

Tratamiento de la sepsis en pediatría: ¿qué debemos hacer?

Dr. Hugo R. Paganini*

Palabras clave: sepsis, niños, tratamiento antibiótico.
Key words: sepsis, child, antibiotic treatment.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de sepsis se ha incrementado en los últimos 20 años.¹ Esto se debe a la mayor supervivencia de los pacientes con traumatismos, quemaduras, inmunodeficiencias o cáncer y de los recién nacidos prematuros.^{1,2} Estos pacientes están expuestos a numerosos patógenos intrahospitalarios debido a la mayor cantidad de procedimientos invasivos a los que son sometidos.

A pesar de disponer de nuevos métodos de diagnóstico, antibióticos de última generación y tratamientos más novedosos, la morbimortalidad de la sepsis aún es alta.²⁻⁴

Las bacterias gramnegativas causan frecuentemente sepsis en los hospitales, pero los cocos grampositivos se han tornado prevalentes, tanto en los casos de sepsis extrahospitalaria como intrahospitalaria.^{3,5}

El tratamiento con antibióticos de los niños con sepsis plantea un dilema para el médico pediatra. Numerosas novedades se producen año tras año, fundamentalmente relacionadas con la epidemiología de las infecciones sistémicas. Es por eso que surgen diferentes interrogantes cuando el médico se enfrenta a un niño con sepsis. Estas preguntas están relacionadas en la mayoría de los casos con aspectos concernientes al tratamiento antibiótico. Sobre la base de esta formulación se desarrollará la presente actualización.

tualidad, muchos médicos prefieren usar el término de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), que engloba a todas las definiciones de infección sistémica. El SRIS es una entidad que define a una condición clínica que puede ser causada por diferentes etiologías (por ejemplo, infección, quemaduras o pancreatitis).⁶ Cuando la causa del SRIS es la infección y según la edad del paciente, su condición inmunológica de base y el tipo y número de patógenos causales, se escalonan las diferentes definiciones desde la entidad menos grave (bacteriemia) hasta la de mayor gravedad (shock séptico).

Sobre la base de los estudios de Bone⁷ y del Colegio Estadounidense de Neumólogos (*American College of Chest Physicians*) y la Sociedad de Medicina de Atención Crítica (*Society of Critical Care Medicine*) de los Estados Unidos,⁸ se proponen las definiciones que se consignan en la *Tabla 1* para los pacientes con SRIS.

Por último, el síndrome de disfunción multiorgánica es cualquier combinación de coagulación intravascular diseminada, distrés respiratorio de tipo adulto, insuficiencia renal aguda, disfunción hepatobiliar o disfunción neurológica en un paciente con sepsis grave o shock séptico.

¿Cuál es la incidencia y la mortalidad de la sepsis en los niños?

Debido a las diferentes definiciones utilizadas en los estudios clínicos y a las dificultades en el registro de este tipo de infecciones, es muy difícil establecer la verdadera incidencia de la sepsis en pediatría. Se calcula que es la decimotercera causa de muerte en personas mayores de un año en los Estados Unidos.⁹ Es la novena causa de muerte en niños entre 1 y 4 años de edad, con una mortalidad anual estimada de 0,5 por cada 100.000 niños.¹⁰

* Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires.

Correspondencia:
Combate de los Pozos 1881.
(1245) Capital Federal.
hpaganini@intramed.net.ar

¿Cómo se define la sepsis?

Se ha utilizado una gran diversidad de términos para definir la sepsis. En la ac-

En niños menores de un año, la incidencia y la mortalidad son mayores, alcanzando un pico en los prematuros, con una tasa de mortalidad del 50%.¹¹

Diferentes factores se han relacionado con la mayor mortalidad de los pacientes con sepsis. Entre ellos figuran: shock séptico, bacteriemia polimicrobiana y candidemia, adquisición intranosocomial y recurrencia de la sepsis, presencia de neutropenia y tratamiento antibiótico inadecuado en el momento del diagnóstico.^{12,13} El tipo de bacteria involucrada en la infección es un factor importante para considerar, ya que, por ejemplo, la sepsis causada por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* y *Enterococcus sp.* se asocia con alta mortalidad.^{1,13}

¿Cómo debe ser la orientación diagnóstica inicial en un niño con sepsis?

Es de importancia capital orientarse clínicamente de acuerdo con el interrogatorio y el examen físico del niño hacia cuáles serían los patógenos que pueden causar la infección. Para esto es importante responder a cuatro preguntas básicas.^{1,3,5,14}

1. *¿Dónde adquirió la infección el paciente?* Su respuesta es clave. Si el niño proviene de la comunidad o si la infección fue adquirida en el ambiente hospitalario (luego de 48 horas de hospitalización del paciente) se delinean dos marcos de referencia epidemiológica muy diferentes entre sí. Esto se debe a que los pacientes hospitalizados se colonizan rápidamente con flo-

ra intrahospitalaria, que posteriormente puede causar la infección en el paciente colonizado.

2. *¿Qué edad tiene el niño?* No es lo mismo la sepsis en un neonato que la infección en un niño de 12 años que padece leucemia o la de uno de 2 años sin antecedentes patológicos. El enfoque clínico es diferente en cada caso.
3. *¿El huésped está inmunocomprometido?* Muchas veces se conoce el antecedente de la inmunosupresión. Otras, su diagnóstico se establece en el momento o posteriormente al diagnóstico de la sepsis.
4. *¿Tiene foco clínico?* 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.

¿Cómo deben interpretarse los resultados de los hemocultivos?

A partir del año 1940 se popularizó la práctica de la obtención de hemocultivos para el diagnóstico de las bacteriemias.¹⁵ Con el correr de los años se han sucedido diversos cambios epidemiológicos en la frecuencia de los patógenos causales de infecciones sistémicas. En la actualidad, estamos asistiendo a un aumento de las infecciones causadas por microorganismos grampositivos y hongos y a una estabilización o disminución de las

TABLA 1. Definiciones de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica^{1,7,8}

Término	Definición
<i>Bacteriemia</i>	Es la presencia de bacterias viables en los hemocultivos.
<i>Sepsis</i>	Sospecha clínica de infección y alguna evidencia de respuesta sistémica (taquicardia, taquipnea, hipertermia o hipotermia, leucocitosis o leucopenia, aumento del número de neutrófilos en cayado y de los reactantes de fase aguda en la sangre).
<i>Sepsis grave</i>	Sepsis más alguna evidencia de hipoperfusión orgánica manifestada por uno de los siguientes síntomas: alteración de la conciencia, oliguria, aumento del ácido láctico en sangre, hipoxemia, hipotensión o mal relleno capilar que responde rápidamente (menos de una hora) al tratamiento con fluidos endovenosos.
<i>Shock séptico</i>	Paciente con sepsis grave y mal relleno capilar o hipotensión arterial, que no responde al tratamiento con fluidos endovenosos y que requiere drogas vasoactivas.

Valores anormales de acuerdo con los esperados para la edad del paciente, reducción de 3 puntos en el puntaje de Glasgow pediátrico, menos de 0,5 ml/kg/hora.

infecciones causadas por bacilos gramnegativos.⁹⁻¹¹ Asimismo, en las últimas décadas se han producido grandes avances microbiológicos en las técnicas de procesamiento de los hemocultivos.¹⁶ 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.¹⁷

Cuando un hemocultivo se torna positivo se deberán valorar diferentes aspectos:¹⁵

1. 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.
2. 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.
3. Patrón de la bacteriemia: evaluando fundamentalmente si se trata del primer episodio o es una recurrencia.
4. Sitio de adquisición: previamente se señaló que es clave este punto para predecir los patógenos y su sensibilidad cuando la infección es intranosocomial.
5. Fuente: si no se puede reconocer la fuente de la bacteriemia se la denomina primaria; en caso contrario será secundaria.
6. 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.

¿Cuáles son los microorganismos que causan sepsis?

La sepsis puede ser causada por diferentes agentes infecciosos. Entre los más frecuentes predominan las bacterias (por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*) seguidas por los virus (por ejemplo, adenovirus, citomegalovirus), parásitos (por ejemplo, *Toxoplasma gondii*), y con menor frecuencia, los hongos (por ejemplo, *Candida sp.*).²⁻⁴ La preponderancia de cada uno de ellos varía de acuerdo con las características del huésped, la edad y el lugar de adquisición de la infección (véase *Tabla 2*).

¿Cuáles son las bases para el tratamiento de los pacientes con sepsis?

El tratamiento del niño con sepsis debe realizarse rápidamente. 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:^{1-5,14}

1. Drenaje precoz de los focos sépticos (por ejemplo, abscesos, catéteres).

Tabla 2. Tipo de agentes etiológicos de acuerdo con el lugar de adquisición de la infección y las características del huésped

Lugar de adquisición de la infección y características del huésped	Patógenos involucrados
De la comunidad, niño sano	<i>S. aureus</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella sp.</i>
Intranasocomial, niño sano	<i>S. aureus</i> meticilino-resistente, <i>Staphylococcus</i> coagulasa-negativo, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter sp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> .
Niño inmunocomprometido	<i>S. aureus</i> , <i>S. coagulasa-negativo</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Candida sp.</i>

2. Reanimación agresiva y rápida del shock.
3. Escisión de tejidos necróticos.
4. Optimización de la oxigenación tisular.
5. Nutrición precoz.
6. Medidas para evitar la hipotermia.
7. Medidas para tratar la hipertermia.
8. Tratamiento del dolor.
9. Implementación de un monitoreo adecuado.

Uno de los puntos más relevantes del manejo de la sepsis es el tratamiento antibiótico. La elección se basa en la presunción del microorganismo causante, en las características del huésped y la adquisición intrahospitalaria o extrahospitalaria de la infección. Deben usarse dosis adecuadas de antibióticos bactericidas, de efectividad demostrada, dirigidos a la mayor cantidad de patógenos que podrían estar involucrados en el proceso infeccioso, de baja toxicidad y bajo costo. Además, se deberá evitar la administración intramuscular y adecuar las dosis a la insuficiencia renal o hepática acompañantes.

El tratamiento con antibióticos de los pacientes con bacteriemia debe seguir algunos lineamientos particulares:^{1,3,4,14,18,19}

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

¿Cómo es el tratamiento antibiótico empírico de un niño con sepsis?

Una vez evaluado el paciente de acuerdo con lo comentado previamente se indicará el tratamiento con antibióticos. Se sugiere la utilización de los esquemas descritos en la *Tabla 3*.¹⁻⁵

Tabla 3. Tratamiento antibiótico empírico de los niños con sepsis de acuerdo con el sitio de adquisición de la infección, el foco probable y la edad

Sitio de adquisición, foco probable y edad	Microorganismo	Antibiótico
Extrahospitalaria, sin foco y entre 3 y 5 años de edad	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae b</i>	Cefotaxima o ceftriaxona
Extrahospitalaria, sin foco y mayor de 5 años	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Cefotaxima, ceftriaxona o cefalotina
Extrahospitalaria con foco:		
• Urinario	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella sp</i> , <i>Proteus sp.</i>	Ceftriaxona o cefalotina
• Intrabdominal	<i>Klebsiella sp</i> , <i>E. coli</i> , anaerobios, <i>Streptococcus sp.</i>	Ceftriaxona y metronidazol o clindamicina y gentamicina o ampicilina-sulbactam
• Respiratorio	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae b</i>	Ampicilina o cefuroxima
Intrahospitalaria con foco:		
• Respiratorio	<i>Klebsiella sp</i> , <i>Acinetobacter sp</i> , <i>Enterobacter sp.</i>	Se adecuará a la epidemiología del lugar: ceftazidima o ceftriaxona y ampicilina o imipenem
• Endovascular	<i>Staphylococcus sp</i> y bacilos gram-negativos	Vancomicina y cefalosporinas de tercera generación.

La duración del tratamiento antibiótico variará de acuerdo con cada situación. Por ejemplo, la duración del tratamiento para las bacteriemias primarias de la comunidad, sin foco clínico de infección, es en general de 10 días.¹⁻³ 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. Si en la evolución se detecta una causa no infecciosa del síndrome de sepsis se suspenderán los antibióticos colocados inicialmente.

¿Cómo es el tratamiento antibiótico del paciente una vez obtenido el resultado de los hemocultivos?

Una vez obtenido los resultados de los hemocultivos se deberá adecuar al tratamiento antibiótico al patógeno aislado y a la sensibilidad a los antimicrobianos. Este momento es fundamental, ya que una correcta toma de decisiones redundará en el uso racional de antibióticos. Si los resultados de los hemocultivos del paciente fuesen negativos se tiene que adecuar el tratamiento antibiótico según los resultados de laboratorio y la evolución del niño. Se describirá el tratamiento recomendado para los patógenos más importantes de la práctica clínica diaria:

a) *Staphylococcus aureus*

S. aureus es uno de los patógenos más frecuentemente aislados en los niños con sepsis. Puede causar infección extrahospitalaria²⁰ y es uno de los patógenos más frecuentes en la sepsis intranosocomial.²¹ En la era preantibiótica, el *S. aureus* era sensible a los antibióticos, particularmente a la penicilina. Posteriormente, y con el paso de los años, adquirió resistencia a la penicilina y luego a la meticilina; por consiguiente, a todas las cefalosporinas. En la actualidad la tasa de resistencia a la meticilina en el ámbito nosocomial llega al 50% en nuestro medio.^{22,23} Recientemente se comunicaron infecciones provenientes de la comunidad causadas por cepas resistentes a la meticilina.^{24,25} A partir de 1996 comenzaron a comunicarse algunas cepas de *S. aureus* resistentes a la vancomicina, lo que plantea considerables dilemas terapéuticos.^{26,27}

La cefalotina es el antibiótico de elección

para los pacientes con sepsis por *S. aureus* meticilino-sensible (SAMS) y la vancomicina, para los meticilino-resistentes (SAMR). En caso de existir compromiso del sistema nervioso central se deberá utilizar cefuroxima a dosis altas (250 mg/kg/día), ceftriaxona o cefotaxima para los SAMS y vancomicina para los SAMR.²⁸ El agregado de rifampicina puede ser beneficioso para el niño que presenta sepsis con foco clínico con material purulento (por ejemplo, empiema pleural), ya que este antibiótico tiene buena penetración en material purulento y acción intracelular.²⁹ Los aminoglucósidos no tienen un efecto beneficioso demostrado. Se publicó una experiencia con el uso de gentamicina asociada a los beta-lactámicos en el tratamiento de la endocarditis estafilocócica de adictos a drogas endovenosas.³⁰ Cuando se administró gentamicina en los primeros 5 días del tratamiento se produjo un aclaramiento de la bacteriemia más acelerado en los pacientes que recibieron el aminoglucósido, pero no disminuyó la mortalidad de los pacientes tratados y aumentó la nefrotoxicidad.

La teicoplanina es un glucopéptido que puede utilizarse como alternativa a la vancomicina cuando el paciente tiene infección fuera del sistema nervioso central. Presenta la ventaja de poder utilizarse en forma intramuscular y facilita la realización de tratamientos ambulatorios prolongados.^{31,32}

b) *Haemophilus influenzae* b

La incidencia de la sepsis causada por *Haemophilus influenzae* b (Hib) ha disminuido en los últimos años en nuestro país y en otras partes del planeta. Esto se debe al impacto que generó la inmunización masiva contra este patógeno.^{33,34} Habitualmente, los pacientes con sepsis por Hib tienen foco clínico acompañante (meningitis, neumonía, artritis) y se debe considerar esta posibilidad para realizar el tratamiento.

El Hib se ha vuelto resistente a los antibióticos, particularmente a los betalactámicos, por producción de betalactamasas. En un estudio de 1.537 cepas analizadas entre 1994 y 1995 en Estados Unidos, el 39% fue resistente a la ampicilina por

producción de beta-lactamasas.³⁵ El cloranfenicol es una alternativa, pero se ha comunicado resistencia, que en algunos países europeos llega al 50%.³⁶ En nuestro país, la cifra de resistencia alcanza el 27% para la ampicilina y el 12% para el cloranfenicol.³⁷ Hasta el momento no se comunicaron cepas resistentes a las cefalosporinas de tercera generación.

Si la cepa de Hib no es productora de beta-lactamasas puede utilizarse ampicilina y aumentar la dosis (300-400 mg/kg/día) si el niño padece meningitis. En caso de que produzca beta-lactamasa se recomienda una cefalosporina de segunda o tercera generación (cefuroxima, cefotaxima o ceftriaxona). No se aconseja utilizar cefuroxima si el paciente tiene meningitis, debido a que se han visto fracasos terapéuticos, retraso en la esterilización del LCR y mayor incidencia de secuelas neurológicas en los pacientes tratados con este antibiótico.^{38,39}

c) *Streptococcus pneumoniae*

El neumococo es uno de los patógenos que causan infecciones sistémicas con frecuencia. La bacteriemia es una de las patologías que deberá sospecharse en todo niño con fiebre sin foco entre los 3 y 36 meses de vida.⁴⁰ Habitualmente estas bacteriemias cursan con una baja tasa de focos secundarios y pueden resolverse sin complicaciones.⁴⁰

En las últimas décadas se observó un incremento de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la acción de la penicilina.^{41,42} En los niños, este fenómeno fue incrementándose y difundiéndose por todo el mundo.^{43,44} En nuestro país, la tasa de neumococos resistentes a la penicilina obtenidos de niños entre 1993 y 2000 fue de 32,1% de resistencia total, 16,1% de alta resistencia y 16% de resistencia intermedia.⁴⁵

No existe gran número de trabajos científicos que evalúen el tratamiento de las infecciones sistémicas causadas por *S. pneumoniae* en niños. Con la información disponible no habría motivo para cambiar el esquema empírico inicial del paciente si éste recibe cefuroxima, cefotaxima o ceftriaxona, siempre que el niño sea inmunocompetente, el neumococo tenga

una CIM entre 0,1 y 1 g/ml, no presente mal estado general, sin foco clínico de gravedad (por ejemplo, miopericarditis, neumonía multilobar con hipoxia grave o shock séptico) y tenga buena respuesta clínica al tratamiento.⁴⁵ El uso de beta-lactámicos en altas dosis (por ejemplo, ampicilina o penicilina) en caso de infecciones localizadas fuera del sistema nervioso central es un tratamiento efectivo.⁴⁵ En caso de que el paciente tenga una infección por una cepa de neumococo con una CIM 2 µg/ml, el cambio en la terapéutica sólo se deberá realizar basándose en el estado clínico del niño y no en el valor de la CIM del patógeno. En caso de que el niño presente algunos de los elementos nombrados precedentemente, deberá considerarse el agregado de vancomicina.^{45,46} En niños inmunocomprometidos, el razonamiento es igual que en el niño inmunocompetente.⁴⁵

d) *Neisseria meningitidis*

El meningococo es un patógeno prevalente en nuestro medio.⁴⁸ Tiene tendencia a causar infección sistémica y con frecuencia produce sepsis con alta mortalidad y características fulminantes. Causa la enfermedad en forma endémica o epidémica.

En la última década se han comunicado cepas de meningococo, especialmente del tipo C, con alteración de la sensibilidad a la penicilina.^{48,49} En nuestro país esta cifra está creciendo rápidamente. En el Hospital Juan P. Garrahan de Buenos Aires, en el período 1998-2002, sobre 22 cepas analizadas, el 50% tenía sensibilidad disminuida a la penicilina (CIM $\geq 0,125$ µg) (Dr. Horacio Lopardo, comunicación personal). No se conoce con exactitud el significado clínico de estos aislamientos, pero se recomienda no utilizar penicilina como tratamiento para estas infecciones. Se prefiere el uso de una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona). La duración del tratamiento deberá ser breve, no mayor de 7 días en total.⁵⁰

e) *Streptococcus pyogenes*

Una de las infecciones sistémicas más graves es la causada por *S. pyogenes*. Se ha demostrado un incremento en este tipo

de infecciones en niños.⁵¹ En nuestro país este fenómeno también fue informado recientemente.⁵² Este patógeno causa infección sistémica, shock séptico, fascitis necrotizante y síndrome de shock tóxico (SST), entre los cuadros más graves.

El *S. pyogenes* se ha mantenido sensible a la acción de la penicilina. No existen cepas resistentes a estos antibióticos, si bien en algunos pacientes pudo observarse un discutido fenómeno de tolerancia a la penicilina.^{53,54} Actualmente, se recomienda el uso de penicilina para el tratamiento de una infección grave por *S. pyogenes*. En caso de tratarse de un paciente con SST, se recomienda el agregado de clindamicina.⁵⁵ Este antibiótico es bacteriostático, tiene un efecto protector sobre los lisosomas, produce menor lisis de las bacterias con la consiguiente menor liberación de exotoxinas y protege al paciente del SST.⁵⁶ La duración recomendada del tratamiento para los pacientes sin focos secundarios es de 10 días.⁵⁵

f) Bacilos gramnegativos

Diversos bacilos gramnegativos pueden causar infecciones sistémicas en niños. Entre los más frecuentes podemos mencionar a *Salmonella sp.*, *E. coli*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter sp.* Estos tipos de infecciones son más frecuentes en pacientes con enfermedades de base (por ejemplo, niños con cáncer o VIH-positivos) con tratamiento inmunosupresor o internados en los hospitales.⁵⁷

Las especies de *Salmonella* se encuentran entre los patógenos más frecuentes en este grupo. Produce infecciones sistémicas con tendencia a causar focos secundarios.⁵⁸ En nuestro medio se pudo documentar una gran cantidad de estas infecciones en niños.⁵⁹ Concomitantemente se produjo un incremento de la resistencia a los antibióticos, particularmente a la ampicilina (41% de resistencia en cepas extrahospitalarias) y a la trimetoprima-sulfametoxazol (7% de resistencia en cepas del mismo origen).³⁷ El tratamiento siempre debe ser parenteral y basado en el antibiograma del microorganismo. Entre los antibióticos útiles figuran ampicilina, trimetoprima-sulfametoxazol, cefalosporinas de tercera generación, carbapenems

(imipenem, meropenem) y las nuevas quinolonas (por ejemplo, ciprofloxacina). No se recomienda el uso de cloranfenicol para el tratamiento de la sepsis causada por *Salmonella sp.* La duración del tratamiento no debe ser menor de 10 días.⁶⁰

No existe consenso sobre la necesidad de combinar o no el tratamiento de las bacteriemias causadas por bacilos gramnegativos con aminoglucósidos. Esto deriva de la falta de estudios controlados para realizar una recomendación general. Existen algunos preceptos que deberán cumplirse en estos casos:

- El tratamiento antibiótico debe hacerse sobre la base del resultado del antibiograma y de las pruebas específicas de sensibilidad del laboratorio de microbiología.⁵⁹
- Los antibióticos beta-lactámicos (como cefalosporinas, aminopenicilinas solas o combinados con inhibidores de beta-lactamasas) y los carbapenems son los fármacos más utilizados en estos casos.
- El agregado de un aminoglucósido (como gentamicina o amikacina) varía de acuerdo con el patógeno. No existe controversia en el caso de *P. aeruginosa*, para la que se prefiere el tratamiento combinado.⁶¹ Continúa la discusión para los demás patógenos, particularmente para especies de *Enterobacter* y *Serratia*, para los que algunos autores prefieren la combinación.⁶² *E. coli* y las especies de *Klebsiella* y *Proteus* no requieren tratamiento combinado.⁶³

g) Bacteriemias polimicrobianas

La presencia de más de un patógeno en los hemocultivos se denomina bacteriemia polimicrobiana. Esta patología representa un 10% del total de las bacteriemias y produce una mortalidad del 35%.⁶⁴ Generalmente son de origen intranosocomial y obedecen a focos clínicos gastrointestinales, de piel o del tracto urinario.

El tratamiento debe hacerse sobre la base del foco, recordando que con mucha frecuencia participan microorganismos anaerobios.⁶⁵ En estos casos, la combinación de una cefalosporina de tercera generación junto con metronidazol o de ampicilina y sulbactam son tratamientos eficaces^{15,66} (véase *Tabla 4*).

¿Cómo debe ser el tratamiento antibiótico de la sepsis en el niño inmunocomprometido?

Los pacientes con inmunocompromiso tienen mayor predisposición a padecer infecciones graves. Estas infecciones producen alta mortalidad según el tipo de inmunosupresión. Los pacientes hematooncológicos, los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, las enfermedades inmunológicas congénitas o adquiridas y la inmunosupresión medicamentosa son las más frecuentes en la práctica diaria. Estos niños tienen predisposición a padecer bacteriemias por patógenos no habituales y oportunistas. Predominan en estos casos los bacilos gramnegativos (como *K. pneumoniae*, *E. coli* o *P. aeruginosa*), los cocos grampositivos meticilino-resistentes (por ejemplo, *S. aureus*, *Staphylococcus coagulasa-negativo*) y los hongos (como *Candida sp.*).^{67,68}

Antes de indicar el tratamiento empírico se deberá valorar:

- El tipo de inmunosupresión.
- La presencia de foco clínico acompañante.
- La neutropenia.
- Otros medicamentos administrados concomitantemente.

Habitualmente el tratamiento debe incluir una cefalosporina de tercera generación con acción antipseudomonas, un carbapenem o piperacilina-tazobactam. Esta decisión deberá tomarse conociendo los patrones de resistencia a los antibióticos del lugar donde se atiende al paciente. Se pueden administrar solos o junto con un aminoglucósido. El agregado de antifúngicos en

forma empírica se reserva para los niños con sepsis con neutropenia y fiebre.¹⁴

¿Cómo es el tratamiento antibiótico de los niños con sepsis asociada a catéteres endovasculares?

La presencia de un catéter endovascular por períodos breves o prolongados aumenta la posibilidad de que el paciente presente una infección sistémica. En las últimas décadas se ha observado un incremento importante en el uso de estos dispositivos que ayudan a realizar tratamientos en estos pacientes.⁶⁹

Asimismo, se han observado cambios epidemiológicos en los patógenos que causan infecciones relacionadas con los catéteres. Los cocos grampositivos son los prevalentes (por ejemplo, *S. aureus*, *S. coagulasa-negativo*). En segundo lugar, los bacilos gramnegativos y luego los hongos.⁷⁰

En todo paciente con sepsis y con un catéter vascular deberá descartarse una infección relacionada con él. Las técnicas microbiológicas de cultivo cuantitativo y semicuantitativo son ideales para el acercamiento diagnóstico de la etiología.^{71,72}

El tratamiento empírico debe realizarse con vancomicina a través del catéter, si éste es un dispositivo permanente (implantable o semiimplantable) y se agregará ceftazidima para la cobertura de los bacilos gramnegativos.

Ante la sospecha de sepsis deberán extraerse todos los catéteres transitorios. La conducta frente a los catéteres permanentes varía de acuerdo con la circunstancia. La extracción del catéter permanente solamente

TABLA 4. Tratamiento antibiótico recomendado para el niño con sepsis de acuerdo con el patógeno aislado

Patógeno	Antibiótico recomendado
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino-sensible	Cefalotina
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino-resistente	Vancomicina
<i>Haemophilus influenzae</i> b no productor de beta-lactamasas	Ampicilina
<i>Haemophilus influenzae</i> b productor de beta-lactamasas	Cefotaxima o ceftriaxona
<i>Streptococcus pneumoniae</i> sensible a la penicilina	Penicilina
<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a la penicilina	Cefotaxima o ceftriaxona
<i>Neisseria meningitidis</i>	Cefotaxima o ceftriaxona
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Penicilina
Bacilos gramnegativos	De acuerdo con el antibiograma

Vancomicina si el paciente tiene una cepa con una CIM a 2 µg/ml y sin buena respuesta clínica, con shock o neumonía multifocal. En pacientes con SST se debe agregar clindamicina.

está indicada frente a las siguientes circunstancias:^{74,75}

- Celulitis grave sobre la zona del catéter.
- Sepsis sin foco.
- Infección recurrente.
- Fracaso del tratamiento médico (valorado a las 48 horas con cultivo de control).
- Infección por: *P. aeruginosa* (particularmente si hay celulitis acompañante), por especies de *Bacillus*, *Corynebacterium*, micobacterias u hongos.

Siempre deberá valorarse el tratamiento con la obtención del cultivo y la tipificación y sensibilidad del patógeno aislado. Se debe realizar cultivo de control entre las 48 y 72 horas para valorar la respuesta al tratamiento.

CONCLUSIONES

La sepsis es una entidad clínica grave, que produce alta morbimortalidad. Requiere un tratamiento antibiótico rápido, que involucre antimicrobianos de bajo costo, baja toxicidad y acción bactericida. Este tratamiento debe indicarse basando la elección en las características clínicas y epidemiológicas del paciente. Siempre se deberá contar con un laboratorio de microbiología que facilite el aislamiento y la sensibilidad de los patógenos aislados y en todas las ocasiones se deberá evaluar el tratamiento definitivo a las 48-72 horas del tratamiento, teniendo en cuenta la respuesta clínica y los resultados del laboratorio. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Sáez-Llorens X, Mc Cracken GH Jr. Septicemia and septic shock. En: Long S, Pickering L, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Nueva York: Churchill Livingstone 1997; 102-107.
2. Jafari HS, Mc Cracken GH Jr. Sepsis and septic shock: a review for clinicians. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:739-749.
3. Jacobs RF, Sowell MK, Moss MM, et al. Septic shock in children: bacterial etiologies and temporal relationships. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:196-200.
4. Sáez-Llorens X, Mc Cracken GH Jr. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 1993; 123:497-508.
5. Ellner JJ. Septic shock. *Pediatr Clin North Am* 1983; 30:365-71.
6. Giroir BP. Mediators of septic shock. New approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. *Crit Care Med* 1993; 21:780-789.
7. Bone RC. Lets agree on terminology: Definitions of sepsis. *Crit Care Med* 1991; 19:973-976.
8. American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-55.
9. Centers for Disease Control. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia. United States, 1979-1987. *MMWR* 1990; 39:31-4.
10. Wenzel WP. The mortality of hospital-acquired bloodstream infections: need for a new vital statistic? *Int J Epidemiol* 1988; 17:225-7.
11. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg S, et al. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:819-25.
12. Ashkenazi S, Samra Z, Konisberger H, et al. Factors associated with increased risk of inappropriate empiric antibiotic treatment of childhood bacteremia. *Eur J Pediatr* 1996; 155:545-550.
13. Ashkenazi S, Leibovici L, Samra Z, et al. Risk factors for mortality due to bacteremia and fungemia in childhood. *Clin Infect Dis* 1992; 14:949-51.
14. Paganini H. Sepsis. En: Haga su diagnóstico en Infectología Pediátrica. Buenos Aires: Interamericana, 2000: 255-261.
15. Bryan C. Clinical implications of positive blood cultures. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2:329-353.
16. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:444-465.
17. Gill VJ, Fedorko DP, Witebsky FG. The clinician and the Microbiology Laboratory. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 5ª ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 189-190.
18. Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Quality standard for the treatment of bacteremia. *Clin Infect Dis* 1994; 18:428-30.
19. Gross PA, Saul ZK, Juyumeu A. Applying a standard of care to the quality assessment of bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13:403-6.
20. Paganini H, González F, Casimir L, et al. Extranosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremias in children. Risk factors of mortality. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 281-286.
21. Paganini H, Rosanova M, González F y col. Bacteriemia por *S. aureus* en niños: hallazgos clínicos de 102 casos. *Medicina Infantil* 1994; 1:317-322.
22. Paganini H, Rodríguez-Brischcke T, Casimir L, et al. Risk factors of acquisition of nosocomial bacteremias. A case-control study. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59:43-48.
23. Paganini H, González F, Casimir L, y col. Análisis clínico y de los factores de riesgo de mortalidad de niños con bacteriemia causadas por *S. aureus*. *Medicina Infantil* 1999; 6:204-210.
24. Mulligan ME, Murray-Leisure K, Ribner BS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993; 94:313.
25. Conterno LO, Wey SB, Castelo A. Risk Factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:32-37.
26. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:135.

27. Edmond MB, Wenzel RP, Pasculle AW. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. Perspective on measures needed for control. *Ann Intern Med* 1996; 124:329-334.
28. Steinberg P, Clark CC, Hackman BO. Nosocomial and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremias from 1980 to 1993: Impact of intravascular devices and methicillin resistance. *Clin Infect Dis* 1996; 23:255-259.
29. Frimodt-Moller N, Espersen F, Rosdahl VT. Antibiotic treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis. A review of 119 cases. *Acta Med Scand* 1987; 222:175-182.
30. Karchmer AW, Gibbons GW. Infections of prosthetic heart valves and vascular grafts. En: Bisno AL, Waldvogel FA, eds. *Infections associated with indwelling devices*. 2ª ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1994: 213-249.
31. Thompson RL. Staphylococcal infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57:106.
32. Tarral E, Jehl F, Tarral A, et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in children. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21(Suppl A):47-51.
33. Debbag R, Sarkis C, Gomez S, y col. Tratamiento ambulatorio de las infecciones severas (TAIS). Una nueva modalidad de atención infectológica. *Medicina Infantil* 1996; 3:164-169.
34. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:302-317.
35. Adams WG, Deaver SL, Cochi BD, et al. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 1993; 269:221-226.
36. Doern GV, Brueggemann AB, Pierce G, et al. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of beta-lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavunate: results of a national multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:292-297.
37. Moxon ER, Murphy TF. *Haemophilus influenzae*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 5ª ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 2369-2383.
38. Bantar C, Famiglietti A, Goldberg M, et al. Sistema informático de resistencia (SIR). Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica. Análisis comparativo de dos cortes de prevalencia durante el año 1998. *Boletín N° 138*, noviembre y diciembre de 1999.
39. Arditi M, Herold BC, Yogev R. Cefuroxime treatment failure and *Haemophilus influenzae* meningitis: case report and review of the literature. *Pediatrics* 1989; 84:132-135.
40. Hatch DL, Overturf GD. Delayed cerebrospinal fluid sterilization in infants with *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *J Infect Dis* 1989; 160:711-715.
41. Paganini H. Fiebre sin foco en el niño de 3 a 36 meses de vida. *Infectología para la práctica diaria*. Buenos Aires: Ediciones FUNCEL, 1998: 77-86 [Tomo 3].
42. Thornsberry C, Brown SD, Yee C, et al. Increasing penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in the US: effect on susceptibility to oral cephalosporins. *Infect Med* 1993; 38:2419-2415.
43. Spika JS, Facklam RR, Plikaytis BD, et al. The pneumococcal surveillance working group. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1979-1987. *J Infect Dis* 1991; 163:1273-1278.
44. Mc Craken GH Jr. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae*: a problem in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:424-428.
45. Ruvinsky R, Gentile A, Regueira M, y col. Infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*: estudio epidemiológico e importancia del desarrollo de un sistema de vigilancia. *Arch. argent. pediatr* 2002; 100 (1): 31-43.
46. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. *Pediatrics* 1997; 99:289-299.
47. Kaplan SL, Mason EO Jr. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:628-644.
48. Cookson ST, Condes JL, Lotero JO et al. Disco fever: epidemic meningococcal disease in northeastern Argentina associated with disco patronage. *J Infect Dis* 1998; 178:266-9.
49. Saez-Nieto JA, Luján R, Berron S, et al. Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Spain: 5-year history (1985-1989). *Clin Infect Dis* 1992; 14:394-402.
50. Lopardo H, Santander C, Ceinos MC, et al. Isolation of moderately penicillin-susceptible strains of *Neisseria meningitidis* in Argentina. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1728-9.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Control and prevention of meningococcal disease and control and prevention of serogroup C meningococcal diseases: Evaluation and management of suspected outbreaks. *MMWR* 1997; 46(RR-5):1-22.
52. Johnson DR, Stevens DL, Kaplan EL. Epidemiology analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. *J Infect Dis* 1992; 166:374-382.
53. Paganini H, Luppino V, Hernández C, y col. Infecciones invasivas por *Streptococcus* beta hemolítico del grupo A. *Arch. argent. pediatr* 2001; 99:9-13.
54. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, et al. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics* 1995; 96: 758-764.
55. Coonan KM, Kaplan EL. In vitro susceptibility of recent North American group A streptococcal isolates to eleven oral antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:630-635.
56. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. En: Peter G, ed 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25ª ed. Elgroove Village, Ill: American Academy of Pediatrics, 2000: 483-494.
57. Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis* 1995; 1:69-78.
58. Pittet S, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality and

- contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995; 155:1177-1184.
59. Rodríguez DC, Tauxe RV, Rooney B. International increases in *Salmonella enteritidis*: a new pandemic? *Epidemiol Infect* 1990; 105:21-27.
 60. Rosanova M, Paganini H, Lopardo H, et al. Risk factors for mortality of extraintestinal infections caused by *Salmonella sp* in children. *Int J Infect Dis* (en prensa).
 61. Cherubin CE. Cephalosporin therapy for salmonellosis. *Arch Intern Med* 1986; 146:2149-2152.
 62. Pizzo P. Use of third-generation cephalosporins: *Pseudomonas*. *Hosp Pract* 1991; 26(Suppl 4):18-21; discussion, 48-50.
 63. Gallager PG. *Enterobacter* bacteremia in pediatric patients. *Rev Infect Dis* 1990; 12:808-812.
 64. Klastersky J, Meunier-Carpentier F, Prevost JM. Significance of antimicrobial synergism for the outcome of gram-negative sepsis. *Am J Med Sci* 1997; 273:157-167.
 65. Weinstein MP, et al. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiology observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5:35.
 66. Finegold SM, Wexler HM. Therapeutic implications of bacteriologic findings in mixed aerobic-anaerobic infections. *Antimicrob Ag Chemother* 1988; 32:611-616.
 67. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991; 214:543-549.
 68. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25:551-573.
 69. Viscoli C, Castagnola E, Rogers DD. Infections in the compromised child. *Clin Haematol* 1991; 2:511-543.
 70. Smyth EG, Keane NA, Lane BE, et al. Vascular catheter-related sepsis. Diagnosis and prevention. *J Hosp Infect* 1992; 22:81.
 71. Prince A, Heller BV, Levy J, et al. Management of fever in patients with central vein catheters. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5:20-24.
 72. Maki D, Weisa C, Sarafin H. A semiquantitative method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977; 296:1305-1309.
 73. Cleri D, Corrado M, Seligman S. Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts. *J Infect Dis* 1980; 141:781-786.
 74. Olson IE, Lam K, Bodey GP, et al. Evaluation of strategies for central venous catheter replacement. *Crit Care Med* 1992; 20:797-804.
 75. Cook D, Randolph A, Kernerman P, et al. Central venous catheter replacement strategies: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 1997; 25:1417-1424.