deben ser incluidos.

Dado que la taquicardia y la polipnea son síntomas frecuentes que se presentan en muchas enfermedades pediátricas, se incorpora a la definición de SRIS en niños la necesidad de que alteraciones en la temperatura corporal y/o en el recuento leucocitario estén presentes.

Por lo tanto SRIS en niños no puede diagnosticarse solamente por la presencia de polipnea y taquicardia. Además, se incorpora la bradicardia como una de las variables para el diagnóstico de SRIS en los menores de un año.

Los niños con más de  $38^\circ\text{C}$  de temperatura corporal se consideran clásicamente como febriles. Sin embargo en este consenso se adopta  $38,5^\circ\text{C}$  como la temperatura necesaria para considerar fiebre, ya que determina mayor especificidad y refleja además la práctica de muchas Unidades de Cuidados Intensivos. La temperatura debe ser medida a nivel rectal, vesical, oral o por catéter central. El registro a nivel timpánico o axilar no es suficientemente seguro. La fiebre puede ser documentada en el domicilio por una fuente confiable, si han pasado más de cuatro horas de la llegada al hospital. La fiebre puede ser debida a sobreabrigo en lactantes pequeños. Ante la sospecha, debe desabrigarse al paciente, y luego de 15-30 minutos volverse a medir la temperatura. La hipotermia indica infección severa, sobre todo en lactantes.

Las definiciones de infección y de sepsis no fueron modificadas. Sepsis se define como SRIS asociado a infección. Debe tenerse en cuenta que se considera infección cuando

ésta ha sido comprobada por métodos de laboratorio, y que también se considera infección a determinadas situaciones clínicas: petequias y púrpura en una situación de inestabilidad hemodinámica; fiebre, tos e hipoxemia asociado a leucocitosis e infiltrados pulmonares; distensión abdominal con fiebre y leucocitosis asociado a perforación intestinal.

La definición de sepsis severa incluye sepsis más uno de los siguientes elementos: disfunción orgánica cardiovascular, síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), o 2 o más de las siguientes disfunciones orgánicas: respiratoria, renal, neurológica, hematológica o hepática.

La definición de shock séptico es la más problemática<sup>16</sup>. Como los niños pueden mantener la presión arterial a pesar de estar severamente enfermos, no es requisito la presencia de hipotensión arterial para realizar el diagnóstico de shock séptico como sucede en los adultos. El shock en los niños puede estar francamente presente antes de que aparezca la hipotensión arterial. Carcillo y colaboradores<sup>16</sup> definieron shock séptico en los pacientes pediátricos cuando existe taquicardia (que puede estar ausente en el paciente hipotérmico), asociado a signos de disminución de la perfusión, que incluye: disminución de los pulsos periféricos comparados con los centrales; alteración del estado de alerta; relleno capilar tipo “flash” o mayor de 2 segundos, extremidades frías o “moteadas”; o disminución de la diuresis. La hipotensión es un signo tardío de shock descompensado en los niños y no es necesaria para su definición.

Los criterios para definir disfunción orgánica pediátrica y los scores para cuantificarla fueron revisados en este consenso<sup>5</sup> (tabla 2), ya que los criterios de adultos que fueron aplicados a poblaciones pediátricas tuvieron escasa evidencia de validación. Los criterios utilizados fueron seleccionados en función de especificidad, sensibilidad y disponibilidad de test de laboratorio a partir de diferentes sistemas de scores de disfunción orgánica múltiple pediátricos. El panel de expertos considera que las dos disfunciones orgánicas más importantes son la cardiovascular y la respiratoria.

### **Nuevas recomendaciones en cuanto a sepsis<sup>3</sup>**

Posteriormente se realizó la segunda fase de la Campaña de Sobrevivir a la Sepsis, un esfuerzo internacional para aumentar la conciencia y mejorar los resultados en la sepsis grave; el grupo se reunió de nuevo en 2006 y 2007 para actualizar el documento de directrices de uso de un nuevo sistema basado en la evidencia metodológica para evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Estas recomendaciones están destinadas a proporcionar una guía para el cuidado clínico de un paciente con sepsis grave o shock séptico.

Hubo un fuerte acuerdo en una gran cohorte de expertos internacionales en relación con muchas recomendaciones para la mejor atención actual de los pacientes con sepsis grave. Estas recomendaciones basadas en la evidencia con respecto al tratamiento agudo de la sepsis y el shock séptico son el primer paso para mejorar los resultados de este importante grupo de pacientes en estado crítico. Las principales recomendaciones, listados por categoría, incluyen:

- Reanimación temprana dirigida por metas del paciente séptico durante las primeras 6 horas después del reconocimiento.
- **Cultivos de sangre antes de la terapia con antibióticos.**
- Estudios de imagen realizarse con prontitud para confirmar fuente potencial de infección.
- **Administración de la terapia antibiótica de amplio espectro dentro de la primera hora del diagnóstico de shock séptico y la sepsis grave sin shock séptico.**
- Reevaluación de la terapia antibiótica con la microbiología y los datos clínicos a la cobertura limitada, cuando sea apropiado; un par de días habituales, de 7-10 en la terapia antibiótica guiada por la respuesta clínica.
- Administración de cristaloides o coloides reanimación fluido, exposición a fluidos para restablecer la circulación significa presión de llenado.
- Reducción en la tasa de administración de líquidos con presiones crecientes de presentación y no mejoría de la perfusión tisular.
- Preferencia vasopresor de la norepinefrina o la dopamina para mantener un objetivo inicial de la presión arterial media  $\geq 65$  mm Hg.

- Tratamiento inotrópico con dobutamina, cuando el gasto cardíaco sigue siendo baja a pesar de la reanimación con líquidos y combinado inotrópico / vasopresor terapia.
- Dosis de esteroides sólo en el shock séptico después de la presión arterial se identifica como respuesta deficiente a la terapia de fluidos y vasopresores.
- Proteína C activada recombinante en pacientes con sepsis grave y la evaluación clínica de alto riesgo de muerte (excepto para los pacientes recién operados).

## **SEPSIS EN EL PERIODO NEONATAL**

Por otra parte y a pesar de contar con las definiciones anteriores, no podemos considerar que el día de hoy exista una definición de consenso para sepsis neonatal, dado que los recién nacidos y en especial los prematuros son una población con diferencias significativas y en este consenso excluía de manera explícita a los prematuros, dado que su atención tiene lugar fundamentalmente en unidades de cuidados intensivos neonatales y la conferencia se discutió desde la perspectiva de unidades pediátricas o mixtas<sup>17,18</sup>.

Antes de poder plantear definiciones de consenso para SRIS, sepsis, disfunción orgánica o shock séptico asumibles en las unidades neonatales y aplicables a prematuros, es necesario tener en cuenta algunas limitaciones de los modelos actuales. En primer lugar, aunque hasta ahora se ha intentado emplear prácticamente los mismos criterios clínicos y de laboratorio en adultos, niños y recién nacidos, con apenas algunas adaptaciones según la edad, hay que analizar si esa es la mejor opción, en especial para poder incluir también a los prematuros.

Por desgracia, aunque se conocen diversos signos clínicos, marcadores biológicos y factores de riesgo relacionados con la infección neonatal, apenas se han realizado estudios con técnicas multivariantes que permitan cuantificar la importancia de cada uno de ellos a través de sus cocientes de probabilidades, algo que permitiría seleccionar los más adecuados como predictores de sepsis. Igualmente, en el caso de los marcadores biológicos de SRIS y sepsis, aunque se han realizado trabajos para estudiar su comportamiento en recién nacidos sanos son precisos estudios poblacionales más grandes para poder establecer valores de normalidad, dado que recientemente se ha podido constatar que algunos reactantes como la proteína C reactiva (PCR), la



procalcitonina o algunas interleucinas se elevan durante las primeras horas de vida en neonatos no infectados <sup>19</sup>.

Sin embargo y para fines de este trabajo, se presentarán las definiciones de sepsis durante el periodo neonatal, recopiladas en la bibliografía<sup>20,21</sup>

\*Sepsis neonatal: Síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en hemocultivos o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida.

La sepsis neonatal se clasifica según parámetros clínicos y de laboratorio en:

- Sepsis primaria: Sin foco aparente de infección.
- Sepsis secundaria: Infección por microorganismo que se encuentran en un sitio primario identificado.
- Sepsis neonatal temprana: Ocurre en las primeras 72 horas de vida, refleja transmisión vertical (por ejemplo, la infección por *Streptococcus agalactiae* o del grupo B).
- Sepsis neonatal tardía: Se presenta luego de las primeras 72 horas de vida, refleja transmisión horizontal de la comunidad o intrahospitalaria (por ejemplo, la infección de vías urinarias nosocomiales).
- Bacteriemia/infección: Proceso patológico caracterizado por la invasión de tejidos o fluidos normalmente estériles por microorganismos potencialmente patógenos.
- Sepsis probada: Un cultivo positivo y/o reacción en cadena de la polimerasa (RCP) positiva en presencia de signos clínicos de infección.
- Sepsis probable: Signos y síntomas de infección con al menos dos resultados de laboratorio anormales, en presencia de cultivos negativos.
- Sepsis posible: Signos y/o síntomas de infección, con proteína C reactiva (PCR) o IL 6 / IL 8 elevados en presencia de cultivos negativos.
- Sepsis descartada: Ausencia de síntomas y/o signos de infección con resultados de laboratorio normales.

- Sepsis nosocomial: Infección que ocurre 48 horas posteriores al ingreso a la UCIN, sin antecedentes de infección en la admisión, presenta un cultivo positivo o RCP positivo en presencia de indicadores clínicos de infección.

## ETIOLOGIA DE SEPSIS EN PEDIATRIA

La sepsis en el niño puede ser producida por bacterias, hongos, virus y rickettsias, aunque la etiología más frecuente es la bacteriana. La etiología varía según la edad y su origen comunitario o nosocomial.<sup>22</sup>

Los patógenos que producen sepsis neonatal en los países desarrollados difieren de los que la producen en los países en desarrollo. En los países del tercer mundo es causada principalmente por microorganismos Gram negativos (*Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Salmonella*), seguido de organismos Gram positivos (*Streptococcus agalactiae* del grupo B, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis epidermidis* o *coagulasa negativos*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*).

El origen etiológico de la sepsis neonatal temprana dependerá de factores como la presencia en la madre de membranas ovulares íntegras o rotas; cuando hay membranas ovulares íntegras se sospecha principalmente de infección por: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium spp*, *Gardnerella spp*, *Bacterioides spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*. Cuando hay ruptura de membranas ovulares los organismos relacionados son el *Streptococo beta-hemolítico del grupo B* (EGB) o el *Streptococcus agalactiae* y los Gram negativos entéricos, que son los que con mayor frecuencia se aíslan en el recto y vagina materna al final de la gestación. Cerca de la mitad de infecciones tempranas en los países subdesarrollados son debidas a *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter spp*, los cuales colonizan objetos inanimados como: envases de medicamentos, jabones líquidos y antisépticos dentro de las UCIN.

El *S. aureus* es una causa importante de sepsis en el periodo neonatal (8-22%) debido a su capacidad para invadir la piel y el sistema musculoesquelético. La principal fuente de contaminación son las manos de los trabajadores de la salud en las unidades de cuidados

intensivos. Los *Staphylococcus coagulasa-negativos*, gérmenes comensales de la piel, provocan cerca de 50% de los casos de sepsis neonatal tardía.

Dentro de los factores que provocan esta alta incidencia se encuentra el uso de dispositivos invasivos como catéteres centrales, bajo peso al nacer, prematuridad, estancia hospitalaria prolongada. La exposición a *Streptococcus agalactiae* durante el nacimiento es común, lo que da como resultado la colonización de 1 de cada 10 recién nacidos. Generalmente es adquirido durante el trabajo de parto, es raro observarlo en neonatos nacidos por vía cesárea con membranas intactas.

Los factores de riesgo para su aparición son recién nacidos pretérmino, hijos de madres con antecedentes de sepsis neonatal en embarazos anteriores, infección de vías urinarias en el embarazo actual por *S. agalactiae*, ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas, fiebre intraparto.

La sepsis neonatal de aparición tardía (luego de 72 horas de nacido), puede ser consecuencia tanto de patógenos provenientes de la madre, como de adquisición comunitaria o gérmenes nosocomiales. Los patógenos identificados de manera más común son *Staphylococcus aureus*, *Estafilococo coagulasa negativo*, *Enterococos* y, en un estado más tardío, *Candida spp* o *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, con un perfil de susceptibilidad diferente de los gérmenes aislados en la comunidad. Dentro de los factores que se asocian a su aparición se encuentran el uso de catéteres intravasculares, bajo peso al nacer (<1000 gr), nutrición parenteral con lípidos, cateterismo de vasos umbilicales o transfusiones a través de catéteres centrales.

Las Infecciones Fúngicas Invasivas juegan un rol importante en la sepsis neonatal, debido a que presentan una mortalidad cercana a 60%. La colonización previa por hongos, principalmente *Candida spp*, es el factor número uno para desarrollar infecciones fúngicas y el intestino es el sitio anatómico donde se localiza más frecuentemente. La adquisición puede deberse a transmisión vertical o nosocomial.

Otra causa de sepsis neonatal tardía es la neumonía neonatal de inicio tardío (entre 7 y 28 días de vida). Se debe diferenciar del edema pulmonar secundario a cardiopatía congénita y patologías que cursen con infarto o hemorragia pulmonar. Los agentes

etiológicos incluyen los gérmenes del canal del parto, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. La Organización Mundial de la Salud (OMS) efectuó un estudio multicéntrico que involucró a 1,313 pacientes entre 7 y 29 días de nacidos, a los cuales se les realizó hemocultivos y cultivo de líquido cefalorraquídeo, con resultados positivos en 5%; el porcentaje de aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* fue de 23%, resultado mayor que los bacilos Gram negativos (15.6%) y *Streptococcus* del grupo B (3.1%).

Por otra parte la etiología de la sepsis de origen comunitario en pacientes pediátricos varía según los países. En los últimos años la vacunación sistemática contra el *Haemophilus influenzae*, meningococo y neumococo ha hecho disminuir significativamente la incidencia de infecciones graves por estos microorganismos en niños. La sepsis meningocócica es la sepsis más grave en la edad pediátrica. Su incidencia es de 1-3/100.000 en los países industrializados.

Tabla 3: Etiología de la sepsis comunitaria en niños

Edad	Microorganismo
1 a 3 meses	<i>Haemophilus Influenzae</i> <i>Streptococcus Pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitides</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> <i>Streptococcus grupo A</i>

La etiología de la sepsis nosocomial depende de la localización inicial de la infección, la manipulación instrumental, y la ecología previa del paciente y de la UCI pediátrica. La siguiente tabla menciona a los gérmenes más frecuentes que producen sepsis en niños según el foco primario de infección.

**Tabla 4: Etiología de la sepsis nosocomial en niños según la puerta de entrada**

<b>Foco</b>	<b>Microorganismo</b>
Catéter	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	Enterobacterias
	Enterococos
Líquidos administrados	Enterobacterias ( <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> )
Nutrición parenteral	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Candida</i> spp.
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	Otros
Respiratorio	Bacilos Gram negativos ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Serratia</i> spp., <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ). Cocos Gram positivos [menos frecuentes] ( <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> )
Urinario	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Enterobacter</i> spp.
	<i>Proteus mirabilis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Candida albicans</i>
Peritoneal	Enterobacterias ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp.)
Cutáneo	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> grupo A, <i>Pseudomonas</i> spp., otros bacilos Gram negativos

## **FISIOPATOLOGIA DE LA SEPSIS**

La sepsis es una respuesta sistémica excesiva a un proceso infeccioso en la que intervienen mediadores bioquímicos que activan la cascada inflamatoria y que se expresa con manifestaciones clínicas anormales.

La infección sistémica por bacterias gramnegativas es la situación que más se estudia en modelos experimentales y humanos. El factor de virulencia más constante de estos microorganismos gramnegativos es una endotoxina que forma parte de la membrana celular externa de la bacteria, es un lipopolisacárido que se libera hacia el torrente sanguíneo cuando hay lisis bacteriana. La respuesta inicial del huésped es liberar un reactante hepático de fase aguda denominado proteína fijadora de lipopolisacárido, que tiene un peso aproximado de 65 kDa y concentraciones séricas de 2-20 µg/mL, pero puede incrementarse hasta 100 µg/mL en caso de inflamación sistémica. Esta proteína fijadora de lipopolisacárido forma un complejo con el lipopolisacárido bacteriano que cataliza la unión de éste al receptor CD<sub>14</sub> en el macrófago, lo que resulta en síntesis de citocinas proinflamatorias. Un segundo papel de la proteína fijadora de lipopolisacárido es unir este último con lipoproteínas de alta densidad, lo que desencadena neutralización del lipopolisacárido, de forma que se establece, en teoría, equilibrio durante la endotoxemia. La proteína fijadora de lipopolisacárido también tiene efectos de opsonización que facilita la fagocitosis de bacterias gramnegativas.<sup>23</sup>

### **Citocinas y sepsis**

La inmunidad innata en el humano, una vez activada por un proceso infeccioso, induce la síntesis de interleucinas (IL) conocidas genéricamente como citocinas, por monocitos, macrófagos, células cooperadoras TCD4 y células dendríticas, proceso que es parte fundamental de la respuesta inflamatoria sistémica, que tiene como finalidad limitar el proceso infeccioso e iniciar la reparación tisular, pero que de no ser controlada evoluciona a lesión tisular generalizada y alteración orgánica múltiple, eventos secundarios a: hipoperfusión refractaria, daño endotelial, inflamación no controlada, coagulación intravascular y apoptosis<sup>24</sup>.

Esto se apoya en las siguientes líneas de evidencia:

- La administración IV de citocinas induce respuesta inflamatoria sistémica y choque en animales y humanos.
- La administración de anticuerpos neutralizantes contra receptores de citocinas atenúa la respuesta inflamatoria secundaria a la infusión de endotoxina o citocinas.
- La administración de citocinas antiinflamatorias como la IL-10 atenúa los efectos hemodinámicos y metabólicos de la infusión de endotoxina.
- Los niveles de citocinas en modelos experimentales y clínicos están en relación a la gravedad de la respuesta inflamatoria y el choque séptico.

Basados en el concepto previo, las citocinas se dividen en tres grupos:

- Citocinas inmunorreguladoras: son aquellas involucradas en la activación, crecimiento y diferenciación de linfocitos, monocitos y leucocitos (IL-2, IL-3, IL-4).
- Citocinas proinflamatorias: su función es desencadenar activación de inflamación que se manifiesta por cambios a nivel: hemodinámico, pulmonar, endotelial y metabólico, desde el punto de vista clínico se traduce en: estado de choque (vasodilatación y depresión cardíaca), expresión de moléculas de adhesión, activación de la coagulación, infiltrado inflamatorio intersticial, lesión pulmonar aguda, hipercatabolismo, etc. (IL-1, factor de necrosis tumoral, IL-6, IL-8).
- Citocinas antiinflamatorias: regulan la respuesta inflamatoria una vez controlada la infección y evitan que se evolucione a un estado de imbalance proinflamatorio antiinflamatorio. (IL-4, IL-6, IL-10, IL-13).

La inyección experimental de lipopolisacáridos reproduce muchos de los signos y síntomas clínicos de la sepsis, incluidas la fiebre, la hipotensión y la liberación secuencial de citocinas proinflamatorias, y se inicia con el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1 (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), que se producen en término de minutos a horas después del contacto entre el lipopolisacárido y los receptores específicos localizados en la membrana de monocitos-macrófagos, neutrófilos y células endoteliales del huésped.

### **Factor de necrosis tumoral**

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  fue la primera citocina implicada en la patogénesis de la sepsis. La relación del factor de necrosis tumoral en la sepsis se demuestra con los siguientes datos: a) el factor de necrosis tumoral se detecta en animales a los que se les

inyecta lipopolisacárido, *b*) en experimentos, los animales con deficiencia de factor de necrosis tumoral toleran los efectos de la inyección de lipopolisacárido, *c*) la inyección de factor de necrosis tumoral causa la misma fisiopatología que la inyección de lipopolisacárido, y *d*) la administración de anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral previene los efectos adversos de la infusión de lipopolisacárido.

El factor de necrosis tumoral puede unirse a cualquiera de sus dos receptores de membrana (tipo I o II). La unión a cada receptor causa efectos sistémicos específicos: *Unión a receptor tipo I: liberación de IL-6, Aumento en catabolismo de la trombosmodulina, Activación de fibrinólisis Citotoxicidad, Inducción de óxido nítrico, Activación de neutrófilos, Fiebre. Unión a receptor tipo II: promueve la unión al receptor tipo I.*

### **Interleucina 1**

Tiene tres componentes: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y receptor antagónico de la IL-1. La IL-1 $\beta$  tiene mayor expresión durante la sepsis y sus efectos clínicos son similares a los del factor de necrosis tumoral. La interleucina 1, al igual que el factor de necrosis tumoral, puede unirse a cualquiera de dos receptores de membrana (tipo I y II). La unión al receptor I produce: fiebre, hipotensión, producción de proteínas hepáticas de fase aguda, síntesis de IL-6, aumento en la expresión de factor tisular, migración pulmonar de leucocitos y disminución en la expresión de trombosmodulina, entre otros efectos sistémicos.

El receptor antagónico de la IL-1 es un inhibidor de su actividad. Esta sustancia se fija al receptor de membrana de la IL-1 prácticamente con la misma afinidad que la citocina. El resultado final es el bloqueo de la actividad biológica de la IL-1. Esta capacidad para limitar su expresión es motivo de estudio; sin embargo, este bloqueo no se traduce en disminución de la mortalidad.

### **Interleucina 6**

Es una glucoproteína de 22-29 kDa producida por activación de monocitos, macrófagos, células endoteliales, astrocitos, fibroblastos y linfocitos activados tipo B o T. Su producción induce una respuesta sistémica de fase aguda, crecimiento de células B y maduración de megacariocitos, y mejora la actividad de las células asesinas e induce la diferenciación de células T; sin embargo, se considera que su toxicidad sólo se expresa ante otras citocinas proinflamatorias.



### **Interleucina 8**

Este péptido de sólo 10 kDa se sintetiza por monocitos, macrófagos, neutrófilos y células endoteliales a través de la estimulación de lipopolisacárido, factor de necrosis tumoral, IL-1 e IL-2. Recluta células inflamatorias hacia el tejido lesionado de forma que estimula la quimiotaxis, aumenta la liberación de enzimas lisosomales e inhibe la expresión de moléculas de adhesión. El papel de la IL-8 en la patogénesis de la sepsis aún se analiza; sin embargo, en un estudio sus concentraciones séricas se correlacionaron directamente con mayor mortalidad.

### **Interleucina 10**

Es una citocina inmunorreguladora de 18-35 kDa sintetizada por monocitos, macrófagos, células T y B. Los efectos biológicos incluyen la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias, principalmente IL-1, factor de necrosis tumoral, IL-8, interferón, células T auxiliares, células asesinas, mastocitos y células B, además, incrementa la concentración de receptor antagónico de la IL-1.

### **Supresión inmunológica**

El complejo lipopolisacárido-receptor específico en macrófagos y neutrófilos está programado para secretar citocinas con dos perfiles distintos y antagónicos. Las células cooperadoras T tipo 1 (Th1) secretan citocinas con efecto proinflamatorio (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , así como IL-1, IL2, IL-6, IL-8, IL-12 e interferón  $\alpha$ ), mientras las células cooperadoras T tipo 2 (Th2) secretan citocinas con efecto antiinflamatorio (IL-4 e IL-10).

Los factores que determinan si las células T tendrán respuestas Th1 o Th2 se desconocen, pero pueden influir el tipo de patógeno, el tamaño del inoculo bacteriano y el sitio de infección.

Anergia es la falta de respuesta a un antígeno. Las células cooperadoras T son anérgicas cuando fallan para proliferar o secretar citocinas en respuesta a antígenos específicos.

Durante la sepsis existe linfopenia, pérdida de linfocitos B, linfocitos T, células dendríticas, con la consecuente disminución en la producción de anticuerpos, activación de macrófagos y presentación de antígenos, respectivamente, lo que da como resultado disminución en la respuesta inmunológica. Este profundo estado de inmunosupresión

desarrollado durante infecciones persistentes y prolongadas se correlaciona con el incremento en la gravedad de la enfermedad y mayores índices de mortalidad.

### **Defensinas**

Las defensinas son una familia de pequeños péptidos (3.5-4.5 kDa) secretados por fagocitos como respuesta a los mediadores proinflamatorios. Existen dos subgrupos de defensinas:  $\alpha$  y  $\beta$ , aunque ambas poseen amplio espectro contra bacterias, hongos y algunos virus, la defensina  $\beta$  es la principal responsable de esta respuesta. Se libera estimulada por el lipopolisacárido y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y se expresa sobretodo en los riñones, la piel y el epitelio traqueobronquial.

Algunas defensinas bloquean los receptores adrenocorticotrópicos al inhibir la inmunosupresión por esteroides adrenales durante la infección aguda; otras localizadas en las células intestinales son responsables de proteger este órgano de la invasión microbiana por traslocación.

### **Receptores toll y sepsis<sup>25</sup>**

Los receptores Toll se describieron inicialmente en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* como moduladores de la polarización dorsoventral durante el desarrollo embrionario. Posteriormente se estableció que eran parte fundamental de la inmunidad innata de la mosca para su defensa en contra de infecciones bacterianas y micóticas. Los receptores Toll son una familia de proteínas transmembrana con un dominio extracelular caracterizado por repeticiones de leucina (LRR: Leucine-Rich Repeat) y un dominio intracelular homólogo al receptor de interleucina 1 de los mamíferos, cuya función es el reconocimiento de los PAMPs. En *Drosophila* los receptores Toll inducen la activación de genes que inducen la síntesis de péptidos antibacterianos como la atocina y antifúngicos como la drosomicina. Se han descrito en la mosca de la fruta, nueve proteínas semejantes a Toll, pero sólo dos de éstas intervienen en la respuesta inmune: Toll y 18-Wheeler.

Receptores Toll en humanos: en los mamíferos, incluyendo al hombre, existe un sistema de receptores de reconocimiento de PAMPs que por su semejanza en estructura y función con el sistema Toll de *Drosophila* se denominan receptores semejantes a Toll (TLRs: Toll like Receptors).

Se han descrito 10 TLRs en humanos, los cuales son proteínas transmembrana con un dominio extracelular rico en repeticiones de leucina (N-terminal), un dominio transmembrana y uno intracelular denominado TIR (C-terminal), el cual es similar al dominio intracelular del receptor de interleucina 1.

TLRs se expresan tanto en tejido linfoide como no linfoide. TLR1 se expresa en monocitos, neutrófilos, células B y células asesinas naturales. TLR2 en monocitos, neutrófilos y células dendríticas. TLR3 en células dendríticas. TLR4 en monocitos, neutrófilos, células dendríticas y endoteliales. TLR5 en monocitos y células dendríticas. El resto de TLRs se expresan fundamentalmente en monocitos y células dendríticas.

La interacción del receptor Toll con CD14 y sus PAMPs respectivas activa su dominio intracelular TIR, el cual forma un complejo con la proteína adaptadora MyD88 (Myeloid differentiation factor 88), el cual activa a Tollip (Toll interacting protein) y fosforila a IRAK (IL-1 receptor associated kinase). La fosforilación de IRAK recluta a TRAF-6 (TNF receptor-associated factor) y a TAK-1 (Transforming growth factor B activated kinase) y a dos proteínas que la unen que son: TAB1-2 (TAK-1 binding proteins). El complejo activado TRAF-6/TAK-1/ TAB1-2 fosforila al inhibidor del factor nuclear kappa B (I-Kb), lo cual libera al FNKb de su inhibidor para que éste transloque al núcleo, se una a la región promotora de los genes de respuesta inflamatoria preferentemente c-Fos y c-Jun, lo cual inicia la síntesis de citocinas y otros mediadores proinflamatorios como la sintetasa inducible de óxido nítrico y las moléculas de adhesión endotelial.

IRAK fosforilado además de integrar el sistema de inmunidad innata, activa la apoptosis a través de FADD (Fas-Associated Death Domain Protein) y caspasa 8, lo cual explica la estrecha relación que existe entre respuesta inflamatoria sistémica, control de la infección y muerte celular programada, la cual tiene dos efectos: a) regular la actividad de células inflamatorias con la finalidad de evitar la progresión del daño tisular, b) en condiciones anormales induce muerte celular generalizada que evoluciona a disfunción orgánica múltiple y a mayor imbalance inmune.

Con base a lo anterior se puede considerar a la sepsis y al choque séptico como el resultado de una grave disregulación de la inmunidad innata, secundaria a falla en la

inhibición de la actividad del FNkB y/o estimulación persistente de los receptores Toll, lo que lleva a síntesis continua y exagerada de citocinas proinflamatorias con desequilibrio proinflamatorio/antiinflamatorio, que evoluciona a alteración orgánica múltiple, apoptosis y muerte.

### **La función del endotelio y la coagulación**

A pesar de tener sus propios receptores, el IL-1, el factor de necrosis tumoral y el interferón  $\gamma$  tienen efectos sinérgicos y comparten algunas de sus manifestaciones clínicas. La unión del lipopolisacárido con sus receptores endoteliales genera un número de segundos mensajeros, como las proteínas G, la adenilciclasa y la fosfolipasa A2 y C. Además, induce transcripción de algunos genes, incluidos los que generan moléculas de adhesión intracelular 1, moléculas de adhesión leucocito-endotelio, factor tisular, activador del plasminógeno tipo urocinasa e inhibidor del activador del plasminógeno 1; que por diferentes vías inician el proceso de adhesión y migración de granulocitos, con lo que favorecen lesión del endotelio vascular por leucostasis y liberación a partir de estos granulocitos atrapados, enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno que aumentan el daño endotelial y tisular y generan aumento en la permeabilidad vascular.

Durante la sepsis las células endoteliales pierden trombomodulina y heparansulfato (que actúa como cofactor para la antitrombina III), se incrementa la síntesis de factor tisular que impide la activación de proteína C, que al igual que su cofactor, la proteína S, inactiva los cofactores para la respuesta procoagulante, principalmente factor Va y VIIIa, lo que modifica el equilibrio procoagulante-anticoagulante con franco predominio procoagulante, que provoca trombosis microvascular en diversos órganos, hipoperfusión celular y disfunción orgánica múltiple.

### **El equilibrio de oxígeno durante la sepsis**

Durante la sepsis el consumo celular de oxígeno inicialmente se incrementa. Este aumento se compensa por un mayor aporte y luego por un aumento en la fracción de extracción de oxígeno desde el capilar hasta la célula. Sin embargo, a medida que el proceso infeccioso se perpetúa y progresa, el consumo celular de oxígeno depende directamente del mayor aporte y la caída de éste se asocia con alteraciones en la fracción de extracción de oxígeno, que limita el aporte necesario para cubrir las demandas celulares, esto se conoce como dependencia patológica al transporte de oxígeno, que se

traduce en hipoxia celular, metabolismo anaerobio, incremento en la concentración de lactato sérico y alteraciones en la concentración de la saturación venosa central de oxígeno. Uno de los propósitos del tratamiento es evitar esta disfunción celular, que en última instancia es causa de muerte.

### **Predisposición genética a sepsis**<sup>26</sup>

Es evidente que el neonato y el niño (huésped) la respuesta a un invasor patógeno es un proceso biológico extraordinariamente complejo, este proceso se verá influido por mecanismos genéticos y epigenéticos que en última instancia, afectan a la expresión de patrones de genes observados entre los huéspedes afectados.<sup>27</sup>

Estudios recientes demostraron que pacientes homocigotos para factor de necrosis tumoral B2 tienen elevadas concentraciones séricas del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y mayor mortalidad por sepsis. La posibilidad de un polimorfismo genético capaz de proteger contra el choque séptico, o bien incrementar la susceptibilidad a infecciones bacterianas, actualmente está en investigación.

MyD88 es una proteína citoplasmática implicada en la patogenia de la sepsis. Ensayos *in vivo* con modelos animales demuestran que la deficiencia de esta proteína confiere una alta susceptibilidad a las infecciones bacterianas.

### **MANIFESTACIONES CLINICAS**

Las manifestaciones clínicas iniciales de la sepsis en el niño son más sutiles y menos específicas cuanto menor sea el paciente, e inicialmente puede ser muy difícil diferenciar entre un niño con una infección vírica banal y el inicio de una sepsis bacteriana grave. El niño, sobre todo el lactante, tiene una superficie proporcionalmente mayor que el adulto y unos mecanismos de control de la temperatura menos desarrollados. La respuesta térmica del niño ante la infección es exagerada, presentando frecuentemente fiebre muy elevada o hipotermia. Además, el niño responde rápidamente con taquicardia, taquipnea y vasoconstricción importante ante distintos estímulos, pudiendo simular un cuadro clínico de sepsis. Por ello, muchas situaciones y patologías no infecciosas (irritabilidad, dolor, insuficiencia cardíaca, intoxicaciones, alteraciones metabólicas, etc.) se manifiestan inicialmente con un cuadro clínico similar a la sepsis.

**Manifestaciones iniciales:** los signos clínicos iniciales generales de sepsis en el niño más frecuentes son el decaimiento, mal estado general, coloración pálida de tegumentos, fiebre o hipotermia, taquipnea, taquicardia, alteración del estado de conciencia (irritabilidad o letargia). A veces pueden asociarse vómitos o distensión abdominal.

**Signos de localización:** pueden acompañarse de signos específicos del foco inicial o de infección focal metastásica.

**Signos específicos:** En algunas ocasiones existen signos típicos que orientan al microorganismo causal, como el exantema petequial en el meningococo. Aunque el exantema petequial ya establecido del meningococo es muy característico, el *Haemophilus influenzae* y algunas infecciones víricas pueden presentar un exantema que inicialmente recuerda al meningococo. En la sepsis por anaerobios pueden aparecer complicaciones metastásicas, tromboflebitis e ictericia con más frecuencia que en otras sepsis. La sepsis por *Candida* puede manifestarse de forma muy variada generalmente indistinguible de una sepsis bacteriana, aunque el cuadro más frecuente es una fiebre persistente y deterioro clínico en un paciente que recibe antibioterapia de amplio espectro.

**Shock séptico:** el shock séptico en el niño se manifiesta inicialmente por taquicardia, pulsos débiles, oliguria, palidez y frialdad de la piel o retraso del relleno capilar. Posteriormente aparece hipotensión con hipoperfusión de órganos vitales como el sistema nervioso central (agitación, somnolencia o coma), riñón (oligo-anuria) o pulmón (insuficiencia respiratoria). La mayor diferencia entre el adulto y el niño es la gran rapidez de progresión de la sepsis, instauración del shock y desarrollo de fallo multiorgánico que ocurren en el niño. La rapidez de evolución es en general mayor cuanto menor es el niño.

## **METODOS DIAGNOSTICOS EN SEPSIS**

El diagnóstico precoz de la sepsis es fundamental, ya que cada hora en que el niño permanece en shock séptico aumenta al doble la mortalidad, y la rapidez del tratamiento es lo único que ha logrado disminuir de forma significativa su morbilidad y la mortalidad. Sin embargo, no existe ninguna prueba diagnóstica complementaria específica, por lo que la sospecha fundamental debe estar fundamentada en la clínica. El diagnóstico es fácil en la fase de shock séptico descompensado pero muy complicado en las fases iniciales.

Teniendo en cuenta que los lactantes tienen mayor riesgo de desarrollar una sepsis fulminante es en ellos en quienes es más importante realizar un diagnóstico precoz, mediante una monitorización y vigilancia más continuadas.

Las pruebas complementarias más utilizadas en el diagnóstico de la sepsis en el niño son:

- **Biometría hemática:** Es un signo muy poco sensible y específico ya que muchos procesos infecciosos en la infancia causan leucocitosis y las sepsis más fulminantes presentan leucopenia, que es signo de mal pronóstico. La presencia de granulaciones tóxicas en los leucocitos orienta a infección bacteriana.
- **Plaquetas:** La trombocitopenia es un signo poco sensible y específico, pero sirve como indicador de gravedad de la sepsis.
- **Estudios de coagulación:** Se altera de forma precoz, fundamentalmente en la sepsis meningocócica, desarrollándose una coagulación intravascular diseminada, que es un marcador de mal pronóstico. Los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina activado se alargan, el fibrinógeno puede estar inicialmente normal o aumentado, pero en los casos terminales disminuye, y se produce un aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y del dímero D.
- **Gasometría:** En los niños con shock séptico se produce una acidosis, inicialmente metabólica, con aumento del lactato secundaria a mala perfusión tisular y posteriormente mixta ya que se añade hipoventilación. La acidosis y el exceso de bases son indicadores de mal pronóstico en la sepsis en el niño, fundamentalmente en la sepsis meningocócica.
- **Lactato y cociente lactato/piruvato:** El lactato sérico es un marcador sensible pero poco específico de hipoperfusión tisular. Los niveles de lactato aumentan en los niños con shock de cualquier etiología, en la hipoxia, hiperglucemia y administración de adrenalina. A pesar de ello, es un buen marcador pronóstico en los niños con shock séptico, y su evolución ayuda a valorar la respuesta al tratamiento.
- **Otros:** Según el origen de la infección se deben realizar punción lumbar, radiografía de tórax, ecografía abdominal, etc.
- **Hemocultivos:** Las bacterias causantes de la infección, se identifican mediante el hemocultivo que es el estándar de oro, que permite además determinar la susceptibilidad bacteriana a los antibióticos; hay que tener en cuenta que el volumen de sangre necesario para realizar los hemocultivos y la técnica con que

se obtienen las muestras. Es primordial policultivar al paciente antes del inicio de antimicrobiano. En los niños con sospecha de sepsis nosocomial y catéteres venosos centrales deben realizarse hemocultivos cuantitativos pareados periféricos y de vías centrales, cultivos de la piel del punto de infección y de las conexiones, y del catéter si éste se retira para orientar el origen de la infección.

- **Otros cultivos:** Gram del LCR y cultivo del LCR, aspirado bronquial, urocultivo, etc. En la sepsis meningocócica, la bacteria también se puede visualizar en el Gram y cultivar en una biopsia obtenida por raspado de las lesiones cutáneas, que no se altera por la utilización previa de antibióticos.
- **Proteína C reactiva:** No es específica de la sepsis ya que puede aumentar en otros procesos inflamatorios y en infecciones leves. Aumenta a las 24 horas, más tarde que otros marcadores como las citoquinas o la procalcitonina, y permanece elevada varios días incluso cuando la infección ha desaparecido. Además sus niveles no se relacionan con la gravedad de la infección.
- **Procalcitonina:** Su concentración se incrementa en la sepsis y los niveles se correlacionan con la gravedad de la respuesta inflamatoria. Puede ser útil en la diferenciación entre infección bacteriana y viral. La procalcitonina es más específica, precoz y sensible que la proteína C reactiva. Se eleva más en los niños con shock séptico que en los que solo presentan sepsis, y permanece elevada en los pacientes con sepsis y fallo multiorgánico mientras que desciende en los que presentan sepsis y mejoran con tratamiento antibiótico.
- **Reacción de Cadena de polimerasa:** La reacción en cadena de la polimerasa y otras herramientas de biología molecular están siendo aplicadas en la clínica para la detección de enfermedades infecciosas. Hoy en día, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se utiliza en la rutina asistencial del diagnóstico microbiológico, existen 2 variedades de esta, la convencional y a tiempo real. Por diversas razones, la PCR convencional se ha implementado poco en el diagnóstico de otras muchas enfermedades infecciosas a pesar de aportar indudables ventajas. La PCR a tiempo real combinada con los nuevos sistemas automáticos para la purificación de ácidos nucleicos, ofrece una plataforma ideal para el desarrollo de una gran variedad de pruebas moleculares para la identificación y cuantificación de los agentes infecciosos de interés clínico. Debido a sus indudables ventajas, como la facilidad de empleo, la mayor rapidez o el



menor riesgo de contaminación, la PCR a tiempo real, irá reemplazando la PCR convencional y se extenderá a un amplio abanico de aplicaciones microbiológicas.

- **Otros marcadores:** la eritropoyetina (probablemente debida a la hipoxia tisular) y la interleukina 6 se elevan en los niños con sepsis y shock séptico. También se encuentran niveles elevados de metahemoglobina y de nitritos y nitratos en sangre por sobreproducción de óxido nítrico, y de trombomodulina, como expresión de la disfunción microcirculatoria y lesión endotelial. Los niveles de hormona de crecimiento están elevados y los del factor de crecimiento 1 similar a insulina disminuidos, siendo mayor la alteración de los niveles en los niños que fallecen que en los supervivientes.

### **ABORAJE ANTIMICROBIANO DEL PACIENTE PEDIATRICO CON SEPSIS**

El episodio séptico causado por bacterias puede progresar desde una enfermedad ligera a un episodio severo, con shock y disfunción de múltiples órganos y sistemas. El reconocimiento precoz de la infección bacteriana y el inicio del tratamiento antibiótico adecuado disminuyen la morbilidad y mortalidad.<sup>28</sup>

En la era actual de resistencia creciente a antimicrobianos, tanto la infección comunitaria como la adquirida en nosocomios parecen influir desfavorablemente en la probabilidad de mortalidad así como en la duración de la hospitalización.

De la misma manera la terapia inadecuada tanto empírica como la guiada aumentan los costos de atención médica, los días de hospitalización, los ingresos en cuidados intensivos y los reingresos por recaídas.

La importancia de proporcionar una terapia antimicrobiana inicial que resulte eficaz contra los microorganismos responsables de la infección en pacientes hospitalizados, se ha resaltado por varias investigaciones clínicas recientes. Estos estudios han demostrado que la ausencia de terapia antimicrobiana adecuada en los pacientes con neumonía, peritonitis, bacteriemia, o meningitis es asociada con desenlace adverso, que incluye aumento de la mortalidad hospitalaria.

La incidencia global y la importancia clínica del tratamiento antimicrobiano inadecuado de infecciones documentadas microbiológicamente, como un factor de riesgo para la mortalidad hospitalaria y también para otras formas de desenlace clínico adverso, no han sido evaluadas sistemáticamente en la escena de las infecciones nosocomiales.

En nuestro país no hay estudios realizados con la finalidad de evaluar la eficacia del tratamiento antimicrobiano empírico en niños ni en adultos, en el mundo la experiencia se basa en estudios realizados en adultos fundamentalmente fuera del marco de las UCI o dentro del contexto de las UCI pero limitados fundamentalmente a la neumonía asociada a la ventilación mecánica y a la bacteriemia nosocomial.

Diferentes factores se han relacionado con la mayor mortalidad de los pacientes con sepsis. Entre ellos figuran: shock séptico, bacteriemia polimicrobiana y candidemia, adquisición nosocomial y recurrencia de la sepsis, presencia de neutropenia y tratamiento antibiótico inadecuado en el momento del diagnóstico. El tipo de bacteria involucrada en la infección es un factor importante para considerar, ya que, por ejemplo, la sepsis causada por *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterococcus* se asocia con alta mortalidad.

Como expresamos con anterioridad a pesar de los avances en la medicina intensiva y específicamente en el manejo de esta enfermedad, el tratamiento antibiótico continúa siendo, la piedra angular del tratamiento del paciente séptico.<sup>22</sup>

En los pacientes críticos algunos procesos no infecciosos pueden remedar la sepsis; entre ellos destacan los traumatismos graves o las quemaduras. La rápida identificación de los pacientes sépticos y la aproximación diagnóstica del foco responsable son puntos cruciales para iniciar precoz y adecuadamente la terapéutica. Recientemente se han publicado datos de como mejora la supervivencia de los pacientes críticos a los que se les proporciona una resucitación precoz, basada en criterios hemodinámicas.

Existen estudios que también han demostrado que el retraso en la administración de antibióticos se acompaña de peor evolución por lo que la prescripción del tratamiento no puede esperar a su confirmación microbiológica y debe basarse en el diagnóstico clínico.

Es importante remarcar que el objetivo es iniciar el tratamiento no en las primeras 24 horas, sino con la mayor rapidez posible tras la sospecha clínica, procurando evitar que

procedimientos diagnósticos u otras causas, retrasen notablemente el inicio de los antimicrobianos.

El aislamiento de agentes patógenos permite la identificación del agente etiológico de la infección y, en algunas situaciones clínicas (bacteriemia, neumonía), es un criterio que permite confirmar la infección (diagnóstico de certeza). Previamente, el resultado de las pruebas urgentes como tinciones o detecciones de antígenos contribuye al diagnóstico inicial y a la elección del tratamiento empírico.

En la orientación a seguir para iniciar el tratamiento antibiótico de la sepsis hay cuatro aspectos que son cruciales:

- Probables gérmenes involucrados en el proceso.
- Susceptibilidad de los patógenos de la comunidad o institución.
- Características del enfermo en cuestión.
- Características de los antimicrobianos.

Probables gérmenes involucrados en el proceso: es de importancia capital orientarse clínicamente de acuerdo con el interrogatorio y el examen físico del niño hacia cuales serían los patógenos que pueden causar la infección. Para ello debemos analizar la edad, el foco causal, el estado inmunitario, el origen comunitario o nosocomial.

Edad: no es igual la etiología de la enfermedad en un neonato que en un niño de 12 años.

Estado Inmunitario: muchas veces se conoce el antecedente de la inmunosupresión, otras, su diagnóstico se establece en el momento o posteriormente al diagnóstico de la sepsis.

Origen: si el niño proviene de la comunidad o si la infección fue adquirida en el ambiente hospitalario. Esto se debe a que los pacientes hospitalizados se colonizan rápidamente con flora intrahospitalaria, que posteriormente puede causar la infección en el paciente colonizado.

Foco causal: es muy importante buscarlo, ya que su presencia nos orientará al microorganismo causal y nos permitirá realizar un tratamiento antibiótico más racional, por ejemplo, la búsqueda de foco urinario y respiratorio es clave, ya que con mayor frecuencia son sitios donde existe mayor probabilidad de origen de la bacteriemia.

En la actualidad, mundialmente, estamos asistiendo a un aumento de las infecciones causadas por microorganismos grampositivos y hongos y a una estabilización o disminución de las infecciones causadas por bacilos gramnegativos a excepción de algunos países subdesarrollados donde los gramnegativos siguen siendo una causa común de sepsis nosocomial. Asimismo, en las últimas décadas se han producido grandes avances microbiológicos en las técnicas de procesamiento de los hemocultivos. Uno de los más significativos fue el advenimiento de las técnicas automatizadas. Esto permitió el análisis simultáneo de gran cantidad de muestras y la obtención de los resultados en un tiempo mucho más breve que los métodos convencionales.

Cuando un hemocultivo se torna positivo se deberán valorar diferentes aspectos:

- Veracidad del resultado: para establecer si la bacteriemia que presenta el paciente es verdadera o falsa. El tipo de microorganismo hallado, correlacionado con el cuadro clínico orienta en este punto. La situación más frecuente en la práctica diaria es encontrar *Staphylococcus coagulasa negativo* en los hemocultivos. Este patógeno coloniza la piel y con frecuencia contamina las muestras en el momento de la extracción de los hemocultivos; por lo tanto, se deberá analizar en cada paciente en particular su veracidad, jerarquizándolo en caso de tratarse de un niño recién nacido de peso extremo (menos de 1 500 gramos), en pacientes con catéteres endovasculares (siempre que el hallazgo sea de hemocultivos cuantitativos o semicuantitativos) o en niños inmunocomprometidos.
- Duración de la bacteriemia: la bacteriemia persistente, aquella que persiste en el tiempo, orienta a una infección con compromiso endovascular. El ejemplo más frecuente es la bacteriemia causada por *Staphylococcus aureus*. Este microorganismo produce bacteriemias persistentes (entre 5 y 7 días de duración), particularmente en casos de endocarditis.
- Patrón de la bacteriemia: evaluando fundamentalmente si se trata del primer episodio o es una recurrencia.
- Sitio de adquisición: previamente se señaló que es clave este punto para predecir los patógenos y su sensibilidad cuando la infección es nosocomial.
- Fuente: Si no se puede reconocer la fuente de la bacteriemia se la denomina primaria; en caso contrario será secundaria.

- Número de microorganismos hallados: si es causada por un solo patógeno se la denominará monomicrobiana y si está involucrado más de un patógeno se la denominará polimicrobiana.
- Susceptibilidad de los patógenos de la comunidad o institución. Es de capital importancia conocer el patrón de susceptibilidad antibiótica de los patógenos de la comunidad y de la institución, ello facilitará cual antibiótico elegir.
- Características del enfermo en cuestión. El estado inmunitario, el grado de severidad de la sepsis y el tipo de infección que motivó el cuadro, además de orientarnos en la búsqueda de los agentes causales nos permiten una mejor toma de decisión en la elección del antibiótico.
- Características de los antimicrobianos. El conocer las principales características farmacocinéticas y farmacodinámicas así como la propiedad de liberación de endotoxina inducida por los antibióticos son aspectos de vital importancia para la elección del mismo.

Para obtener la mayor adecuación del tratamiento empírico es recomendable utilizar protocolos de antibióticos propios. Los protocolos deben tener en cuenta la ecología de cada unidad. Cuando se aconseja la elección de pautas antibióticas de amplia cobertura en el tratamiento empírico de la sepsis, no significa que deban cubrirse todos los microorganismos posibles, sino los probables en cada caso. No debe administrarse cobertura por ejemplo para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus* resistente a glicopéptidos o *Acinetobacter baumannii* si no forman parte de la flora habitual de nuestro medio y el paciente no tiene factores de riesgo para ellos. Las pautas deben ser revisadas periódicamente para ajustar las variaciones que se producen a lo largo del tiempo tanto en la comunidad como en el hospital.

En pacientes con antibióticos previos se escogerán pautas que amplíen el espectro y que actúen sobre patógenos seleccionados o que han desarrollado resistencia, siendo recomendable el cambio de familia antibiótica.

La utilización de monoterapia o terapia combinada es un punto en discusión. La terapia combinada en teoría, además de ampliar el espectro en especial con patógenos posiblemente resistentes, reduciría el desarrollo de resistencias y mejoraría la evolución de la infección en las asociaciones con sinergismo; las desventajas serían el riesgo de más efectos adversos, interacciones y un incremento del costo. La tendencia más

aceptada es utilizar combinación en pacientes inmunodeficientes, cuando el inóculo bacteriano es importante, en el tratamiento de bacterias con sensibilidad disminuida y en infecciones con localizaciones de difícil acceso para los antibióticos, como endocarditis u osteomielitis.

El tratamiento de las infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos es como corresponde, mayoritariamente empírico, lo que con frecuencia genera la mayor utilización de una única clase de antibióticos. Muchos autores han sugerido que la rotación antibiótica puede contribuir a disminuir o retardar el desarrollo de resistencias. Hay varios estudios que apoyan esta estrategia que consiste en utilizar en el tratamiento empírico dos o más clases de antibióticos que se alternan durante periodos que suelen abarcar varios meses. No obstante, los modelos matemáticos cuestionan la utilidad de la terapia rotacional.

Los antibióticos elegidos deben iniciarse a las dosis máximas recomendadas para cada infección (que se asocian con concentraciones plasmáticas óptimas), y continuarse con dosis adaptadas a la función renal y función hepática del paciente. En todos los casos se debe emplear la vía endovenosa, para asegurar, lo antes posible, una elevada concentración plasmática y tisular.

El tratamiento del niño con sepsis debe realizarse rápidamente, lo antes posible, por vía intravenosa y a dosis altas, utilizando inicialmente antibióticos de amplio espectro. Se indicarán medidas de sostén, de orden general y el tratamiento específico con antibióticos. Las medidas de orden general que deben implementarse en cualquier paciente séptico son:

- Drenaje precoz de los focos sépticos (por ejemplo, abscesos, catéteres).
- Reanimación agresiva y rápida del shock.
- Escisión de tejidos necróticos.
- Optimización de la oxigenación tisular.
- Nutrición precoz.
- Medidas para evitar la hipotermia.
- Medidas para tratar la hipertermia.
- Tratamiento del dolor.
- Implementación de un monitoreo adecuado.

El tratamiento con antibióticos de los pacientes con bacteriemia debe seguir algunos lineamientos particulares:

- El tratamiento empírico debe estar dirigido a la mayor cantidad de patógenos involucrados.
- A las 24 - 48 horas deberá revalorarse el tratamiento con los resultados de los hemocultivos.
- Cuando el paciente tiene meningitis, el antibiótico administrado deberá atravesar la barrera hematoencefálica.
- Se deberá indicar un antibiótico de bajo costo, de baja toxicidad y para el cual el paciente no haya demostrado alergia previa.
- Es fundamental dialogar con el microbiólogo para analizar la sensibilidad a los antibióticos del patógeno aislado.
- Las bacterias multiresistentes pueden requerir tratamientos combinados, al igual que los niños con neutropenia.

Tan importante como el inicio precoz de tratamiento antibiótico en la sepsis es confirmar que éste es necesario y adecuado. Si los pacientes no tienen realmente una infección, la administración de antibióticos no es beneficiosa, puede además, empeorar su evolución, como apunta el estudio de Singh y col, en pacientes críticos con infiltrados pulmonares, en los que se comparan tres días de tratamiento con quinolonas y un tratamiento estándar de duración entre 10 y 21 días. En estos pacientes de baja gravedad, en los que tanto la clínica como los resultados de los cultivos practicados llevan a reconsiderar la posibilidad de la infección, se debe suspender el tratamiento.

Si los pacientes presentan nuevos signos de infección o empeoran, debe repetirse la toma de muestra para cultivo y aumentar el escalón terapéutico. En caso de que la etiología y el antibiograma indiquen que el tratamiento es adecuado pero la evolución es desfavorable (siempre que se haya drenado el foco de sepsis, si estaba indicado), se impone la revisión de la pauta antibiótica, comprobando que la dosificación y los intervalos son correctos, que no existen interacciones medicamentosas que disminuyan la eficacia, así como que se trata de antibióticos que alcanzan sin problemas el lugar de la infección.

La duración del tratamiento es frecuentemente empírica, debida a la falta de datos fiables de curación en los pacientes críticos. Está condicionada por el tipo de infección y la evolución del paciente y menos por los controles microbiológicos. En principio, la duración

debe ser la suficiente para que desaparezcan los signos y síntomas clínicos más importantes de la infección y retirarse a las 48 - 72 horas de su control.

Para las bacteriemias primarias de la comunidad, sin foco clínico de infección, es en general de 10 días. En caso de que el paciente fuera valorado como séptico inicialmente y luego no se obtenga aislamiento microbiológico y el niño evolucione favorablemente, se sugiere completar un curso de tratamiento antibiótico no menor de 7 días. Por lo general la mayoría de los expertos recomiendan en otras situaciones mantener el tratamiento antibiótico hasta 2 - 3 días después de la desaparición de la fiebre, valorando además el estado clínico y humoral del paciente.

La importancia de elegir el antibiótico adecuado y administrarlo con la máxima precocidad es uno de los pilares fundamentales del tratamiento de la sepsis porque permite disminuir la mortalidad. El tratamiento antibiótico inadecuado tiene un impacto desfavorable en la mortalidad bruta y atribuible de los pacientes con sepsis, neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica y bacteriemia nosocomial.



➤ **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Definir la etiología y la susceptibilidad antimicrobiana de la sepsis intrahospitalaria en la edad pediátrica de diciembre de 2011 a junio de 2012 en la unidad de Pediatría 505, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

## ➤ JUSTIFICACION

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la sepsis es uno de los principales motivos de hospitalización, especialmente en la unidad de terapia intensiva, y representa un problema de salud pública. Esta es una de las patologías más importantes en todas las edades; tanto en niños como en adultos, puesto que la mortalidad aumenta progresivamente desde el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica al choque séptico.

A pesar de disponer de nuevos métodos de diagnóstico, antibióticos de última generación y tratamientos más novedosos, la morbilidad y mortalidad de la sepsis aún son altas.

Investigaciones recientes han resaltado la importancia de proporcionar una terapia antimicrobiana inicial que resulte eficaz contra los microorganismos responsables de la sepsis en pacientes hospitalizados, estos estudios han demostrado que la ausencia de terapia antimicrobiana adecuada en los pacientes con sepsis está asociada con desenlace adverso, que incluye aumento de la mortalidad hospitalaria.

En nuestro país no hay estudios realizados con la finalidad de evaluar la eficacia del tratamiento antimicrobiano empírico en niños ni en adultos, en el mundo la experiencia se basa en estudios realizados en adultos, limitados fundamentalmente a la neumonía asociada a ventilación mecánica y a la bacteriemia nosocomial.

A pesar de los avances en la medicina intensiva y específicamente en el manejo de la sepsis, el tratamiento antibiótico oportuno continúa siendo la piedra angular del tratamiento del paciente séptico; pues el tipo de bacteria involucrada en la infección es un factor importante para considerar, ya algunas se asocian con mayor mortalidad.

Los estudios realizados hasta la fecha se han efectuado en pacientes adultos. Esto nos ha llevado a preguntarnos si tendrá el mismo significado en niños con sepsis, el hecho de recibir tratamiento antibiótico inadecuado y la respuesta a dicha interrogante es la motivación principal para la presente investigación.

La incidencia global y la importancia clínica del tratamiento antimicrobiano inadecuado de infecciones documentadas microbiológicamente, como un factor de riesgo para la

mortalidad hospitalaria y también para otras formas de desenlace clínico adverso, no han sido evaluadas sistemáticamente en nuestra unidad.

En nuestro hospital al igual que en el mundo la frecuencia de presentación de la sepsis aumenta y como hemos dicho con anterioridad la terapéutica antibiótica es uno de los pilares fundamentales de su manejo; sin embargo no existen suficientes datos epidemiológicos que permitan evaluar la eficacia del tratamiento antimicrobiano empírico en los pacientes pediátricos del hospital general de México, “Dr. Eduardo Liceaga”, por lo que se motiva el presente estudio.

## ➤ **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la etiología y susceptibilidad antimicrobiana de la sepsis intrahospitalaria en pacientes de la unidad 505 de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”; en un periodo de tiempo determinado entre los meses de diciembre de 2011 a junio del 2012.

### **OBJETIVOS PRIMARIOS**

Definir cuáles son los agentes etiológicos que originan más frecuentemente la sepsis intrahospitalaria en la población pediátrica de la unidad 505 del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Precisar la susceptibilidad antimicrobiana de los agentes etiológicos que originan la sepsis intrahospitalaria en la población pediátrica de la unidad 505 del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Evaluar mediante el análisis de la susceptibilidad antimicrobiana, cuales son los antimicrobianos con mejor espectro para los microorganismos más frecuentemente aislados en nuestra población.

## ➤ **MATERIALES Y METODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo, entre el periodo comprendido entre los meses de diciembre de 2011 a Junio del 2012 en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

El universo de trabajo de dicho estudio, está constituido por todos aquellos hemocultivos positivos, procedentes de pacientes pediátricos de la unidad 505 del HGM “Dr. Eduardo Liceaga”, durante el periodo en estudio.

### **POBLACIÓN ESTUDIADA**

Pacientes pediátricos a los que se les haya tomado hemocultivo, y que este resultará positivo, durante el periodo de tiempo estudiado.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Está constituido por todos los hemocultivos positivos (N=331), durante el periodo de tiempo determinado.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Todos los hemocultivos positivos, procedentes de pacientes de la unidad 505 del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Todos los hemocultivos que hayan resultado sin desarrollo bacteriano (negativos).

Otros tipos de cultivo (urocultivo, de LCR, bronquiales, de secreción, etc.), obtenidos de pacientes pediátricos de la unidad 505 de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

## **CRITERIOS DE ELIMINACION**

Hemocultivos procedentes de otras unidades del Hospital General de México “Eduardo Liceaga”.

Cultivos de los que se desconozca la procedencia de la muestra.

## **RECURSOS**

Los recursos humanos necesarios para la elaboración de este trabajo, son representados por:

- Infectóloga pediatra,
- Médicos residentes de pediatría
- Microbiólogos y
- Laboratoristas.

Los recursos materiales necesarios contemplan:

- Aparato de hemocultivos tipo Bactec Ped Plus F
- Frascos de medios estériles para hemocultivos pediátricos Bactec de 40ml (para 1-3 ml de sangre)
- Material estéril (batas, guantes, cubrebocas, gorros)
- Material de farmacia (jeringas, isodine, gasas)
- Material de papelería
- Fotocopias de los reportes de hemocultivos positivos
- Programas Excel y Word de Microsoft Office para recopilar los datos y realizar el análisis correspondiente.

➤ **HIPOTESIS**

Si determinamos la etiología y susceptibilidad antimicrobiana de los pacientes pediátricos con sepsis nosocomial, entonces conoceremos los agentes más comunes y podremos inferir el tratamiento óptimo para nuestros pacientes.

➤ **VARIABLES**

Como variables cuantitativas se tomarán:

- Cantidad de hemocultivos positivos,
- Numero de gérmenes gram positivos
- Número de gérmenes gram negativos.

Las variables cualitativas están representadas por:

- El tipo de gérmenes aislados y
- La susceptibilidad antimicrobiana de los mismos.



## ➤ RESULTADOS

Como resultado del presente trabajo se obtuvieron un total de 331 hemocultivos positivos de pacientes hospitalizados con diferentes patologías, procedentes de la unidad 505 de Pediatría, durante el periodo de tiempo comprendido entre los meses de diciembre de 2011 a Junio del 2012 en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

El microorganismo más frecuentemente aislado fue el *S. epidermidis* con 112 (33.8%) hemocultivos positivos, seguido del *S. hominis-hominis* con 55 (16.6%) aislamientos y *S. aureus* con 30 hemocultivos positivos que corresponde al 9% del total de aislamientos.

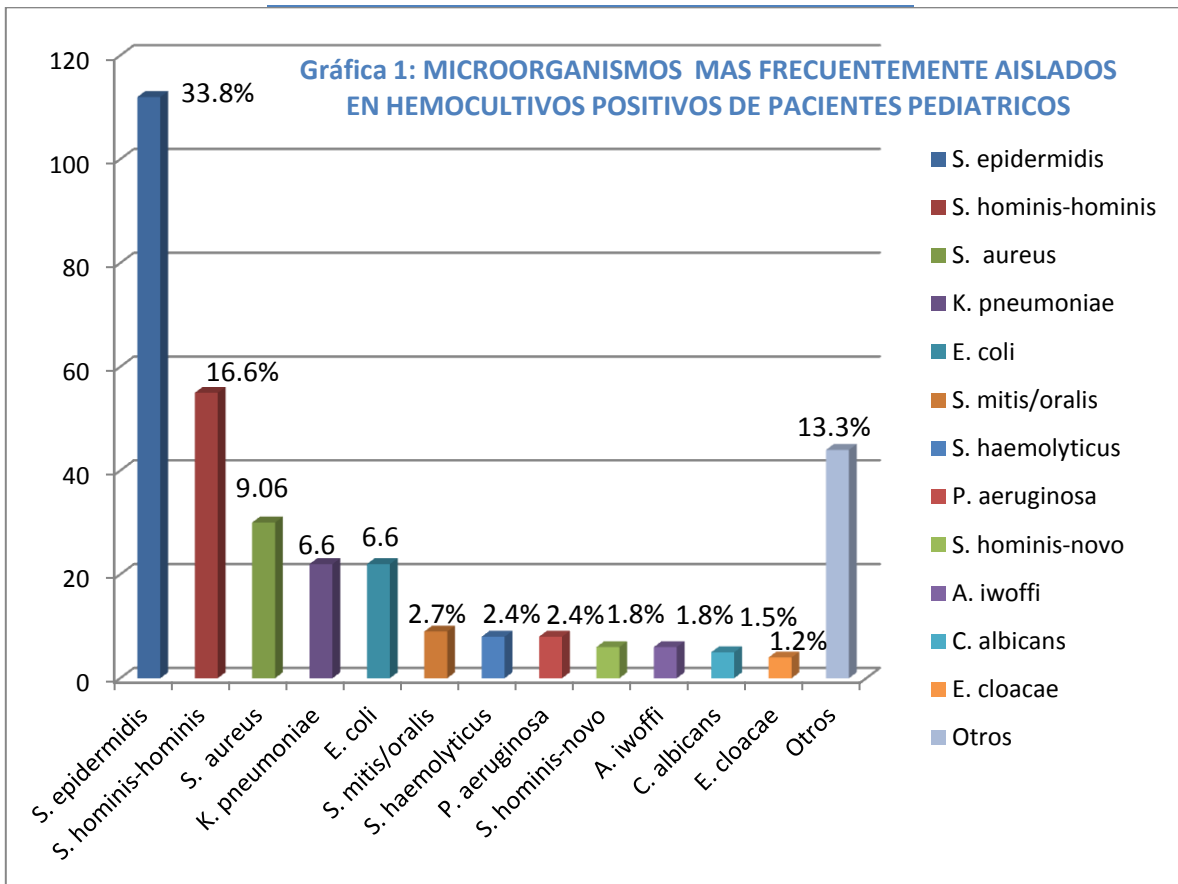
La *K. pneumoniae* y la *E. coli* son las enterobacterias con mayor numero de aislamientos con 22 hemocultivos positivos para cada una de ellas, que corresponde al 6.6% del total de aislamientos, de estas encontramos 17 *K. pneumoniae* productoras de  $\beta$ -lactamasa de amplio espectro, que corresponde al 77% del total de aislamiento de este germen. Por otra parte encontramos 22 aislamiento de *E. coli* de los cuales 9 (40.9%) son productoras de  $\beta$ -lactamasa de amplio espectro.

El resto de los aislamientos corresponde a *S. mitis-oralis* con 9 (2.7%), *S. haemolyticus* con 8 (2.41%) hemocultivos positivos, *P. aeruginosa* con 8 aislamientos (2.41%) *S. hominis-novo* con 6 aislamientos (1.81%), *A. iwoffi* con 6 (1.81%), *C. albicans* con 5 (1.51%) y finalmente *E. cloacae* con 4 (1.22%), lo que representa el 86.7% de los gérmenes aislados en hemocultivos positivos, siendo el 13.3% otros gérmenes de menor importancia.

En la tabla 5 y grafica 1, se presentan los doce principales agentes etiológicos aislados en hemocultivos positivos de pacientes hospitalizados en la unidad de Pediatría 505.

**Tabla 5: Microorganismos más frecuentemente aislados en hemocultivos pediátricos**

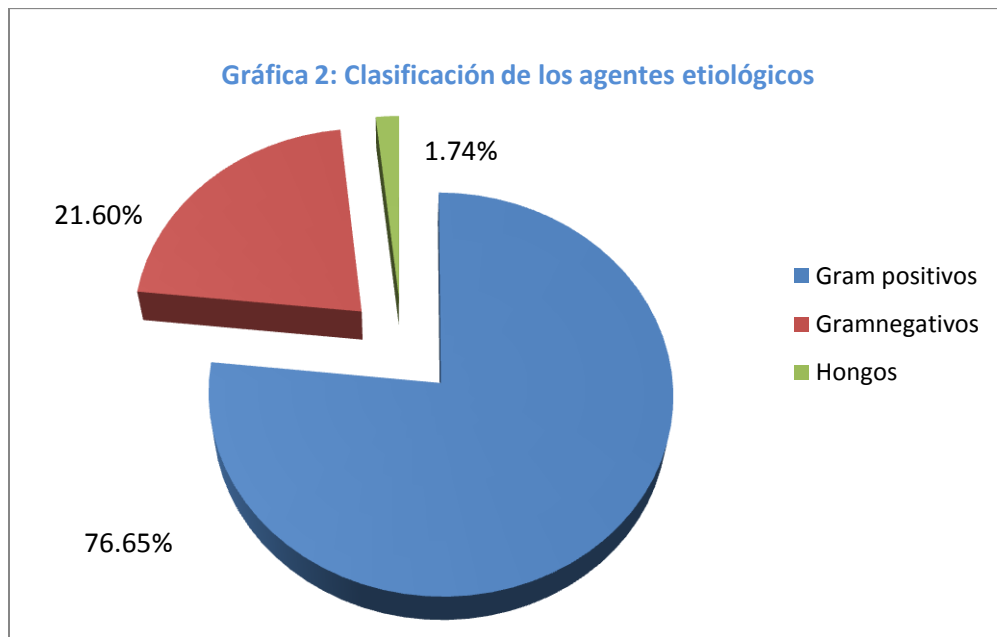
	#	%
<i>S. epidermidis</i>	112	33.8
<i>S. hominis-hominis</i>	55	16.6
<i>S. aureus</i>	30	9.06
<i>K. pneumoniae</i>	22	6.6
<i>E. coli</i>	22	6.6
<i>S. mitis-oralis</i>	9	2.7
<i>S. haemolyticus</i>	8	2.41
<i>P. aeruginosa</i>	8	2.41
<i>S. hominis-novo</i>	6	1.81
<i>A. iwoffi</i>	6	1.81
<i>C. albicans</i>	5	1.51
<i>E. cloacae</i>	4	1.22
Otros	44	13.3
<b>TOTAL</b>	<b>331</b>	<b>100%</b>



Dentro de los microorganismos aislados encontramos que el 76.6% son gérmenes gram positivos, el 21.6% son gérmenes gram negativos y el 1.74% corresponden a hongos oportunistas.

A continuación se muestra la clasificación de los gérmenes aislados de acuerdo a la tinción de gram. (Tabla 6, gráfica 2).

Clasificación	#	%
Gram positivos	220	76.65
Gramnegativos	62	21.6
Hongos	5	1.74



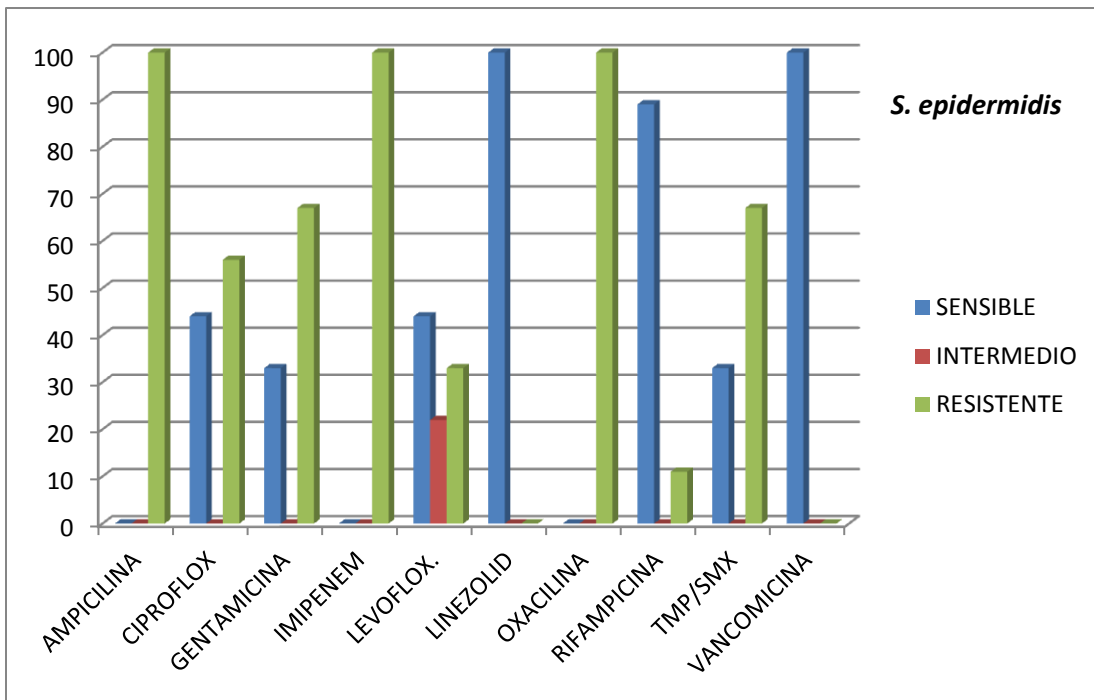
En cuanto a la susceptibilidad antimicrobiana encontramos los siguientes resultados.

## *Staphylococcus epidermidis*

Tabla 7: Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de *S. epidermidis*

	AMPICILINA	CIPROFLOX	GENTAMICINA	IMIPENEM	LEVOFLOX.	LINEZOLID	OXACILINA	RIFAMPICINA	TMP/SMX	VANCOMICINA
<b>SENSIBLE</b>	0	44	33	0	44	100	0	89	33	100
<b>INTERMEDIO</b>	0	0	0	0	22	0	0	0	0	0
<b>RESISTENTE</b>	100	56	67	100	33	0	100	11	67	0

Grafica 3: Sensibilidad antimicrobiana de *S. epidermidis*

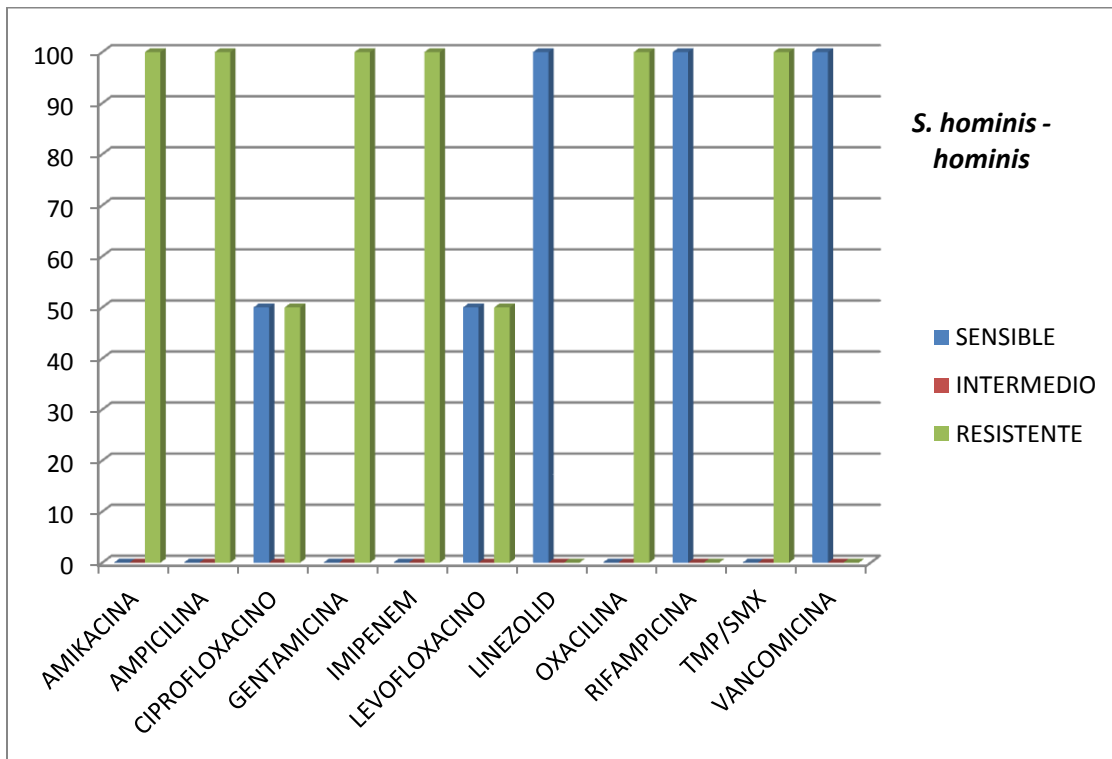


***Staphylococcus hominis – hominis***

Tabla 8: Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de ***S. hominis - hominis***

	AMIKACINA	AMPICILINA	CIPROFLOXACINO	GENTAMICINA	IMIPENEM	LEVOFLOXACINO	LINEZOLID	OXACILINA	RIFAMPICINA	TMP/SMX	VANCOMICINA
<b>SENSIBLE</b>	0	0	50	0	0	50	100	0	100	0	100
<b>INTERMEDIO</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>RESISTENTE</b>	100	100	50	100	100	50	0	100	0	100	0

Gráfica 4: Sensibilidad antimicrobiana de ***S. hominis – hominis***

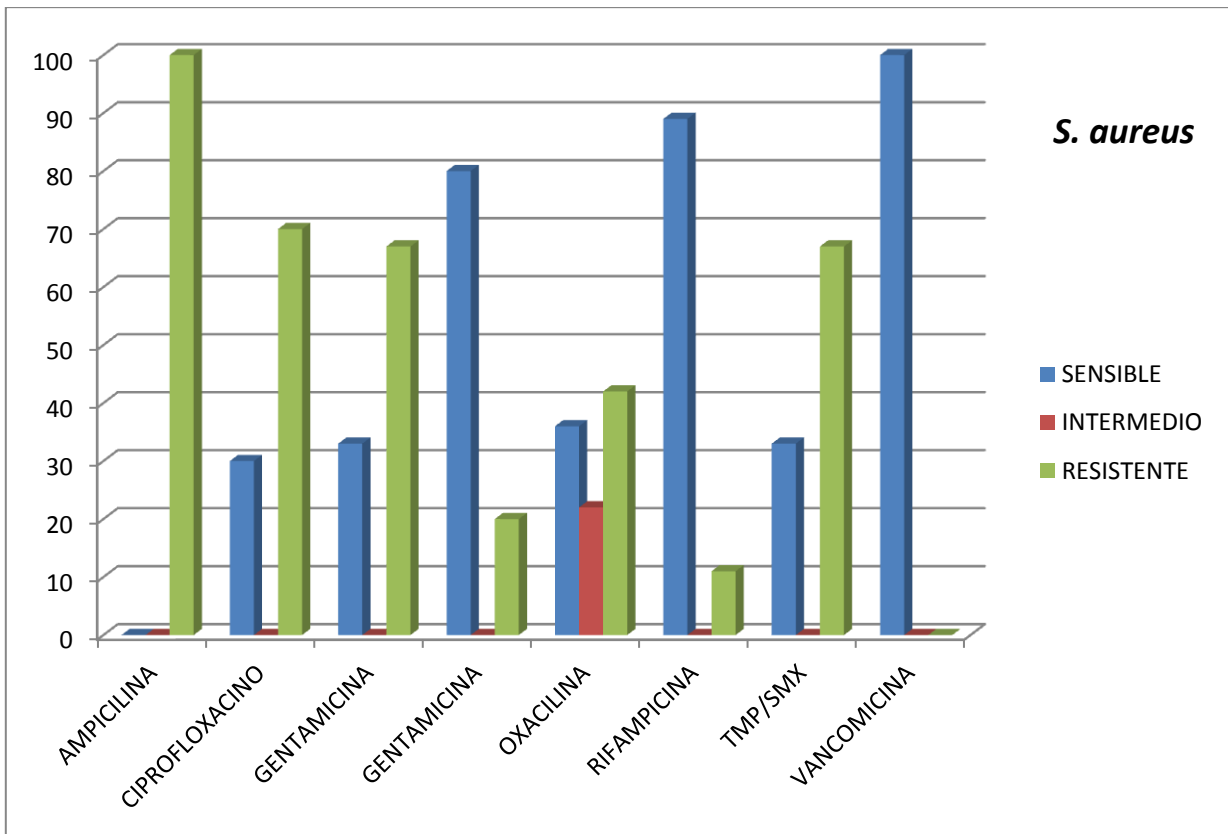


**Staphylococcus aureus**

Tabla 9: Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de **S. aureus**

	AMPICILINA	CIPROFLOXACINO	GENTAMICINA	GENTAMICINA	OXACILINA	RIFAMPICINA	TMP/SMX	VANCOMICINA
<b>SENSIBLE</b>	0	30	33	80	36	89	33	100
<b>INTERMEDIO</b>	0	0	0	0	22	0	0	0
<b>RESISTENTE</b>	100	70	67	20	42	11	67	0

Gráfica 5: sensibilidad antimicrobiana de **S. aureus**



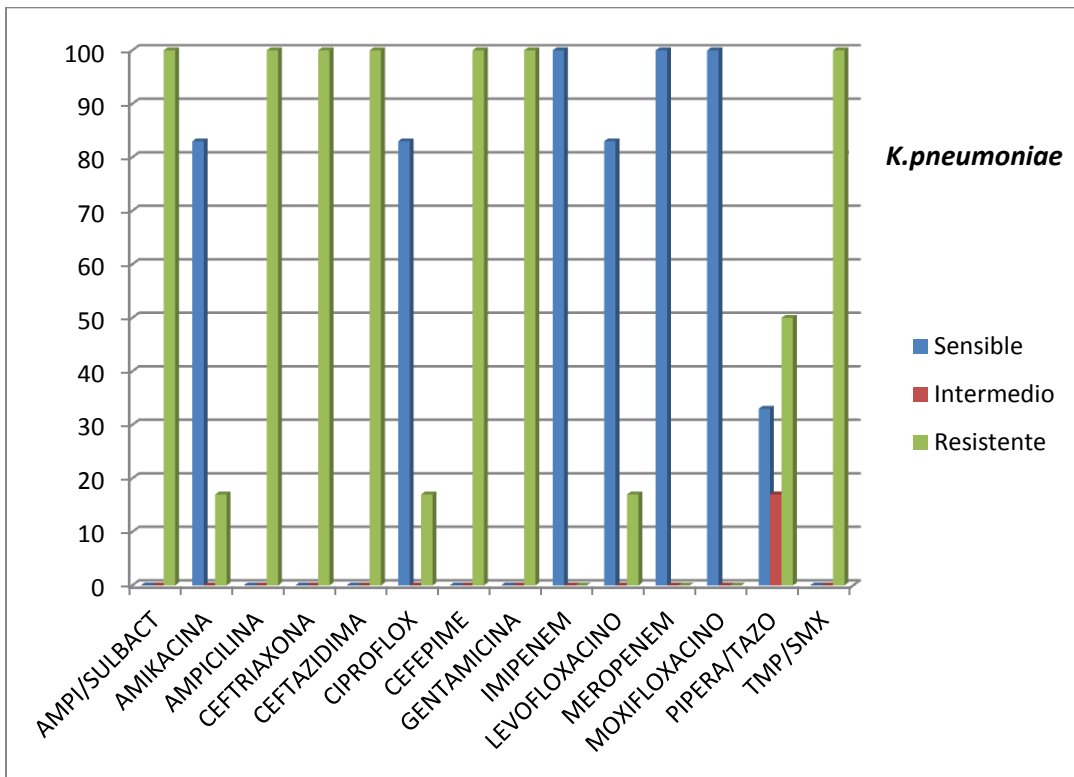
***Klebsiella pneumoniae*\***

\*Este patógeno se aisló en 22 hemocultivos, de los cuales 17 fueron productoras de β-lactamasa de amplio espectro (ESBL).

Tabla 10: Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de *K.pneumoniae*

	AMPI/S ULBACT	AMIKA CINA	AMPIC ILINA	CEFTRIA XONA	CEFTAZ IDIMA	CIPRO FLOX	CEFE PIME	GENTA MICINA	IMIPE NEM	LEVOFLO XACINO	MEROP ENEM	MOXIFLO XACINO	PIPERA /TAZO	TMP/ SMX
<b>S</b>	0	83	0	0	0	83	0	0	100	83	100	100	33	0
<b>I</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0
<b>R</b>	100	17	100	100	100	17	100	100	0	17	0	0	50	100

Gráfica 6: sensibilidad antimicrobiana de *K.pneumoniae*



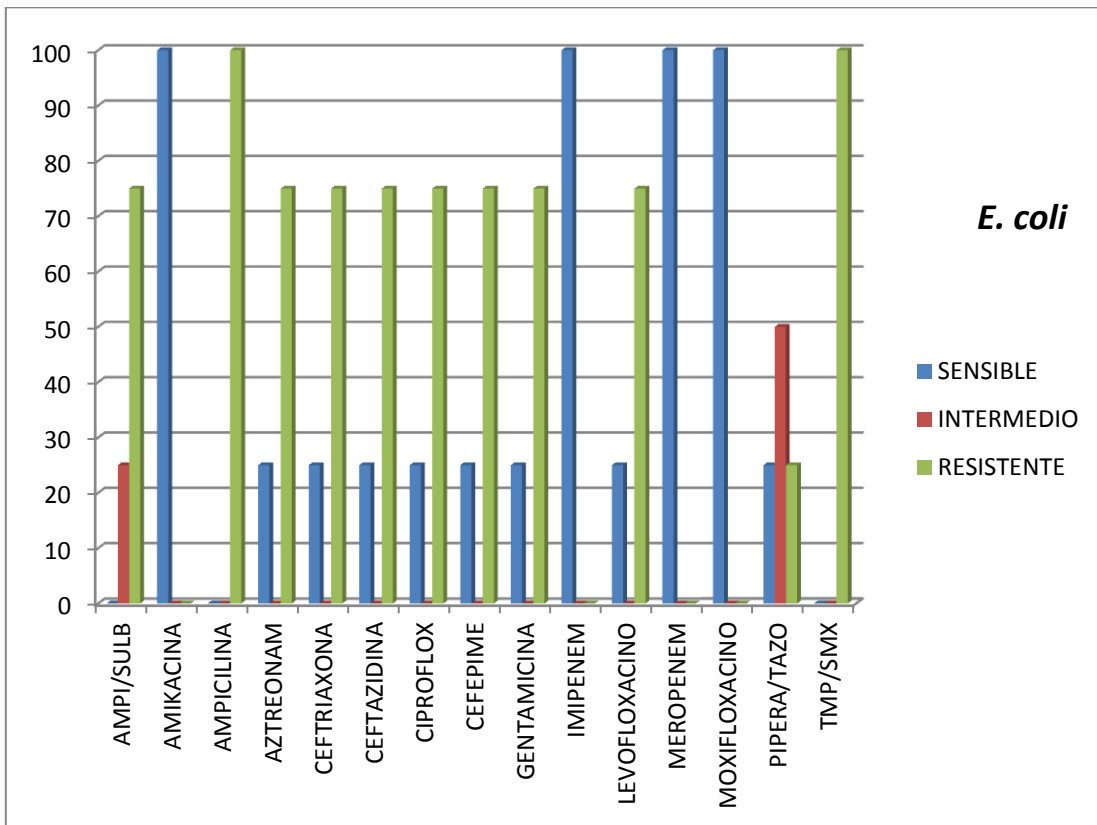
**Escherichia coli \***

\* De este patógeno se aislaron en 22 hemocultivos, de los cuales 9 (40.9%) fueron productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (ESBL).

Tabla 11: Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de **E.coli**

	AMPI/SULB	AMIKACINA	AMPICILINA	AZTREONAM	CEFTRIAXONA	CEFTAZIDINA	CIPROFLOX	CEFEPIME	GENTAMICINA	IMIPENEM	LEVOFLOXACINO	MEROPENEM	MOXIFLOXACINO	PIPERAZO/TAZO	TMP/SMX
<b>S</b>	0	100	0	25	25	25	25	25	25	100	25	100	100	25	0
<b>I</b>	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50	0
<b>R</b>	75	0	100	75	75	75	75	75	75	0	75	0	0	25	100

Gráfica 7: sensibilidad antimicrobiana de **E.coli**



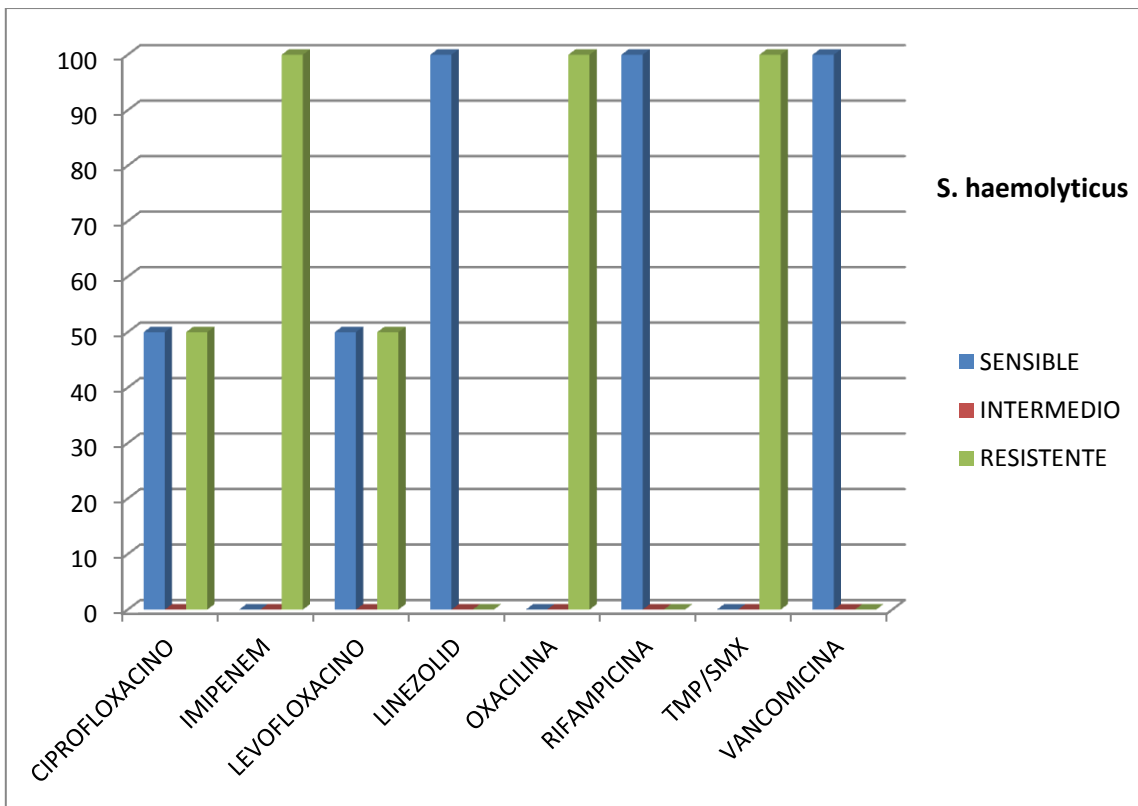


***Staphylococcus haemolyticus***

Tabla 12: Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de ***S. haemolyticus***

	CIPROFLOX ACINO	IMIPE NEM	LEVOFLOX ACINO	LINEZ OLID	OXACIL INA	RIFAMPI CINA	TMP/S MX	VANCOMI CINA
S	50	0	50	100	0	100	0	100
I	0	0	0	0	0	0	0	0
R	50	100	50	0	100	0	100	0

Gráfica 8: sensibilidad antimicrobiana de ***S. haemolyticus***

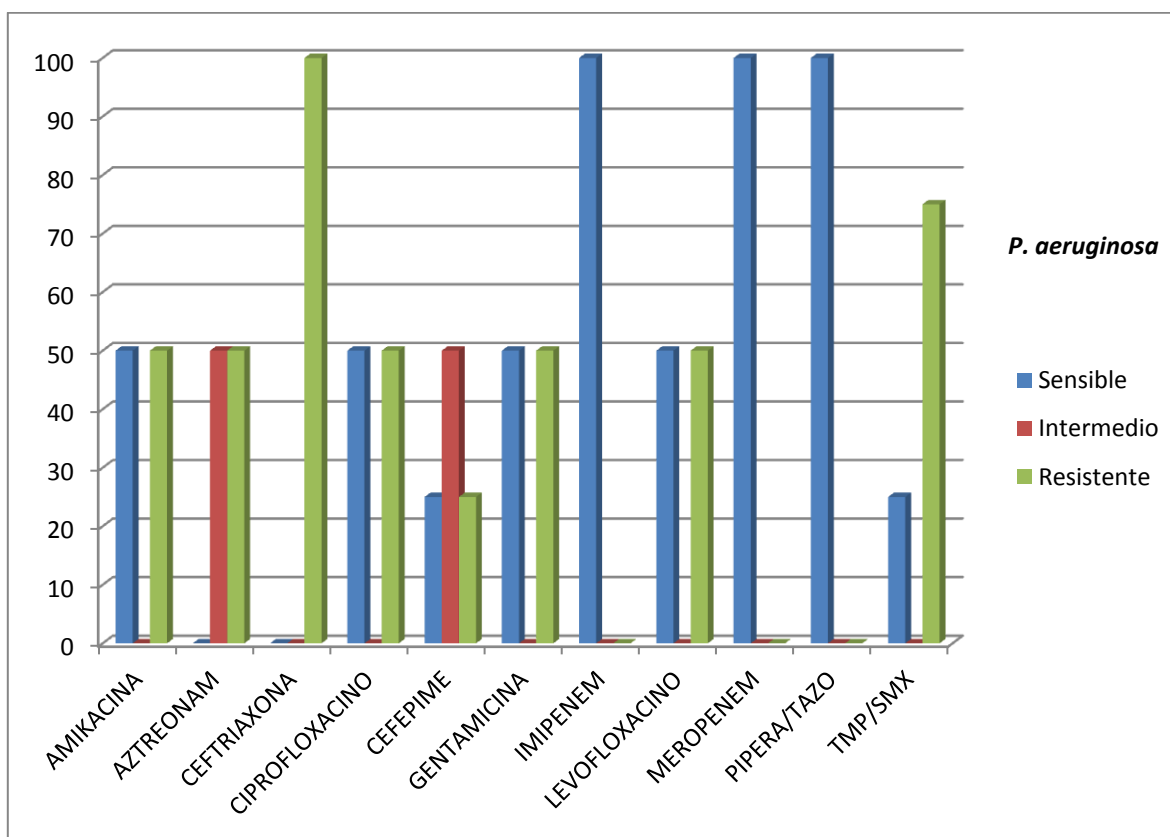


***Pseudomonas aeruginosa***

Tabla 13: Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de *P. aeruginosa*

	AMIK ACINA	AZTRE ONAM	CEFTRI AXONA	CIPROFLO XACINO	CEFE PIME	GENTA MICINA	IMIPE NEM	LEVOFLO XACINO	MEROP ENEM	PIPERA /TAZO	TMP/ SMX
<b>S</b>	50	0	0	50	25	50	100	50	100	100	25
<b>I</b>	0	50	0	0	50	0	0	0	0	0	0
<b>R</b>	50	50	100	50	25	50	0	50	0	0	75

Gráfica 9: sensibilidad antimicrobiana de *P. aeruginosa*

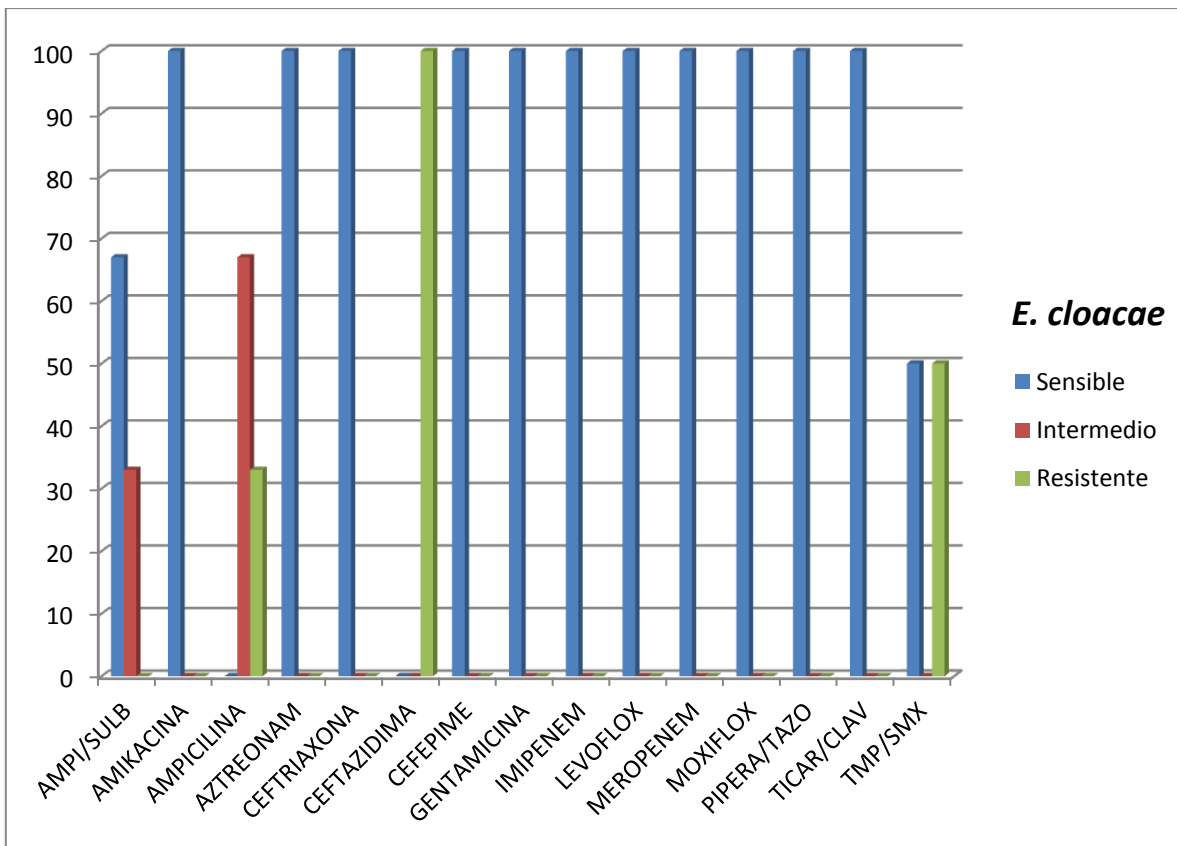


**Enterobacter cloacae**

Tabla 14: Porcentaje de sensibilidad antimicrobiana de *E.cloacae*

	AMP I/SU LB	AMI KACI NA	AMPI CILI NA	AZTR EON AM	CEFT RIAXO NA	CEFT AZIDI MA	CEF EPI ME	GENT AMICI NA	IMIP ENE M	LEV OFL OX	MER OPEN EM	MO XIFL OX	PIPE RA/T AZO	TICA R/CL AV	TM P/S MX
<b>S</b>	67	100	0	100	100	0	100	100	100	100	100	100	100	100	50
<b>I</b>	33	0	67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>R</b>	0	0	33	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	50

Gráfica 10: sensibilidad antimicrobiana de *E.cloacae*



## ➤ DISCUSIÓN

La positividad de los hemocultivos además de establecer el diagnóstico de infección, permite identificar el microorganismo y realizar el estudio de la susceptibilidad antibiótica (antibiograma), lo que aporta la etiología del proceso y en ocasiones apunta al foco primario u origen de la sepsis.

Como se observa en las gráficas anteriormente reportadas obtuvimos un total de 331 hemocultivos positivos, de los cuales 287 incluyen a los 12 gérmenes con mayor prevalencia, los que representan un 86.7%, del total. A su vez de estos 12 gérmenes prevalentes un 76.65% corresponden a gran positivos, un 21.6% a gran negativos y 1.74% a hongos.

Los gérmenes con mayor prevalencia son *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* y *E. coli*.

El que tuvo mayor incidencia fue *S. epidermidis*, sin embargo este es una de las once especies de estafilococo coagulasa negativo que forma parte de la flora normal del ser humano. Entre los factores que se implican en el aumento de la prevalencia de este germen en las infecciones nosocomiales, cabe citar: la colonización de la piel, tracto respiratorio superior y aparato digestivo, es requisito habitual para el desarrollo de infección. La forma de transmisión más importante es la propagación de persona a persona; aunque existen otras formas como la transmisión aérea, y entre las vías de entrada también es importante mencionar a las soluciones de continuidad en la piel o mucosas (tras lesión de la barrera epitelial).

La sepsis por *S. epidermidis* presenta como característica singular la inespecificidad de síntomas y la sutileza de los mismos, así como la ausencia de complicaciones focales, motivo por el cual la alerta a su aparición debe ser siempre elevada, además no siempre es fácil evaluar correctamente la presencia de un hemocultivo positivo a este germen,

puesto que corremos el riesgo de catalogar de infección lo que en realidad puede ser contaminación.

En nuestra población encontramos que el *S. aureus* fue aislado en 30 pacientes, la sensibilidad de esta bacteria a la oxacilina fue del 58%, por lo que debemos considerar cubrir a los pacientes con este antibiótico antes de iniciar tratamiento con vancomicina.

Otro dato que es importante mencionar es la existencia de gérmenes productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido, que son enzimas de configuración plasmídica, producidas por enterobacterias que hidrolizan los antibióticos betalactámicos, como las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, y el aztreonam. . Estas enzimas derivan por mutación de las betalactamasas de amplio espectro presentes en la mayor parte de enterobacterias y se encuentran con mayor frecuencia en *Klebsiella pneumoniae* y en *Escherichia coli*, lo que corresponde con los resultados obtenidos en este estudio.

Esto demuestra que los antibióticos utilizados en pacientes con infecciones nosocomiales por estos gérmenes deben ser de amplio espectro y que debemos cubrir las enterobacterias productoras de betalactamas de amplio espectro ya que como comentamos ampliamente en el marco teórico cada hora que tardemos en dar el tratamiento apropiado repercute en la mortalidad de nuestros pacientes.

Encontramos que *C. albicans* se presentó en tan solo 1.51% de nuestros pacientes, sin embargo desconocemos los antecedentes patológicos de los pacientes para evaluar si tienen factores de riesgo para desarrollar infecciones por hongos oportunistas.

## ➤ CONCLUSIONES

En México, la sepsis es un reto para las autoridades sanitarias, puesto que no hay estudios epidemiológicos que indiquen incidencia, prevalencia, costos y mortalidad de esta entidad en el ámbito nacional, lo cual es grave pues no tenemos la información necesaria para abordar el problema. La gran parte de los estudios reportados ha sido realizado en adultos, por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de estudios epidemiológicos acerca de la sepsis neonatal y pediátrica para mejorar nuestra comprensión de las causas de los fallecimientos atribuidos a este síndrome.

La importancia de este trabajo radica en la capacidad que conocer a los gérmenes etiológicos más frecuentes que originan sepsis en los pacientes pediátricos del H.G.M. “Dr. Eduardo Liceaga”, así como su sensibilidad antimicrobiana, para así dar un tratamiento empírico óptimo y disminuir la resistencia a los antibióticos de amplio espectro, así como los brotes de infecciones nosocomiales.

Si comparamos los resultados obtenidos con la literatura en cuanto a etiología de sepsis en edad pediátrica coincide con lo encontrado por otros autores en sus estudios, sin embargo la sensibilidad de estos gérmenes a los antimicrobianos, no siempre es la habitual, lo que hace importante conocer estos datos, puesto que al tenerlos en cuenta, será más fácil administrar una terapéutica adecuada, si consideramos que al administrar la terapia antibiótica oportuna (dentro de la primera hora del diagnóstico), se disminuirá la morbi-mortalidad de nuestros pacientes.

En nuestros resultados obtuvimos como etiología principal a *S. epidermidis*, sin embargo al formar este parte de flora normal del ser humano y al no contar con información respecto al cuadro clínico de los pacientes que tuvieron hemocultivos positivos, para correlacionar estos resultados, no nos es posible delimitar cuales de estos casos representan a sepsis y cuales contaminación.

Al conocer esta incidencia, debemos recordar la importancia del lavado de manos, para evitar contaminación, durante la toma de hemocultivos y la manipulación del paciente recordando que esta es la medida más útil y barata para evitar infecciones nosocomiales.

Gracias a este trabajo ahora somos capaces de iniciar un tratamiento empírico apropiado en los pacientes que presentan infecciones nosocomiales, considerando la patología de base, así como el foco infeccioso probable, estableciendo que tenemos una ecología altamente resistente a cefalosporinas de tercera y cuarta generación por lo que estos medicamentos únicamente son útiles en padecimientos adquiridos en la comunidad. Al iniciar el tratamiento apropiado disminuirémos costos, estancia hospitalaria y complicaciones en nuestros pacientes, que repercutirá de manera positiva en la calidad de la atención que brindamos.

## ➤ REFERENCIAS

1. Stacey L. Bateman and Patrick C. Seed. Procession to Pediatric Bacteremia and Sepsis: Covert Operations and Failures. *Pediatrics* 2010, 126 (1): 137-150.
2. Carrillo ER. Inmunidad innata, receptores toll y sepsis. *Cir Ciruj* 2003 ; 71 : 252-258.
3. Dellinger RP, Mitchell M L, Carlet, JM, Bion JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008, 36 (1): 296-327
4. Poeze M, Ramsay G, Gerlach H, et al. An international sepsis survey: a study of doctor's knowledge and perception about sepsis. *Crit Care* 2004; 8: 409-413.
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and the members of the International Consensus Conference on Pediatrics Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8.
6. Watson SR, Carcillo JA, Linde-Zwirble T, et al. The Epidemiology of Severe Sepsis in Children in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2003, 167:698-701.
7. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year?. *Lancet* 2003, 361: 2226–34.
8. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J and Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:695-701.
9. Carvalho PRA, Feldens L, Seitz EE, Rocha TS, Soledade MA, Trotta EA. Prevalencia das síndromes inflamatórias sistêmicas em uma unidade de tratamento intensivo pediátrica terciária. *J Pediatr Rio J*. 2005; 81(2):143-148.
10. Curiel M, Morillo I, Zavahra M, Garrido E. Sepsis en pacientes pediátricos en el Hospital Universitario de Caracas. *Arch Venez Pueric Pediatr* 2003. 66(2):18-22.
11. Carrillo ER. El reto en sepsis. *Cir Ciruj* 2005;73:77-78
12. Carrillo ER, Carvajal RR. Sepsis, conceptos actuales (primera de tres partes). *Rev Fac Med UNAM* 2004, 47 (6): 238-245.
13. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, et al. The Host Response to Sepsis and Developmental Impact. *PEDIATRICS* May 2010, 125 (5): 1031-1042.
14. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992 (20):864-887.
15. Brill, RJ, Goldstein B. Pediatric sepsis definitions: Past, present, and future. *Pediatr Crit Care Med* 2005, 6(3): S6-S8.
16. Carcillo JA, Fields AI, Task Force Committee Members: Clinical practice variables for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30:1365–1378.
17. López SJ, Pérez SD. Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65(6):525-8
18. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath P, Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005; 90: 220–224.
19. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:45-59.



20. Coronell W, Pérez C , Guerrero C, Bustamante H. Sepsis neonatal. Rev Enf Infec en Ped 2009, 23; (90): 57-68
21. Coto CG, Ibáñez FA, Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal. Bol Pediatr 2006; 46(1): 125-134.
22. Briceño I, Sepsis: Definiciones y aspectos fisiopatológicos. Medcrit 2005; 2(8):164-178.
23. Snowden C, Kirkman E. The pathophysiology of sepsis. BJA CEPD Reviews 2002 2 (1): 11-14.
24. Cabrera A, et al. Mecanismos patogénicos en sépsis y choque séptico. Med Int Mex 2008 ; 24 (1), 38- 43.
25. Carrillo RA. Inmunidad innata, receptores toll y sepsis. Cir Ciruj 2003; 71: 252 – 258
26. Cornell T, Wynn J, Shanley P, Wheeler D. Mechanisms and regulation of the gene expression responses to sepsis. Pediatrics 2010, 125 (6), 1248 – 1258.