

J. Casado Flores\*, A. Blanco Quirós\*\*

*An Esp Pediatr* 1999;50:346-352.

## Sepsis meningocócica y shock séptico: Medidas eficaces, tratamientos controvertidos

### Introducción

La sepsis y el shock séptico es uno de los problemas más frecuentes y graves, tanto en las unidades de cuidados intensivos neonatales y pediátricos, como de adultos. Su mortalidad a pesar de los nuevos tratamiento continua siendo muy alta, en torno al 50%, tanto en niños<sup>(1)</sup>, como en adultos<sup>(2,3)</sup>. El shock meningocócico es el prototipo de shock séptico y por ello el presente artículo desarrolla el abordaje terapéutico de ambos de manera conjunta.

Aunque las causas de la sepsis grave difieren de las distintas edades de la vida, la *Neisseria meningitidis* continúa siendo en nuestro medio un agente etiológico fundamental por encima de los 2 meses; también *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus*<sup>(4)</sup>. La mortalidad de la sepsis meningocócica sin shock fue en una revisión de 30 series de la literatura del 37%<sup>(5,6)</sup>. La incidencia de shock séptico en la infección meningocócica es del 17%<sup>(7)</sup> y su mortalidad oscila entre el 34% en los niños asistidos en cuidados intensivos<sup>(8)</sup> y el 73%<sup>(9)</sup>.

El tratamiento actual no controvertido del shock séptico se basa en cuatro pilares: a) administración de antibióticos de manera precoz, junto con el drenaje del foco séptico si lo hubiera; b) administración de fluidos para rellenar el espacio vascular; c) drogas vasoactivas para contrarrestar los cambios cardiocirculatorios secundarios a la activación de la respuesta inflamatoria; d) medidas de soporte vital consistentes en oxígeno, intubación traqueal y ventilación mecánica para disminuir el consumo de O<sub>2</sub>; administración de factores de coagulación, plasma fresco congelado, cuando su descenso por consumo, conduce a hemorragias.

En este artículo analizaremos también otros tratamientos controvertidos destinados a la depuración de sustancias proinflamatorias mediante técnicas de filtrado plasmático (plasmaféresis, hemofiltración, exanguinotransfusión) y técnicas de soporte vital con ECMO.

Existen otros tratamientos en fase de experimentación destinados a la modulación de la actividad inflamatoria mediante anticuerpos antiendotoxina, anticuerpos monoclonales anti-TNF,

anti-IL-1, anticuerpos antirreceptores de adhesión en las células endotelianas y en los leucocitos (anticuerpos monoclonales anti-CD-18). Han sido también usados fármacos modificadores de la respuesta inflamatoria del huésped, tales como ibuprofeno y corticoides; estos últimos utilizados en el pasado, proscritos después, están recientemente siendo rescatados.

### Sepsis meningocócica. Criterios de gravedad

Con la intención de identificar variables clínicas y analíticas que permitan conocer de manera precoz la gravedad del paciente, han sido descritos múltiples sistemas pronósticos en la sepsis meningocócica y síndrome de la púrpura séptica infantil<sup>(10-22)</sup>. La mayoría de estas escalas pronósticas no han sido validadas por lo que se desconoce su valor predictivo para identificar los pacientes con riesgo de muerte.

Para la elaboración de estas escalas se han utilizado variables sólo clínicas<sup>(8,9)</sup>, clínicas-analíticas<sup>(12,13-20)</sup> o sólo analíticas<sup>(21-23)</sup>. Las variables clínicas que más se han asociado con el mal pronóstico son las hemodinámicas, especialmente hipotensión arterial<sup>(10,12,14,16)</sup>, frialdad de extremidades<sup>(11,16)</sup> y acidosis metabólica<sup>(14,16,18)</sup>, rápido empeoramiento del estado general o de la púrpura<sup>(12,13,16)</sup>, coma<sup>(14,16,17)</sup>, presencia de CID o alteración de la coagulación y ausencia de meningitis<sup>(11-13,15-17)</sup> (Tabla I).

Aunque estas escalas son empleadas de rutina, sólo algunas han sido realizadas prospectivamente y posteriormente validadas<sup>(24)</sup>. Nosotros recomendamos por su sencillez y fiabilidad la escala de Glasgow para sepsis meningocócica -EGSM-<sup>(16,24)</sup> (Tabla II) y la de Castellanos<sup>(20)</sup> (Tabla III). En la tabla I se resumen las variables clínicas y analíticas asociadas con mal pronóstico.

### El papel del intestino

En la sepsis y en cualquier otra condición en la que desciende la perfusión sanguínea, el área gastrointestinal (GI) es la primera en desarrollar isquemia y la última en recuperarse. En el shock séptico la perfusión GI permanece disminuida para las demandas metabólicas muy incrementadas de esta área<sup>(25)</sup> lo que genera hipoxia GI. Esta puede medirse a través de la tonometría gástrica, una técnica casi incruenta que mide el pH de la mucosa GI (pH<sub>i</sub>). El pH<sub>i</sub> ha demostrado ser, tanto en niños (pH<sub>i</sub> < 7,30)<sup>(26)</sup>, como en adultos (pH<sub>i</sub> < 7,35)<sup>(27,28)</sup>, un predictor independiente de mortalidad y de evolución hacia el fracaso mul-

\*Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Niño Jesús. Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma. Madrid.

\*\*Area de Pediatría. Universidad de Valladolid

Correspondencia: J. Casado Flores. UCIP. Hospital Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid

Tabla I Variables asociadas con incremento de la mortalidad

|   | Referencias       |
|---|-------------------|
| - Shock (TA sistólica < 70 mm Hg en < 4 años; < 80 mm Hg en > 4 años) | 10-14,24          |
| - Tª diferencial rectal/periférica > 3° C                             | 16,17,24          |
| - Frialdad de extremidades.   | 12,13,19          |
| - Empeoramiento rápido del estado general                             | 11,16             |
| - Relleno capilar enlentecido (> 3 segundos)                          | 24                |
| - Acidosis metabólica   | 14,16,17,19,20,24 |
| - Ausencia de clínica meningitis o LCC con < 20 cél./mm <sup>3</sup>  | 11-13,15,24       |
| - Coma o estupor  | 12,14,15,20,24    |
| - Neutropenia < 1000 mm <sup>3</sup>                                  | 19                |
| - Leucopenia < 10.000 mm <sup>3</sup>                                 | 12,14,15          |
| - Trombopenia < 100.000 mm <sup>3</sup>                               | 13,15             |
| - Disfunción miocárdica (por ecocardiografía)                         | 35                |
| - Hiperpotasemia (K > 5 mEq/l.)                                       | 15                |
| - Empeoramiento rápido de la púrpura.                                 | 16,18             |

Tabla III Escala de Castellanos

| Variable                           | Puntos | Total puntos   | Mortalidad% |     |     |      |     |      |  |
|------------------------------------|--------|--|-------------|-----|-----|------|-----|------|--|
| Varón                              | 1      | <table border="0"> <tr> <td>&lt; 3</td> <td>1,8</td> </tr> <tr> <td>3-7</td> <td>37,7</td> </tr> <tr> <td>&gt; 7</td> <td>97,6</td> </tr> </table> | < 3         | 1,8 | 3-7 | 37,7 | > 7 | 97,6 |  |
| < 3                                | 1,8    |  |             |     |     |      |     |      |  |
| 3-7                                | 37,7   |  |             |     |     |      |     |      |  |
| > 7                                | 97,6   |  |             |     |     |      |     |      |  |
| Hipotensión refractaria*           | 2      |  |             |     |     |      |     |      |  |
| EB < -10 mmol/L                    | 1      |  |             |     |     |      |     |      |  |
| Coma**                             | 2      |  |             |     |     |      |     |      |  |
| Leucocitos < 4.000 mm <sup>3</sup> | 1      |  |             |     |     |      |     |      |  |
| PTT > 150%                         | 1      |  |             |     |     |      |     |      |  |
| Cianosis                           | 2      |  |             |     |     |      |     |      |  |
| Oliguria (< 1 ml/kg/hora)          | 1      |  |             |     |     |      |     |      |  |

\* Hipotensión arterial (TA sistólica < 75 mm Hg en < 4 años ó < 85 mm Hg en > 4 años), que no se normaliza tras 2 horas de tratamiento con fluidos y drogas vasoactivas.  
 \*\* < 8 puntos Escala de Coma de Glasgow modificada para niños (Simpson y Reilly. Lancet 1982; 2:450.)

tiorgánico y la muerte. Ha sido recientemente demostrado que los niños con shock séptico que fallecen, tienen al ingreso un bajo pH<sub>i</sub> (pH<sub>i</sub> < 7,32), siendo éste un predictor pronóstico superior a los niveles de lactato sanguíneo<sup>(29)</sup>.

### Clasificación de la sepsis meningocócica

Al objeto de aplicar las adecuadas medidas de monitorización y tratamiento, nosotros al ingreso en la UCIP clasificamos, a los pacientes con sepsis meningocócica y/o con síndrome purpúrico febril, sugestivos de aquella etiología, en los siguientes grupos:

I) Sepsis meningocócica no grave. Definida como fiebre y petequias, con o sin meningitis, ningún signo de colapso cardiocirculatorio y ausencia de coma.

Tabla II Escala de Glasgow para la sepsis meningocócica (EGSM)

| Factor  | Puntos    |
|---|-----------|
| Hipotensión (TA sistólica < 75 mm Hg en < 4 años; < 80 mm Hg en > 4 años) | 3         |
| Gradiente de Tª piel/recto > 3°C o frialdad cutánea                       | 3         |
| Déficit de bases ≤ -8 mmol/L  | 1         |
| ECG* < 8 o disminución de ≥ 3 puntos en 1 hora                            | 3         |
| Ausencia de meningismo  | 2         |
| Empeoramiento durante la última hora                                      | 2         |
| Equimosis diseminadas o lesiones crecientes                               | 1         |
| <b>Total puntos:</b>  | <b>15</b> |

\* Escala de coma de Glasgow modificada para niños [Simpson y Reilly. Lancet 1982; 2:450]

II) Sepsis aparentemente no graves con criterios de mal pronóstico. Pacientes que en el momento de la admisión no presenta estado de gravedad, pero tienen riesgo de agravamiento. Requisitos ≥ 2 criterios de la tabla I y/o puntuación en la EGSM ≥ 6 (Tabla II).

III) Sepsis meningocócica grave. Son los que presentan en el momento de su admisión uno o más de los siguientes criterios:

a) Shock (TA sistólica < 75 mm Hg en menores de 4 años o < 85 mm Hg en > 4 años) o alteración de la perfusión tisular (> 3 segundos de relleno capilar).

b) Coma (< 8 puntos de la escala de coma de Glasgow<sup>(27)</sup>).

c) Extensión rápida de la púrpura (> doble de las lesiones iniciales en < 2 horas) o equimosis generalizada.

d) Puntuación en la EGSM de 7-8.

IV) Meningococemia fulminante presumiblemente mortal. Aquellos niños con posibilidades casi nulas de supervivencia porque cumplen alguno de los siguientes requisitos:

a) Shock séptico establecido refractario al tratamiento (shock con hipotensión arterial que no responde a tres horas de expansión volémica, drogas vasoactivas y presoras).

b) Púrpura-equimosis generalizada, confluyente, que afecta a gran parte de extremidades y del resto de la superficie corporal, acompañada de frialdad y palidez de las partes acras con o sin necrosis.

c) Puntuación en la EGSM > 10 (mortalidad 87%).

### Tratamiento

El abordaje terapéutico, tanto de la sepsis meningocócica, como del shock séptico, depende de la gravedad y fase evolutiva de la enfermedad.

Los pacientes sépticos con riesgo y los etiquetados como sepsis meningocócica no grave (grupo I) deben ser vigilados estrechamente la hemodinámica (TA, perfusión capilar, diuresis, frecuencia cardíaca, saturación O<sub>2</sub> por oximetría del pulso y

ECG) y el estado de conciencia, durante las primeras 24-36 horas y tratados con antibióticos (cefotaxima o penicilina). Después son dados de alta a una sala de hospitalización o trasladados a su hospital de referencia. La antibioterapia se mantiene durante 7 días.

Los pacientes pertenecientes al grupo II (sepsis aparentemente no graves con riesgo de agravamiento) deben ser sometidos a una monitorización mayor que incluya, además temperatura diferencial recto-piel, presión venosa central -PVC- (para lo que se insertará un catéter percutáneo por una de las vías venosas- centrales, (preferentemente la femoral por la posibilidad de hemostasia y ausencia de neumo-hemotórax) y TA continua (cruenta) o discontinua cada 30 minutos. Además de la antibioterapia el tratamiento incluirá fluidos y drogas vasoactivas. La expansión del volumen circulante con fluidos se realiza siempre que exista taquicardia (en ausencia de fiebre o dolor), relleno capilar lento o alargado y PVC < 10 mm Hg, lactoacidosis u oliguria (diuresis < 1 ml/kg/hora) incluso en ausencia de hipotensión arterial o signos de shock evidente. Se administrarán cristaloides (suero salino fisiológico, Ringer lactato) o coloides (seroalbúminas al 5%, hidroxietil almidón o gelatina) a la dosis de 20 ml/kg de peso en los primeros 10-20 minutos. Esta dosis puede repetirse si persisten los signos que la indican, siempre que la PVC permanezca por debajo de 10 mm Hg. Aunque lo aconsejable es disponer de PVC para conocer el volumen de expansión de volemia, esta medida no siempre está disponible en los primeros momentos, por lo que el volumen de fluidos debe repetirse hasta lograr la mejoría clínica. Se administra dopamina en perfusión continua a la dosis de 5-20 µg/kg/minuto y de persistir el deterioro clínico se asociarán otras drogas, como en los pacientes más graves del grupo III.

A los niños pertenecientes al grupo III (sepsis meningocócica muy grave) se les insertará además una sonda vesical, nasogástrica y arterial para la monitorización continua de la TA, y sonda traqueal para la ventilación mecánica<sup>(31)</sup>. Si fuera posible se colocará un tonómetro gástrico para la determinación seriada de la perfusión del área esplácnica a través del pH intramural gástrico (pH<sub>i</sub>) o de la pCO<sub>2</sub> regional gástrica.

Estos pacientes requieren en las primeras horas de una agresiva expansión del volumen vascular, utilizando los mismos fluidos del grupo anterior, pero a mayor velocidad de infusión, 20 ml/kg en pocos minutos llegando hasta 40-60 ml en los primeros 10 minutos<sup>(32)</sup>. La administración de fluidos debe enlentecerse si aparecen ritmos de galope, estertores en las bases pulmonares o la PVC es mayor de 12-14 mm Hg. Algunos niños responden con 50-60 ml/kg de fluidos en las primeras horas y otros necesitan hasta 200 ml/kg<sup>(31,33)</sup>. Las drogas vasoactivas se comienzan con dopamina a dosis de vasodilatación renal y esplácnica (4-5 µg/kg/min) asociada a dobutamina, 5-10 µg/kg/min. Ambas drogas pueden aumentarse hasta 40 µg/kg/min cuando la respuesta no es la adecuada (normalización de la TA, mejoría de perfusión, acortamiento del relleno capilar, mejoría del nivel de conciencia)<sup>(33)</sup>.

Tabla IV Dosis y efectos de los agentes inotrópicos

| <i>Droga</i>  | <i>Dosis (µg/kg/min)</i> | <i>Efecto</i>  |
|---------------|--------------------------|--|
| Dopamina      | 2-5<br>5-15<br>>15       | Vasodilatador renal y esplácnico<br>Beta-1 agonista, efecto inotrópico<br>Beta-1, alfa agonista (alfa > beta)<br>Vasoconstricción periférica. Arritmias<br>Aumento de la resistencia vascular pulmonar |
| Dobutamina    | 1-40                     | Beta 1 agonista, inotrópico<br>Beta 2 agonista. Vasodilatador<br>Taquicardia, extrasístole   |
| Adrenalina    | < 0,2<br>> 0,3-3         | Alfa, beta 1'2 agonista (beta > alfa)<br>Alfa agonista<br>Inotrópico. Vasoconstricción renal<br>Taquicardia. Arritmias   |
| Noradrenalina | > 0,05-2                 | Alfa, beta 1 agonistas (alfa > beta)<br>Inotrópico. Potente vasoconstrictor  |

Algunos niños precisan drogas con mayor acción presora. Cuando la respuesta continúa siendo inadecuada, se asociará una tercera droga, adrenalina (0,05-1 µg/kg/min) o noradrenalina (0,05 µg/kg/min) fármacos que pueden aumentarse hasta 3 µg/kg/min el primero y hasta 2 µg/kg/min el segundo. La noradrenalina se utiliza cada vez más frecuentemente como segunda droga, después de la Dopamina, debido a su potente efecto vasopresor, especialmente cuando se detecta descenso de la presión arterial diastólica. La depresión miocárdica en los niños con sepsis meningocócica y shock séptico no supervivientes es intensa<sup>(34)</sup>, pudiéndose objetivarse ecocardiográficamente reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; los supervivientes normalizan este parámetro ecocardiográfico en los primeros 5-7 días<sup>(35)</sup>.

Una vez logrado el efecto deseado (normalización de la TA, acortamiento del relleno capilar, mejoría de la perfusión y del nivel de conciencia) y si el paciente está estable, intentaremos el descenso de dopamina hasta 3-5 µg/kg/m, por su efecto beneficioso sobre la perfusión renal y esplácnica. La retirada del resto de las drogas vasoactivas debe comenzarse muy lentamente en las siguientes horas o días. En la tabla IV se resumen las dosis y efectos de las drogas vasoactivas.

Los pacientes pertenecientes al grupo IV (aquellos con posibilidades casi nulas de supervivencia) precisan el mismo tratamiento que el anterior grupo, ventilación mecánica desde el ingreso con PEEP, fluidos y drogas vasoactivas a altas dosis y transfusión de plasma fresco congelado. Podrán estar indicados aunque se desconocen, tratamientos en controversia tales como técnicas de depuración de sustancias proinflamatorias y procoagulantes (hemofiltración, plasmaféresis, exanguinotransfusión), fármacos fibrinolíticos (proteína C), trombolíticos (activador del plasminógeno tisular), oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).

## Tratamientos controvertidos

### Corticoides

En el pasado los corticoides fueron uno de los pilares del tratamiento del shock séptico, después fueron proscritos y en la actualidad podrían ser resucitados<sup>(36)</sup>. Efectivamente, basados en los estudios de Schumer<sup>(37)</sup> que demostró una disminución significativa de la mortalidad de los pacientes con shock séptico tratados con dosis suprafisiológicas de corticoides, éstos fueron empleados de rutina en las décadas de los 70 y 80, representando esta terapéutica uno de los pilares básicos del tratamiento del shock meningocócico<sup>(19,37)</sup>. En 1987 dos amplios estudios aleatorizados, multicéntricos, demostraron la inutilidad de los corticoides en la sepsis y shock séptico<sup>(38,39)</sup>; además, los corticoides aumentaron la mortalidad en los pacientes con fracaso renal. Un metaanálisis posterior confirmó la ineficacia sugiriendo incluso su efecto dañino<sup>(40)</sup>. Desde entonces, los glucocorticoides quedaron proscritos del arsenal terapéutico del shock séptico, aunque publicaciones con pequeñas series sugieren la mejora hemodinámica tras la administración de hidrocortisona<sup>(41,42)</sup>. Los corticoides quedaron durante la última década como droga controvertida, utilizada por algún intensivista sólo ocasionalmente y sin base científica, en las situaciones de shock séptico refractario.

Recientemente Bollaert et al.<sup>(43)</sup> en un estudio controlado doble ciego ha demostrado que la administración de dosis moderadas de hidrocortisona a los pacientes en shock séptico tardío, dependientes de drogas presoras, tiene un efecto beneficioso, mejorando, tanto la hemodinámica, como la mortalidad (22% versus 63%, pacientes tratados y grupo placebo, respectivamente). Estos efectos beneficiosos no parecen relacionados con la insuficiencia suprarrenal, sino con la resistencia de los receptores tisulares a los corticoides, inducidos por la excesiva actividad de las citoquinas<sup>(44)</sup>, ya que desde hace muchos años se conoce que los pacientes que fallecen por shock séptico tienen el cortisol y ACTH plasmáticos muy elevados<sup>(45,46)</sup>. Efectivamente, aunque los niveles de ACTH y cortisol están elevados en el plasma de los pacientes con shock séptico, éstos no pueden utilizarlos por las resistencias del órgano diana al cortisol endógeno. La utilización de glucocorticoides exógenos en dosis moderadas y de manera prolongada mejora la hemodinámica y reduce significativamente las concentraciones de citoquinas proinflamatorias circulantes y de cortisol, eleva las concentraciones de citoquinas antiinflamatorias y mejora la mortalidad<sup>(43,47)</sup>.

### Coagulación

El tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (CID) grave ha sido abordada desde hace años ante la idea de que la normalización de los parámetros de la coagulación mejoraría el pronóstico de la sepsis meningocócica grave, lo que continúa siendo en la actualidad controvertido<sup>(48)</sup>. La heparina utilizada en el pasado no ha demostrado su utilidad<sup>(49)</sup> y la administración de antitrombina III, aunque corrige las alteraciones de algunos parámetros de la coagulación, tampoco ha demostrado mejorar ni la morbilidad ni la mortalidad de la sepsis

meningocócica fulminante.

### Proteína C

La proteína C es una glucoproteína vitamina K dependiente, que una vez activada actúa como un anticoagulante natural que limita la coagulación y aumenta la fibrinólisis. Ha sido demostrado que los pacientes con sepsis meningocócica que fallecen tienen niveles de proteína C en plasma inferior a los que sobreviven<sup>(47)</sup>. Aunque existe poca experiencia, la administración de concentrado purificado de proteína C durante la fase precoz de púrpura fulminante asociada con sepsis meningocócica ha sido útil, tanto en niños<sup>(51,52)</sup>, como en modelo animal<sup>(53)</sup>, y recientemente en adultos<sup>(54)</sup>; en estos la administración de 100 UI/kg de concentrado purificado de proteína C cada 6-8 horas mejora la severidad de coagulopatía, la isquemia periférica y las manifestaciones de fracaso multiorgánico y SDRA sin efectos secundario alguno. En otro estudio, la infusión de proteína C para mantener los niveles plasmáticos entre 8,8 y 1,2 UI/ml combinado con hemofiltración se asoció con la supervivencia de los 12 pacientes<sup>(55)</sup>.

El número de pacientes tratados con proteína C son todavía anecdóticos, lo que no permite sacar conclusiones, e impide en la actualidad aconsejar esta terapéutica.

### Activador del plasminógeno tisular

La terapéutica trombolítica con activador del plasminógeno tisular recombinado ha mostrado mejorar la perfusión tisular y la hemodinámica de pacientes con púrpura fulminante y shock meningocócico. Desafortunadamente el número de pacientes tratados es pequeño<sup>(56,57)</sup> y el riesgo de hemorragia hacen todavía desaconsejable esta terapéutica, al menos hasta que concluya un estudio multicéntrico actualmente en curso<sup>(58)</sup>.

La normalización de los niveles circulantes de AT-III y proteína C pueden realizarse con grandes volúmenes de plasma fresco congelado o con pequeños volúmenes de concentrados de AT-III y proteína C<sup>(52)</sup>.

## Terapéutica experimental

### Terapias extracorpóreas

La **exanguinotransfusión** ha sido empleada con éxito en series pequeñas de neonatos y lactantes pequeños con sepsis y shock séptico<sup>(59)</sup>. La **plasmaféresis** también ha sido utilizada para corregir el déficit de factores de la coagulación y el desequilibrio entre factores profibrinolíticos y antitrombóticos en pacientes sin sobrecarga de fluidos, habiéndose obtenido, en grupos pequeños, tasas de supervivencias del 90%<sup>(60)</sup>. La oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) ha sido empleada en neonatos<sup>(8,61,62)</sup> y niños<sup>(63)</sup> con shock séptico refractario al tratamiento, presumiblemente de evolución fatal, con tasas de supervivencia del 50%.

La **hemofiltración** veno-venosa continua es un técnica relativamente sencilla que permite depurar citoquinas circulantes proinflamatorias<sup>(64)</sup>, especialmente IL-1 y TNF- $\alpha$ , lo que mejora la estabilidad hemodinámica pudiendo prevenir el fracaso multiorgánico. El aumento de IL-1 y TNF- $\alpha$  en el plasma de los

pacientes con shock séptico<sup>(65)</sup> y meningococemia<sup>(66)</sup> se correlaciona con un peor pronóstico, por lo que ha sido empleado como tratamiento de estas patologías<sup>(8)</sup>.

### Terapias con inmunomoduladores

En los últimos años se están investigando diferentes tratamientos destinados a modular la respuesta inflamatoria exagerada del huésped a la infección. Se han utilizado anticuerpos antiendotoxina (HA-1A) con resultados negativos, incluso con aumento de la mortalidad<sup>(67,68)</sup>. También ha sido empleado anticuerpos monoclonales anti-TNF en amplios estudios aleatorizados doble ciego sin encontrarse mejoría en la supervivencia ni en la rapidez de la recuperación<sup>(69,70)</sup>. La administración de una proteína fabricada mediante la fusión de receptores de TNF con la porción Fc de IgG<sub>1</sub>, tampoco ha demostrado utilidad, aumentando la mortalidad al hacerlo la dosis<sup>(71)</sup>.

La administración de ibuprofeno con el objetivo de disminuir la activación del ácido araquidónico, incrementado en el shock séptico, tampoco mejoró la supervivencia, aunque disminuyó la fiebre, la taquicardia y el consumo de oxígeno<sup>(72)</sup>.

Giroir et al.<sup>(73)</sup> trataron a 26 niños con sepsis meningocócica graves con un producto experimental (BPI-bactericidas/"permeability-increasing protein"), que se encuentra en los gránulos azurófilos de los polimorfonucleares y se fija a las bacterias y sus endotoxinas. Aunque falleció sólo un paciente, mortalidad muy inferior a la esperada, según la puntuación de la EGSM, niveles de endotoxemia o de IL-6 plasmáticas, el estudio fue muy criticado por la administración de un producto poco conocido a niños y además se realizó sin grupo control. En resumen, las terapias para frenar la respuesta inflamatoria no han demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con shock séptico, por lo que su uso no está justificado. Además se están ensayando estrategias para estimular la respuesta inflamatoria, con interferón, factor estimulante de colonias de granulocitos, pentoxifilina o IL-14<sup>(74)</sup> con el objetivo de modular-frenar la excesiva respuesta inflamatoria del huésped a la agresión séptica, encontrándose estos ensayos en fase de investigación, por lo que todavía no puede recomendarse su empleo.

### Conclusiones

En conclusión, el shock séptico de cualquier etiología continúa teniendo una alta morbimortalidad en cualquier edad de la vida. El tratamiento se basa en medidas de soporte y reanimación cardiocirculatoria con fluidos cristaloides o coloides, drogas vasoactivas y presoras, antibióticos y drenaje del foco séptico, si lo hubiera. La agresividad terapéutica del shock séptico en general y de la sepsis meningocócica en particular depende de la situación clínica y de la severidad del cuadro, que se realiza con la aplicación de alguna escala específica de gravedad. Las técnicas extracorpóreas de depuración de mediadores inflamatorios parecen mejorar la mortalidad, aunque todavía no se dispone de experiencia suficiente para recomendar su empleo. Los corticoides utilizados en el pasado, proscritos después, parece que pueden desempeñar un papel terapéutico en la fase tar-

día del shock séptico, aunque también son necesarios más estudios para recomendar su uso rutinario. Todos los intentos por modular la respuesta inflamatoria del huésped a la infección han fracasado o están en vías de investigación, por lo que su empleo no está en la actualidad justificado.

### Bibliografía

- 1 Jafari HS, McCracken GH. Sepsis and septic shock: A review for clinicians. *Pediatr Infect Dis* 1992; **11**:739-748.
- 2 Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multiple organ failure: A plea for comparable definitions. *Ann Intern Med* 1991; **114**:332-334.
- 3 Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J et al. Incidence, risk factors and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. *JAMA* 1995; **274**:968-974.
- 4 Sáenz-Llorens X, McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 1993; **123**:497-508.
- 5 Leclerc F, Giraud T, Delepoulle F et al. Facteurs de gravité des meningococcémies. In: Actualités in réanimation et urgences. Paris: Arnette, 1993; 105-122.
- 6 Martinot A, Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, Fourier C, Hue V. Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology and outcome. *Pediatr Emergency Care* 1997; **13**:277-281.
- 7 Berg S, Trollfors B, Alestig K, Jodal U. Incidence, serogroups and case-fatality rate of invasive meningococcal infections in a Swedish Region 1975-1989. *Scand J Infect Dis* 1992; **24**:333-338.
- 8 Mok Q, Butt W. The outcome of children admitted to intensive care with meningococcal septicaemia. *Intensive Care Med* 1996; **22**:259-263.
- 9 Sáenz-Llorens X, Vargas S, Guerra F et al. Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatrics patients in with severe systemic infectious. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**:557-561.
- 10 Barquet N, Domingo P, Caylà JA et al. Prognostic factors in meningococcal disease. Development of a bedside predictive model and scoring system. *JAMA* 1997; **278**:491-496.
- 11 Gedde-Dahl TW, Bjark P, Hoiby EA, Host JH, Bruun JH. Severity of meningococcal disease: assesment by factors and scores and implications for patient management. *Rev Infect Dis* 1990; **12**:973-992.
- 12 Stiehn ER, Damrosh DS. Factors in the prognosis of meningococcal infection. *J Pediatr* 1966; **68**:457-467.
- 13 Niklasson P, Lundbergh P, Strandell T. Prognostic factors in meningococcal disease. *Scand J Infect Dis* 1971; **3**:17-25.
- 14 Kahn A, Blun D. Factors for poor prognosis in fulminating meningococemia. Conclusions from observation of 67 childhood cases. *Clin Pediatr (Phila)* 1978; **17**:680-687.
- 15 Leclerc F, Buescart R, Gullois B et al. Prognostic factors of severe infectious purpura in children. *Intensive Care Med* 1985; **11**:140-143.
- 16 Sinclair JF, Skeoch CH, Hallworth D. Prognosis of meningococcal septicaemia. *Lancet* 1987; **II**:38.
- 17 Empanaza JI, Aldamiz-Echevarría L, Pérez-Yarza EG et al. Prognostic Score in acute meningococemia. *Crit Care Med* 1988; **16**:168-169.
- 18 Nürnberger W, Platonov A, Stannigel et al. Definition of a new score for severity of generalized Neisseria meningitidis infection. *Eur J Pediatr* 1995; **154**:896-900.
- 19 Casado Flores J. Shock endotóxico, shock meningocócico. *An Esp Pediatr* 1986; **24**:145-148
- 20 Castellanos A. Sistema de valoración pronóstica del síndrome de shock

- séptico infantil asociado con púrpura cutánea. Tesis Doctoral. Universidad de Santander 1997.
- 21 Leclerc F, Chenaud M, Delepouille F, Diependaele JF, Martinot A, Hue V. Prognostic value of C-reactive protein level in severe infectious purpura: A comparison with eight other scores. *Crit Care Med* 1991; **19**:430-432.
  - 22 Fijnvandratt K, Derkx B, Peters M et al. Coagulation activation and tissue necrosis in meningococcal septic shock: severity reduced protein C levels predict a high mortality. *Thromb Haemost* 1995; **73**:12-20.
  - 23 Hazel Zet JA, Van der Voort E, Lindemans J, Heerdt PGJ, Meijens HJ. Relation between cytokines and routine laboratory data in children with septic shock and purpura. *Intensive Care Med* 1994; **20**:371-374.
  - 24 Thomson APJ, Sills JA, Hart CA. Validation of the Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score: A 10-year retrospective survey. *Crit Care Med* 1991; **19**:26-30.
  - 25 Roukonen E, Takala J, Kari A et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; **21**:1296-1303.
  - 26 Casado Flores J, Mora E, Pérez-Corral F, Martínez-Azagra A, García-Teresa MA, Ruiz López MJ. Prognostic value of gastric intramucosal pH in critically ill children. *Crit Care Med* 1998; **26**:1123-1127.
  - 27 Doglio GR, Pusayo FJ, Egurrola MA et al. Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 1991; **19**:1037-1040.
  - 28 Gys T, Hubens A, Neels H et al. Prognostic value of gastric intramucosal pH in surgical intensive care patients. *Crit Care Med* 1988; **16**:1222-1224.
  - 29 Hatherill M, Tibby SM, Evans R, Murdoch IA. Gastric tonometry in septic shock. *Arch Dis Child* 1998; **78**:155-158.
  - 30 Jennet B, Teasdale G, Galbraith S et al. Severe head injuries in three countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; **40**:291-298.
  - 31 Carcillo JA, Cunnion RE. Septic Shock. *Crit Care Clin* 1997; **13**:553-574
  - 32 Carcillo JA, Davis AI, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; **226**:1242-1245.
  - 33 Casado Flores J. Shock séptico. Meningococemia. Drogas vasoactivas en: Casado Flores J, Serrano A eds. Urgencias y Transporte del Niño grave. Madrid. Ergon 1997; pp. 1-8.
  - 34 Mercier J, Beaufils F, Hartmann JF, Azema D. Hemodynamic patterns of meningococcal shock in children. *Crit Care Med* 1988; **16**:27-33.
  - 35 Boucek MM, Boerth RC, Artman M, Graham TP, Boucek RJ. Myocardial dysfunction in children with acute meningococemia. *J Pediatr* 1984; **105**:538-542.
  - 36 Matot I, Sprung CL. Corticosteroids in septic shock: Resurrection of the last rites? *Crit Care Med* 1988; **26**:627-630.
  - 37 Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976; **184**:333-341.
  - 38 Bone RC, Fisher CJ, Jr, Clemmer TP et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and sepsis shock. *N Engl J Med* 1987; **317**:653-658.
  - 39 The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group: Effect of high-dose glucocorticoid therapy in mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; **317**:659-665.
  - 40 Cronin L, Cook DJ, Carlet J et al. Corticosteroid for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; **23**:1430-1439.
  - 41 Briegel J, Forst H, Hellinger H et al. Contribution of cortisol deficiency to septic shock. *Lancet* 1991; **338**:507-508.
  - 42 Schneider AJ, Voerman HJ: Abrupt hemodynamic improvement in late septic shock with physiological doses of glucocorticoids. *Intensive Care Med* 1991; **17**:436-437.
  - 43 Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; **26**:645-650.
  - 44 Kam JC, Szefer SJ, Surs W et al. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol* 1993; **151**:3460-3466.
  - 45 Melby JC, Spink WW. Comparative studies on adrenal cortical functions and cortisol metabolism in healthy adults and in patients with shock due to infection. *J Clin Invest* 1958; **37**:1791-1798.
  - 46 Melby JC, Egdahl RH, Spink WW. Secretion and metabolism of cortisol after injection of endotoxin. *J Lab Clin Med* 1960; **56**:50-62.
  - 47 Meduri U, Kanangat S. Glucocorticoid treatment of sepsis and acute respiratory distress syndrome: Time for a critical reappraisal. *Crit Care Med* 1998; **26**:630-633.
  - 48 Duncan A. A new therapies for severe meningococcal disease but better outcomes? *Lancet* 1997; **350**:1565-1566.
  - 49 Kuppermann N, Inkelis S, Saladino R. The role of heparin in the prevention of extremity and digit necrosis in meningococcal purpura fulminans. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**:867-887.
  - 50 Esmon CT, Schwarz HP. An update on clinical and basic aspects of the protein C anticoagulant pathway. *Trends Cardiovasc Med* 1995; **5**:141-148.
  - 51 Gerson WT, Dickerman JD, Bovill EG et al. Severe acquired protein C deficiency in purpura fulminans associated with disseminated coagulation: Treatment with protein C concentrate. *Pediatrics* 1993; **91**:418-422.
  - 52 Rivard GE, David M, Farrel C et al. Treatment of purpura fulminans in meningococemia with protein C concentrate. *J Pediatr* 1995; **126**:646-652.
  - 53 Taylor FB Jr, Chang A, Esmon CT et al. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of Echerichia Coli infusion in the baboon. *J Clin Invest* 1987; **79**:918-925.
  - 54 Rintala E, Seppälä OP, Kotilainen P, Pettilä V, Rasi V. Protein C in the treatment of coagulopathy in meningococcal disease. *Crit Care Med* 1998; **26**:965-968.
  - 55 Smith OP, White B, Vaughan D et al. Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 1997; **350**:1590-1593
  - 56 Zenz W, Muntean W, Gallistl S et al. Recombinant tissue plasminogen activator treatment in two infants with fulminant meningococemia. *Pediatrics* 1995; **96**:144-148.
  - 57 Aiuto LT, Barone SR, Cohen PS et al. Recombinant tissue plasminogen activator restores perfusion in meningococcal purpura fulminans. *Crit Care Med* 1997; **25**:1079-1082.
  - 58 Nadel S, DeMunter C, Britto J, Habibi P, Levin M. Recombinant tissue plasminogen activator restores perfusion in meningococcal purpura fulminans (letter). *Crit Care Med* 1998; **26**:971-972.
  - 59 Hagiwara M, Ogino, Goto R. Endotoxin clearance by exchange blood transfusion in septic shock neonates. *Acta Paediatr Scand* 1983; **72**:87-91.
  - 60 Churchwell KB, McManus ML, Kent P et al. Intensive blood and plas-

- ma exchange for treatment of coagulopathy in meningococemia. *J Clin Apheresis* 199; **10**:171-177.
- 61 Hocker JR, Simpson PM, Rabalais GP, Stewart DL, Cook LN. Extracorporeal membrane oxygenation early-onset group B streptococcal sepsis. *Pediatrics* 1992; **89**:1-4.
  - 62 McCune, Short BL, Miller MK, Lotze A, Anderson KD. Extracorporeal membrane oxygenation therapy in neonates with septic shock. *J Pediatr Surg* 1990; **25**:479-482.
  - 63 Beca J, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children. *Pediatrics* 1994; **9**:726-729.
  - 64 Bellomo R, Tipping P, Boyce N. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis remove cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med* 1993; **21**:522-526.
  - 65 Marks JD, Bereman Marks C, Luce J et al. Plasma tumor necrosis factor in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1990; **141**:94-97.
  - 66 Waage A, Halstensen A, Esperik T. Association between tumor necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987; **I**:355-357.
  - 67 McCloskey RV, Straube RC, Sander C, Smith SM, Smith CR and Chess Trial Study Group. Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; **121**:1-5.
  - 68 Bone RC, Balk RA, Fein AM et al. A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody antiendotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995; **25**:994-1006.
  - 69 Abraham E, Wunderink R, Silverman H et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor  $\alpha$  in patients with sepsis syndrome. *JAMA* 1995; **273**:934-941.
  - 70 Abraham E, Anzueto A, Gutiérrez et al. Double-blind randomised controlled trial monoclonal antibody to human necrosis factor in treatment of septic shock. *Lancet* 1998; **351**:929-933.
  - 71 Fisher CJ, Agosti JM, Opal SM. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1996; **334**:1697-1702.
  - 72 Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA. The effects of Ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997; **336**:912-918.
  - 73 Giroir BP, Quint PA, Kirsch EA et al. Preliminary evaluation of recombinant amino-terminal fragment of human bactericidal/permeability-increasing protein in children with severe meningococcal sepsis. *Lancet* 1997; **350**:1439-1443.
  - 74 Faist E, Kim C. Therapeutic immunomodulatory approaches for the control of Systemic Inflammatory Response Syndrome and the prevention on sepsis. *New Horizons* 1998; **6**:S97-S102.