

Diagnóstico y tratamiento del *shock* séptico y de la sepsis asociada a disfunción orgánica

Juan Ignacio Sánchez Díaz⁽¹⁾, Juan Carlos de Carlos Vicente⁽²⁾, Javier Gil Antón⁽³⁾

⁽¹⁾ UCIP. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid

⁽²⁾ UCIP. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

⁽³⁾ UCIP. Hospital Universitario Cruces. Bizkaia

Sánchez Díaz JI, de Carlos Vicente JC, Gil Antón J. Diagnóstico y tratamiento del *shock* séptico y de la sepsis asociada a disfunción orgánica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2021;1:585-610.



RESUMEN

La sepsis sigue siendo una causa importante de morbimortalidad es nuestro medio. Aunque han disminuido las sepsis adquiridas en la comunidad en pacientes sanos vacunados, han aumentado las sepsis en pacientes con enfermedades de base, comorbilidades, inmunosupresión o procedimientos invasivos, complicando el tratamiento antibiótico empírico inicial que debe individualizarse y adaptarse a cada paciente. Aunque en Pediatría no hay una definición uniformemente aceptada de sepsis, como en adultos, hablamos de sepsis cuando existe una disfunción orgánica producida por una respuesta mal regulada a la infección. *Shock* séptico es un subgrupo de sepsis de mayor gravedad en el que existe una afectación hemodinámica con hipotensión arterial, requiere administración de drogas vasoactivas o presenta hipoperfusión tisular a pesar de una adecuada expansión de volumen. Dado es que una enfermedad tiempo-dependiente, su pronóstico depende de la precocidad en su sospecha diagnóstica y en el inicio del tratamiento. Por eso, el uso sistemático de paquetes de medidas de reconocimiento y tratamiento precoz pueden contribuir a mejorar el pronóstico. Las herramientas de identificación de la sepsis basadas en signos vitales, exploración física, factores de riesgo o datos analíticos, pueden ayudar en esta detección precoz. En cuanto al tratamiento inicial, es clave realizar un tratamiento de soporte, sistemático y precoz, guiado por objetivos, siguiendo el esquema ABCDE, realizar una adecuada expansión de volumen, iniciar un soporte vasoactivo precoz si es necesario, utilizando como drogas de primera línea adrenalina o noradrenalina, e iniciar un tratamiento antibiótico empírico adecuado de forma inmediata.

Palabras clave: sepsis; *shock* séptico; Pediatría.

Diagnosis and treatment of septic shock and sepsis associated with organ dysfunction

ABSTRACT

Sepsis remains a major cause of morbidity and mortality in our community. Although community-acquired sepsis has decreased in healthy vaccinated patients, it has increased in patients with underlying diseases, comorbidities, immunosuppression, or invasive procedures, complicating the initial empirical antibiotic treatment that must be individualized and adapted to each patient. In spite of the fact that there is not uniformly accepted definition of sepsis in pediatrics, as in the case of adults, we speak of sepsis when an organic dysfunction occurs due to a dysregulated response to infection. Septic shock is a subgroup of a more severe type of sepsis, in which there is a hemodynamic involvement with arterial hypotension, requires the administration of vasoactive drugs and/or presents tissue hypoperfusion despite adequate volume expansion. Considering that sepsis is a time-dependent disease, its prognosis depends on the promptness of its diagnostic and an immediate beginning of its treatment. Identification tools for sepsis based on vital signs, physical examination, risk factors or analytical data can help in a quick detection. Regarding the initial treatment, it is key to carry out a systematic and early supportive treatment, guided by objectives, following the ABCDE scheme, performing an adequate volume expansion, initiating an early vasoactive support if necessary, using epinephrine or norepinephrine as first-line drugs, and start an appropriate empirical antibiotic treatment immediately.

Key words: sepsis; septic shock; pediatrics.

1. EPIDEMIOLOGÍA

La sepsis es una de las causas principales de mortalidad, morbilidad y consumo de recursos sanitarios. La incidencia de sepsis varía según los diferentes estudios, los criterios, la metodología y la población estudiada¹⁻¹⁴.

En nuestro medio el panorama epidemiológico de la sepsis está cambiando: están disminuyendo las sepsis extrahospitalarias en pacientes sanos, producidas por microorganismos incluidos en el calendario vacunal, y están aumentando en pacientes con enfermedad de base (suponen un 49-77%), inmunocomprometidos o con procedimientos invasivos.

En la infancia no hay suficientes estudios epidemiológicos para saber con certeza su impacto en nuestro medio. Aunque se estima una incidencia de 22-60 sepsis/100 000 niños, esta es mucho más alta en menores de 1 año (500-900/100 000) y disminuye posteriormente (20/100 000). Así, los pacientes neonatales suponen más de un 33% del total y los menores de 1 año, un 48-66%. La mortalidad hospitalaria global es de un 1-7% si hablamos de sepsis y de un 9-26% en caso de sepsis grave. Si nos referimos a los pacientes ingresados un UCI pediátrica, aproximadamente un 8-23% tienen sepsis y un 2-8% sepsis grave; en este último caso la mortalidad global está en 8-27%^{8-12,14}. Existe una tendencia en los últimos años a una disminución de la mortalidad^{8,12,14}.

2. DEFINICIÓN

Las definiciones pediátricas de sepsis no están actualmente tan claramente estandarizadas como lo están las de adultos, actualizadas en 2016, en el tercer consenso (también denominadas Sepsis-3)¹.

Los consensos iniciales^{2,3} se basaban en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que definía la sepsis grave en Pediatría como la presencia de una infección (sospechada o confirmada) con disfunción orgánica y el shock séptico como la sepsis que, a pesar de una adecuada expansión de volumen, presenta hipotensión arterial (signo tardío) o taquicardia con signos de hipoperfusión tisular como pulsos periféricos débiles, relleno capilar en *flush* o >2 segundos, piel moteada, frialdad de extremidades, alteración del estado de conciencia u oliguria.

En el año 2005 (Goldstein *et al.*) se realiza un consenso pediátrico cuyas definiciones son las más ampliamente utilizadas desde entonces⁴; sin embargo, son complejas y en algunos estudios se ha puesto de manifiesto su discrepancia con el criterio clínico.

En la campaña Surviving Sepsis, en el Consenso de 2016⁶, no hay recomendaciones pediátricas y en adultos se simplifica en sepsis y shock séptico, desapareciendo el concepto de sepsis grave. La sepsis sería una disfunción orgánica amenazante para la vida causada por una respuesta desregulada ante la infección. Para definir esta disfunción orgánica que produce la sepsis se propone el uso del Sepsis related Organ Failure Assessment (SOFA) (aumento agudo en el SOFA ≥ 2 puntos), pero como los criterios SOFA son muy analíticos, se propone en la detección clínica inicial utilizar un *score*

simplificado, el *quick* SOFA (qSOFA) que valora el deterioro del estado de conciencia, la tensión arterial sistólica (TAS) ≤ 100 mmHg y la frecuencia respiratoria (FR) ≥ 22 rpm (2/3 de los criterios definen la sepsis). El shock séptico sería una sepsis que a pesar de una adecuada expansión de volumen presenta hipotensión arterial mantenida que requiere drogas vasoactivas para mantener TAM ≥ 65 mmHg y tiene un ácido láctico > 2 mmol/l.

En el consenso sobre los parámetros clínicos prácticos de soporte hemodinámico de shock séptico en Pediatría y neonatos, publicados en 2017⁷, se habla de shock séptico cuando se sospecha infección y hay algún signo de perfusión tisular inadecuada o hipotensión arterial.

Por último, en el consenso pediátrico de la campaña Surviving Sepsis publicado en 2020⁸ se reconoce que la revisión de las definiciones pediátricas se encuentra actualmente pendiente. Asumiendo, a efectos de sus recomendaciones, hablar de **sepsis asociada a disfunción orgánica** y **shock séptico** cuando se asocia a disfunción cardiovascular, siguiendo las definiciones de 2005. En cuanto a los criterios de disfunción orgánica, no se pronuncia sobre cuáles debe ser, y puede incluir, entre otros, los criterios de Goldstein de 2005 (**Tablas 1 y 2**), o el SOFA adaptado a Pediatría^{5,9,13} (**Tabla 3**), en la línea de las definiciones Sepsis-3. Aunque en la detección clínica inicial pueden utilizar unos parámetros clínicos más inmediatos^{3,7}.

3. IDENTIFICACIÓN DE LA SEPSIS, CLÍNICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico precoz de la sepsis es el primer paso para realizar un tratamiento que permita disminuir su morbimortalidad. Se han descri-

Tabla 1. Parámetros para definir taquicardia, bradicardia, taquipnea, leucocitosis o hipotensión arterial el consenso pediátrico de 2005 (Goldstein *et al.*)⁴

Edad	Taquicardia FC > p95 lpm	Bradycardia FC < p5 rpm	Taquipnea FR > p95 rpm	Leucocitos/mm ³ > p95 o < p5	TAS mmHg
<7 días	>180	<100	>50	34000	<59
7 días -1 mes	>180	<100	>40	>19500 o <5000	<69 (79)
1 mes -1 año	>180	<90	>34	>17500 o <5000	<75
2-5 años	>140		>22	>15500 o <6000	<74
6-12 años	>130		>18	>13500 o <4500	<83
13-17 años	<110		>14	>11000 o <4500	<90

to diversas herramientas o paquetes sistematizados de *screening* o diagnóstico precoz de la sepsis, que pueden ayudar a detectarla más rápidamente y con menor variabilidad, aunque ninguna de estas herramientas ha demostrado su superioridad, si bien pueden ser útiles en la alarma y la detección precoz, confirmada luego por el juicio clínico (Tabla 4). Diversos sistemas de alarma basados en los registros de la historia clínica informatizada también pueden ayudar a este diagnóstico precoz.

Las manifestaciones clínicas son evolutivas y pueden variar en función del tiempo, del microorganismo causal y de las características del propio paciente. Podemos resumir que todas ellas son consecuencia de alguno de los siguientes hechos: el foco infeccioso, el agente causal, la inflamación sistémica, la disfunción cardiovascular y la disponibilidad de oxígeno disminuida o el metabolismo tisular alterado.

3.1. Valoración clínica inicial

Para la valoración clínica vital inmediata en base a prioridades, se debe comenzar por aplicar la sistemática del **Triángulo de Evaluación**

Pediátrica (aparición, respiración y circulación). En principio, la circulación es la parte fundamentalmente afectada en la sepsis y puede presentar un *shock* compensado o descompensado (con afectación del estado de conciencia).

Por lo que respecta a la **aparición**, el niño séptico suele mostrarse postrado, quejoso, hipotónico, obnubilado, irritable o ansioso. Estas alteraciones de la aparición pueden ser indicadores de una perfusión cerebral disminuida o de un foco neurológico.

En cuanto a la **respiración** se puede observar taquipnea como forma de compensación de una acidosis metabólica. Los signos de dificultad respiratoria más importantes pueden sugerir un foco pulmonar (p. ej., neumonía). En casos más extremos, la disminución del nivel de conciencia puede condicionar que el niño no sea capaz de mantener una vía aérea permeable.

En el apartado de la **circulación** podemos observar una alteración de la perfusión manifestada como palidez, acrocianosis o piel moteada. Al tacto las extremidades suelen estar frías (excep-

Tabla 2. Definiciones pediátricas⁴
Sepsis

Infección sospechada o confirmada y 2 de 4 criterios, de los cuales al menos 1 debe ser el de la temperatura o el recuento leucocitario:

- T.^a central >38,5 °C o < 36 °C
- Taquicardia >2 DS para edad, no debido otras causas (estímulos externos, drogas o dolor) o inexplicada y persistente >30 min, o bradicardia < p10 en niños <1 año no debida a otras causas (estímulo vagal, B-bloqueantes, cardiopatía congénita) o inexplicada y persistente >30 min
- Taquipnea >2 DS o necesidad de ventilación mecánica por un proceso agudo, no debida otras causas como enfermedad neuromuscular subyacente o anestesia.
- Leucocitosis o leucopenia para edad (no debida a otras causas como quimioterapia) o >10% formas inmaduras.

Sepsis grave

Sepsis con disfunción orgánica: disfunción cardiovascular o **síndrome de** distrés respiratorio agudo o dos o más disfunciones del resto de órganos

Disfunción cardiovascular

A pesar de expansión adecuada con administración de fluidos isotónicos ≥ 40 ml/kg en 1 h

– presión arterial < p5 para su edad o PAS <2 DE por debajo de lo normal para su edad

o

– necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal (dopamina >5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o cualquier dosis de adrenalina, noradrenalina o dobutamina)

o

– dos de los siguientes síntomas o signos de hipoperfusión tisular:

- Acidosis metabólica inexplicable: déficit de bases > -5 mEq/l
- Incremento de lactato arterial >2 veces por encima del normal
- Oliguria < 0,5 ml/kg/h
- Relleno capilar alargado >5 segundos
- Gradiente de TA central-periférica >3 °C

Disfunción respiratoria

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, sin cardiopatía cianótica o enfermedad pulmonar previas

– Si $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$, con infiltrado bilateral, inicio agudo y no evidencia de fallo cardiaco izquierdo, sería un SDRA, o

– $\text{PaCO}_2 > 65$ (o >20 mmHg sobre la PaCO_2 basal), o

– probada necesidad de O_2 o requerimiento >50% de FiO_2 para $\text{SatO}_2 \geq 92\%$, o

– necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva no electiva (si está en el periodo posoperatorio requiere sospecha de infección, que impide la extubación)

Disfunción neurológica

Score de coma de Glasgow ≤ 11 o cambio brusco con descenso de ≥ 3 puntos desde un score basal anormal

Disfunción hematológica

Recuento plaquetario <80 000/mm³ o descenso del 50% del valor previo anterior a 3 últimos días (en pacientes crónicos hemato-oncológicos) o relación internacional normalizada (INR) >2

Disfunción renal

Creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite para su edad o el doble de la basal

Disfunción hepática

Bilirrubina total ≥ 4 mg/dl (no en neonatos) o ALT 2 veces por encima del límite normal para su edad

Shock séptico

Sepsis con disfunción cardiovascular

Tabla 3. Escala SOFA (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment score)^{5,13}

Criterio	0	1	2	3	4
Respiración^a:					
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	>400	300-399	200-299	100-199	<100
SaO ₂ /FiO ₂	>292	264-291	221-264	220-148 con soporte respiratorio	<148 con soporte respiratorio
Cardiovascular^b					
TAM (mmHg)	<1 m: ≥46	<1 m: < 46	Dopamina ≤5	Dopamina 5,1-15	Dopamina >15
Drogas(μg/kg/min)	1-11 m: ≥55 12-23 m: ≥60 24-59 m: ≥62 60-143 m: ≥65 144-216 m: ≥67 >216 m: ≥70	1-11 m: < 55 12-23 m: <60 24-59 m: <62 60-143 m: <65 144-216 m: <67 >216 m: <70	Dobutamina	Adrenalina ≤0,1 Noradrenalina ≤0,1	Adrenalina >0,1 Noradrenalina >0,1
SNC					
Glasgow	15	13-14	12-10	9-6	<6
Renal					
Creatinina (mg/dl)					
<1 mes:	<0,8	0,8-0,9	1,0-1,1	1,2-1,5	≥1,6
1-11 meses:	<0,3	0,3-0,4	0,5-0,7	0,8-1,1	≥1,2
12-23 meses:	<0,4	0,4-0,5	0,6-1,0	1,1-1,4	≥1,5
24-59 meses:	<0,6	0,6-0,8	0,9-1,5	1,6-2,2	≥2,3
60-143 meses:	<0,7	0,7-1	1,1-1,7	1,8-2,5	≥2,6
144-216 meses:	<1	1,0-1,6	1,7-2,8	2,9-4,1	≥4,2
>216 meses:	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	≥5
Diuresis (ml/d)				<500 <0,6 ml/kg/h	<200 <0,3 ml/kg/h
Coagulación					
Plaquetas/mm ³	≥150 000	100 000-149 000	50 000-99 000	20 000-49 000	<20 000
Hígado					
Bilirrubina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0

^a Si no disponible PaO₂/FiO₂ usar SaO₂/FiO₂.

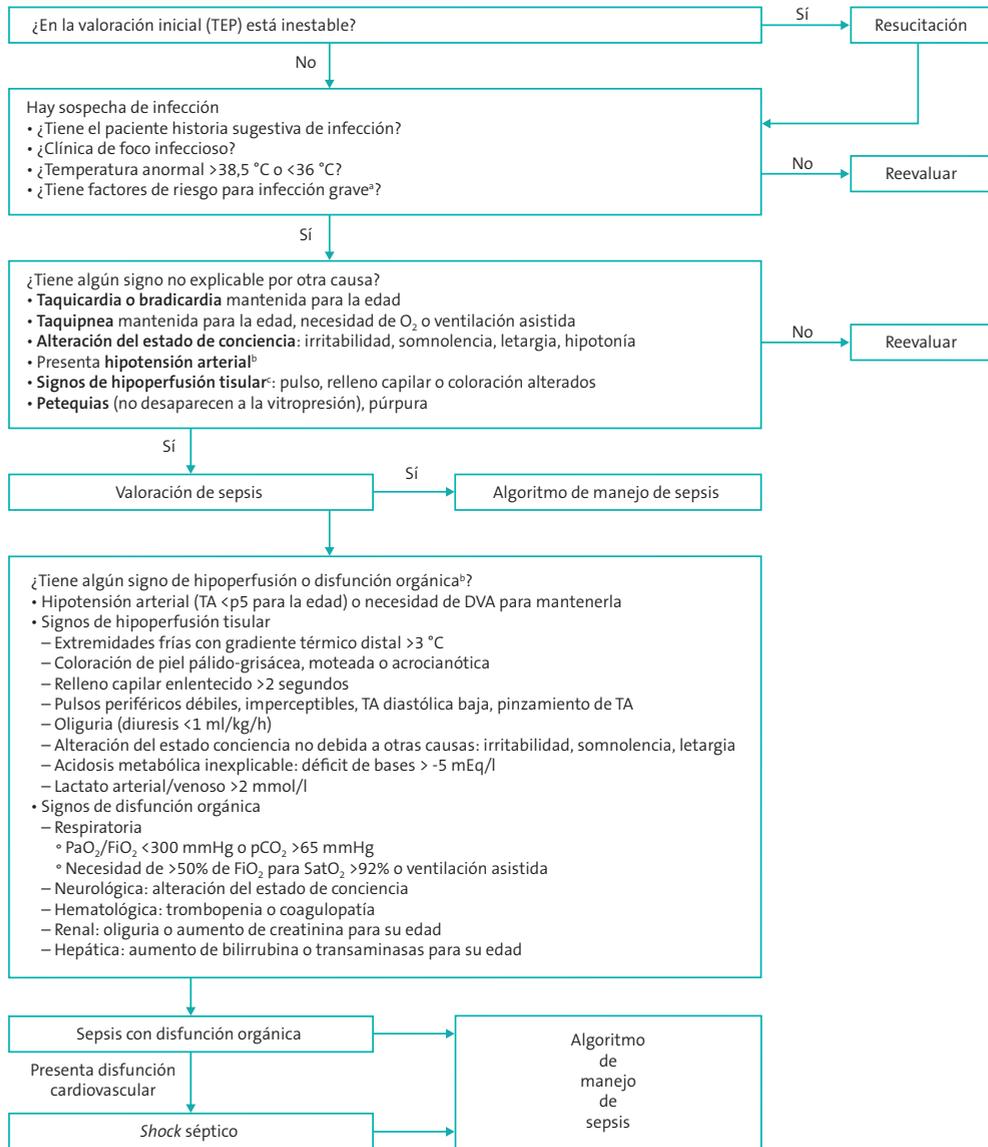
^b Al menos durante 1 hora para mantener PAM > rango para la edad.

to en el *shock* “caliente”) y los pulsos se pueden palpar acelerados, saltones o incluso débiles.

Esta evaluación inicial rápida permitirá establecer prioridades de actuación, seguida de una

evaluación sistemática siguiendo el esquema ABCDE, de una exploración física más detallada y de la puesta en marcha de exploraciones complementarias.

Tabla 4. Algoritmo de detección clínica de sepsis



^a Inmunodeficiencia, inmunodepresión, enfermedad neoplásica, asplenia, trasplante, portador de dispositivo invasivo.

^b Criterios de Goldstein, SOFA, PELOD-2.3.

^c Signos precoces de vasodilatación cutánea: piel seca y caliente, relleno capilar acelerado, pulsos amplios y saltones, aumento de la presión diferencial, presión diastólica baja.

3.2. Exploración física

3.2.1. Respiratoria (AB)

La valoración respiratoria incluirá la observación de la frecuencia respiratoria, los signos externos de dificultad respiratoria, la auscultación pulmonar y la medición de la saturación de la hemoglobina por pulsioximetría. Los pacientes sépticos generalmente presentan taquipnea, aunque si tienen afectación del estado de conciencia o *shock* instaurado podemos encontrar bradipnea o incluso apneas, especialmente en recién nacidos y lactantes. Mediante la auscultación podemos sospechar un foco infeccioso pulmonar (p. ej., neumonía, empiema) o un edema secundario a disfunción cardíaca o aumento en la permeabilidad capilar (crepitantes).

3.2.2. Cardiocirculatoria (C)

En la valoración clínica hemodinámica se deben tener en cuenta inicialmente los siguientes signos: **la frecuencia cardíaca, los pulsos centrales y periféricos, la tensión arterial y la perfusión periférica.**

La **presión arterial** se valora inmediatamente, en el momento del diagnóstico clínico, por métodos no invasivos o palpando los pulsos centrales y periféricos. En fases iniciales del *shock* en el niño puede ser normal, gracias a los mecanismos compensadores, como la taquicardia o el aumento de las resistencias periféricas y solo en las fases más avanzadas del *shock* se produce hipotensión arterial. Por tanto, el diagnóstico de sepsis debe hacerse precozmente sin esperar a que aparezca hipotensión arterial, a través del resto de las manifestaciones clínicas.

En los niños y especialmente en los lactantes, el mantenimiento del gasto cardíaco en las primeras fases del *shock* se consigue a través del aumento de la frecuencia cardíaca, por ello la **taquicardia** es el signo más precoz y puede alcanzar valores muy altos (hasta 200-220 lpm). Siempre descartando otras causas de taquicardia (el llamado “seudocompromiso”) como fiebre, dolor, ansiedad, miedo, frío, etc. Por el contrario, la bradicardia es un signo tardío de especial alarma, ya que puede indicar una parada cardiorrespiratoria inminente.

En la **piel** se producen una serie de manifestaciones como consecuencia de la afectación hemodinámica y de la vasoconstricción compensadora, lo que supone un indicador precoz de bajo gasto cardíaco aun con tensión arterial normal. Como consecuencia de la vasoconstricción periférica la **piel se muestra fría, pálida y moteada, y puede presentar también acrocianosis**. Otras veces esta coloración alterada se describe, más imprecisamente, especialmente en lactantes, como un color terroso, sucio. La frialdad generalmente comienza en áreas distales y se extiende en sentido proximal (progresión centripeta). Otro signo útil para valorar la perfusión periférica es el **tiempo de relleno capilar**, que debe medirse en el lecho ungueal y colocando la extremidad a la altura del corazón. Se considera normal si es inferior a 2 segundos. Aunque es un signo que puede ser útil, hay una gran variabilidad interobservador y está influenciado por factores como la temperatura ambiental.

Otras veces, en el llamado “*shock* caliente”, predomina inicialmente la vasodilatación cutánea y observamos una piel caliente, vasodilatada, con un relleno capilar en *flush* y con pulsos saltones.

La valoración de los **pulsos** puede ser también útil. En las fases iniciales del *shock* séptico, si existe vasodilatación periférica, la presión diferencial puede aumentar y los pulsos apreciarse como saltones. Luego se puede observar un pulso rápido, progresivamente más débil, especialmente en los pulsos periféricos, incluso con pulsos casi imperceptibles.

Otro signo frecuente es la **oliguria**, consecuencia de la disminución de la perfusión renal.

3.2.3. Nivel de conciencia y estado mental (D)

Las manifestaciones del *shock* séptico a este nivel están en relación con el compromiso de la perfusión cerebral. El paciente puede estar inicialmente ansioso, agitado o irritable y posteriormente mostrarse confuso, apático, prostrado y quejoso. Puede aparecer alteración de la conciencia progresiva, con obnubilación e incluso coma. También pueden ser la manifestación de un foco infeccioso neurológico, que debe sospecharse si presenta una afectación neurológica desproporcionada a la afectación hemodinámica, signos meníngeos, focalidad o convulsiones.

3.2.4. Otras manifestaciones (E)

La **fiebre** es un signo casi siempre presente, aunque puede faltar en pacientes neonatales, lactantes pequeños o en pacientes inmunodeprimidos. En fase de *shock* instaurado es frecuente la presencia de inestabilidad térmica, con picos febriles e hipotermia.

Se pueden observar también manifestaciones propias de los microorganismos causantes; especialmente significativas pueden ser las ma-

nifestaciones cutáneas. Así, pueden observarse lesiones petequiales y equimosis, que son muy sugestivas de la sepsis por *Neisseria meningitidis* (meningococo), ectima gangrenoso en la sepsis por *Pseudomonas* o lesiones de varicela, eritrodermia o exantema en el caso *shock* tóxico por estreptococo.

Además de lo que se ha detallado hasta ahora, que corresponde a la clínica general de la sepsis y el *shock* séptico, existen una serie de manifestaciones que pueden orientarnos hacia el foco local origen de la infección que produce la sepsis (p. ej., neumonía, meningitis, peritonitis, etc.).

En el lactante pequeño las manifestaciones clínicas son más inespecíficas y puede ser más difícil su diagnóstico precoz. Pueden presentar inestabilidad térmica con hipotermia en lugar de fiebre, apneas, bradicardia, hipotonía o irritabilidad.

3.3. Anamnesis

Además de obtener una historia detallada de la enfermedad actual, de las características de sus síntomas y del tiempo de evolución de estos, es importante recoger información acerca de:

- Situaciones de contacto epidemiológico.
- Antecedentes patológicos relevantes, inmunodepresión y enfermedades crónicas.
- Procedimientos o dispositivos invasivos.
- Medicaciones.
- Vacunaciones.
- Alergias medicamentosas.
- Ingresos hospitalarios previos.

- Tratamientos antibióticos previos.
- Colonizaciones previas por gérmenes potencialmente patógenos.
- Antecedentes familiares.

3.4. Pruebas complementarias en la sepsis

En un paciente con sospecha de sepsis pueden realizarse diversas exploraciones complementarias, con los objetivos indicados en la **Tabla 5**.

3.4.1. Hemograma

La leucocitosis, la neutrofilia y el aumento de neutrófilos inmaduros (bandas) se asocian típicamente con la presencia de infección bacteriana, aunque aisladamente su sensibilidad y especificidad como marcadores de sepsis es baja. En los neonatos y lactantes también es frecuente la presencia de leucopenia. La presencia de leucopenia y la neutropenia pueden ser signos de mal pronóstico en el paciente séptico.

La serie roja inicialmente suele ser normal, aunque evolutivamente suele presentarse una anemia.

Las plaquetas pueden ser estar aumentadas, ser normales o estar disminuidas por consumo y secuestro vascular. La trombopenia es más frecuente en la sepsis grave.

3.4.2. Biomarcadores de infección bacteriana y sepsis

Se han estudiado múltiples sustancias como marcadores séricos de infección bacteriana y sepsis, pero solo algunas se han incorporado a la práctica asistencial, por su utilidad, disponibilidad, estandarización y coste.

Tabla 5. Exploraciones complementarias de utilidad en el paciente séptico

Objetivo	Exploraciones
Apoyar el diagnóstico clínico de sepsis	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma^a • Proteína C reactiva^a, Procalcitonina^a • Otros marcadores de infección bacteriana
Valora la repercusión sistémica, la gravedad y el pronóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Gasometría^a • Lactato^a • Coagulación^a • Glucosa^a • Ionograma, Ca^{++a} • Urea, creatinina^a • Transaminasas, bilirrubina^a • Troponina, NT-ProBNP • Ecografía y ecocardiografía^a
Establecer el foco origen de la infección ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Examen de orina^a • Examen de LCR^b • Estudios de imagen dirigidos al foco (p. ej., radiografía o ecografía de tórax)^a
Averiguar el agente etiológico (diagnóstico microbiológico)	<ul style="list-style-type: none"> • Hemocultivo^a • Urocultivo^b • Cultivo LCR^b • Otros cultivos según sospecha diagnóstica^b • Técnicas de diagnóstico rápido (PCR)^b

^aRecomendadas en el abordaje inicial de sepsis.

^bEn función de la sospecha clínica.

^cÚtil tanto para sospechar la sepsis, como para realizar un tratamiento antibiótico empírico más dirigido y para poder tomar medidas específicas intervencionistas para controlar el foco.

Proteína C reactiva (PCR)

Es un parámetro habitualmente utilizado y que ha demostrado utilidad en el diagnóstico de infección bacteriana. Se ha demostrado que aumenta significativamente en infecciones bacterianas como neumonías, pielonefritis, gastroenteritis, apendicitis y sepsis, aunque su valor

predictivo varía según los diferentes estudios. Sus limitaciones son que tiene más sensibilidad que especificidad, y se eleva también en situaciones diferentes a la infección bacteriana como en infecciones víricas, posoperatorios, enfermedades autoinmunes, procesos reumatológicos o tumores malignos y que su elevación es más tardía (6-12 horas) que la de otros marcadores como la procalcitonina. Su determinación seriada permite monitorizar la respuesta al tratamiento.

Procalcitonina

Es el biomarcador más utilizado actualmente y que tiene algunas características que lo hacen superior a la PCR. Tiene mayor sensibilidad y especificidad que esta en el diagnóstico de infección bacteriana y además sus niveles pueden ayudar a distinguir con un buen valor predictivo la sepsis (PCT >0,5-2-5 ng/ml) de la infección bacteriana localizada o de otras causas no infecciosas de respuesta inflamatoria sistémica. Se correlaciona con la gravedad y el pronóstico de la sepsis y permite monitorizar la respuesta al tratamiento. Otra ventaja importante es que se eleva de forma más precoz (2-6 horas) que la PCR, por lo que es de mayor utilidad en el diagnóstico precoz inicial. Posteriormente es útil como guía para la suspensión del tratamiento antibiótico (se sugiere en paciente asintomático sin fiebre, con PCT <0,25-0,5 ng/ml y PCT <80% del pico máximo). Sin embargo, sus valores no se han incorporado al algoritmo diagnóstico o de tratamiento en Pediatría.

3.4.3. Equilibrio ácido-base

El patrón habitual del equilibrio ácido-base en el niño séptico es la acidosis metabólica con disminución del bicarbonato, aumento del EB

y disminución compensadora del pCO₂. Si se produce afectación del estado de conciencia se puede deteriorar la hiperventilación compensadora y precipitar una acidosis grave.

3.4.4. Lactato

La elevación del lactato forma parte de los signos de hipoperfusión tisular y puede aumentar (>2 mmol/l) en la sepsis grave, aunque no siempre está elevado en niños con hipoperfusión tisular por sepsis. Por otra parte, no siempre la causa de su aumento es la hipoxia tisular, hay otros factores implicados.

Su nivel (>2-4 mmol/l) se correlaciona con la gravedad y la evolución de la sepsis, y sirve para valorar la respuesta al tratamiento. El mantener niveles de lactato elevados se asocia con una alta mortalidad, mientras que su descenso en las primeras horas de tratamiento es un signo de buen pronóstico. La muestra de lactato arterial o venoso debe tomarse y analizarse en las condiciones adecuadas para evitar errores preanalíticos.

3.4.5. Coagulación

La sepsis puede afectar también a la coagulación. Los hallazgos pueden ir desde mínimas alteraciones a la presencia de una coagulación intravascular diseminada (CID), que cursa con formación de fibrina, consumo de plaquetas y factores de coagulación y fibrinólisis aumentada y que se asocia a un peor pronóstico. Los hallazgos de laboratorio propios de la CID son trombocitopenia, prolongación del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), disminución del fibrinógeno (aunque puede estar aumentado como reactante de fase aguda por la inflamación y la sepsis) y aumento de PDF y del dímero D.

3.4.6. Troponina

En varias series de pacientes con sepsis grave o *shock* séptico se han mostrado niveles elevados de troponinas. Sus niveles se correlacionan con la existencia de disfunción cardiaca y con el pronóstico, aunque no hay suficientes estudios en Pediatría que permitan estratificar el riesgo en función de los niveles del marcador.

Péptido natriurético cerebral (BNP)

Se han observado unos niveles de BNP en pacientes adultos y pediátricos con sepsis significativamente mayores que en los controles, y además pueden ayudar a distinguir los pacientes con sepsis de los pacientes con alteración hemodinámica de origen cardiaco.

3.5. Pruebas de imagen

3.5.1. Radiografía simple

Útil para el diagnóstico de los focos infecciosos pulmonares, como neumonías y derrames pleurales. Permite también valorar el tamaño de la silueta cardiaca o la existencia de edema pulmonar.

3.5.2. Ecografía

Nos permite monitorizar a pie de cama la disfunción cardiaca asociada al *shock* séptico, y valorar la respuesta a volumen observando la variación del flujo aórtico máximo en ventilación mecánica, el diámetro y la colapsabilidad de la cava en respiración espontánea o la valoración del agua extravascular pulmonar. Además, puede ser diagnóstica en múltiples focos como neumonías, derrames pleurales, empie-

mas, abscesos, artritis y otras colecciones y nos permite detectar la evolución del foco pulmonar que es el más frecuente.

3.5.3. TAC

Permite la detección de colecciones a diferentes niveles (intracraneal, senos paranasales, cervicales, pulmonar, abdominal, retroperitoneal, pélvico, o genitourinario). Generalmente es de segunda elección cuando la clínica y la ecografía no son concluyentes, ya que implica una mayor irradiación y obliga al traslado del paciente, lo que siempre supone un riesgo en un paciente inestable.

3.5.4. Estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR)

Está indicada en pacientes con signos meníngeos positivos o con manifestaciones neurológicas prominentes respecto a la afectación hemodinámica o con signos de focalidad neurológica, y en el lactante séptico, aunque no haya signos clínicos de sospecha de meningitis. Está contraindicada si hay una situación de inestabilidad, si existen signos de hipertensión intracraneal u una coagulopatía grave con una la cifra de plaquetas $< 50\,000/\text{mm}^3$ o un tiempo de protrombina inferior al 50% del control.

3.6. Diagnóstico microbiológico

3.6.1. Hemocultivo

El hemocultivo es el estudio microbiológico básico que debe realizarse siempre en la evaluación inicial de todo paciente con sospecha clínica de sepsis o *shock* séptico, recogido antes del inicio del tratamiento antibiótico siempre que esto no retrase su inicio. Si ya se ha administrado, se debe recoger cuanto antes.

Otro de los factores fundamentales en la sensibilidad del hemocultivo es el volumen de sangre extraída para su realización; se sugieren las siguientes cantidades mínimas:

- Lactantes: 1-2 ml.
- Niños: 4 ml.
- Adolescentes y adultos: 10 ml.

Si el paciente es portador de un catéter central, debe tomarse una muestra a través de este y otra por punción percutánea; el cultivo diferencial nos permitirá determinar si el catéter es el foco de la sepsis.

3.6.2. Otros cultivos

En función del foco infeccioso sospechado deben obtenerse las correspondientes muestras para cultivo, su recogida nunca debe retrasar el inicio del tratamiento antibiótico. Si ya se ha administrado, recoger los cultivos precozmente (especialmente hemocultivo o LCR) para evitar su negativización.

3.6.3. Técnicas de diagnóstico microbiológico rápido

Las nuevas técnicas moleculares de diagnóstico rápido microbiológico (proteómicas como la espectrometría de masas [MALDI-TOF], la más utilizada actualmente en la clínica, o genómicas [basadas en PCR]) nos permiten, a partir de sangre directa o de hemocultivo positivo, realizar un diagnóstico etiológico más precoz, en pocas horas, e incluso conocer el patrón de resistencias, y optimizar precozmente el tratamiento, aunque hay que conocer también sus

limitaciones, por lo que siguen siendo complementarias del hemocultivo. El uso de paneles de detección genética múltiples a partir de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre, LCR, muestras respiratorias, etc., aumenta el espectro diagnóstico en función de los gérmenes que detecta, y la sensibilidad, especialmente en pacientes que ya han recibido tratamiento antibiótico. Otras técnicas de detección directa de antígenos pueden ser también útiles, aunque con menor sensibilidad. Es importante conocer las ventajas y las limitaciones de cada una de estas técnicas complementarias.

4. ETIOLOGÍA Y TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Un adecuado tratamiento antimicrobiano de amplio espectro es una parte fundamental del tratamiento eficaz de la sepsis¹⁵ y se asocia con una menor mortalidad cuando se une a una reanimación precoz y rápida con líquidos¹⁵. Por el contrario, la administración inadecuada de antimicrobianos se asocia con una mayor mortalidad en pacientes adultos con shock séptico¹⁶. Pero la elección de este antimicrobiano adecuado, en nuestro medio, es compleja; así, en un reciente estudio de prevalencia limitado a pacientes ingresados en UCIP con sepsis grave o shock séptico¹⁷ se encontró que *S. aureus* (15%), *Pseudomonas* (7,9%) y hongos (13,4%) son patógenos comunes causantes de sepsis. Sin embargo, las pautas de tratamiento antibiótico actuales frente a la sepsis pediátrica no recomiendan la cobertura antibiótica frente a estas infecciones⁵ y además su uso puede aumentar la prevalencia de organismos resistentes a múltiples fármacos y producir eventos adversos relacionados con medicamentos¹⁹.

Actualmente existen pocos datos para guiar la administración antimicrobiana empírica en la sepsis pediátrica, particularmente con respecto a pacientes previamente sanos o con enfermedades crónicas específicas, aunque la implementación de un protocolo basado en el perfil de riesgo de la enfermedad crónica ha mostrado una mejoría en la adecuación del tratamiento antimicrobiano empírico en niños con sepsis^{8,19}.

La etiología de la sepsis/shock séptico en Pediatría ha cambiado en las últimas décadas debido fundamentalmente a dos factores:

- La inmunización de la población frente a los gérmenes habituales de la sepsis comunitaria como son la *N. meningitidis*, el *S. pneumoniae* y el *H. influenzae tipo B*, que ha originado una gran disminución en la prevalencia de estos agentes patógenos.
- En la actualidad la mayoría de los niños con sepsis tienen al menos una enfermedad crónica, compleja o no, exposición previa a la asistencia sanitaria, inmunosupresión o dispositivos invasivos. Estos pacientes tienen un alto riesgo de colonización e infección por microorganismos resistentes a antibióticos, incluidos *S. aureus* resistente a la metilicina (MRSA), *C. difficile*, *Pseudomonas* spp. e infecciones fúngicas.

Antes de indicar un tratamiento antibiótico empírico deberíamos conocer la prevalencia de los diferentes gérmenes en nuestro medio y también la resistencia de dichos microorganismos. La prevalencia de los microorganismos en diferentes trabajos publicados en los últimos años indica que predominan las infecciones por gérmenes Gram negativos, fundamental-

mente enterobacterias^{17,20-22}, y entre los gérmenes Gram positivos, predomina el *S. aureus* y el *S. coagulasa negativo*, especialmente en los neonatos y lactantes menores de 12 meses, aunque existe variación entre los diferentes trabajos. Los virus producen sepsis con menor frecuencia, pero debemos pensar en etiología herpética en los menores de 3 meses, sobre todo si cursan con patología hemorrágica. Por tanto, un aspecto importante en el tratamiento antibiótico empírico es conocer la epidemiología de la sepsis/shock séptico pediátrico en las diferentes subpoblaciones de pacientes y la resistencia de la flora local, para ayudarnos en la elección de la cobertura antibiótica para cubrir los gérmenes cuya prevalencia sea superior al 10% en esa subpoblación.

Los factores que debemos tener en cuenta en la elección empírica inicial de los antimicrobianos son²³⁻²⁵:

- Historia clínica específica del paciente.
- Edad.
- Origen sospechado/conocido del foco infeccioso.
- Enfermedades del paciente, comorbilidades, insuficiencias orgánicas.
- Presencia de inmunocompromiso o tratamiento inmunosupresor.
- Dispositivos invasivos o permanentes.
- Existencia de una exposición hospitalaria reciente o actual, infección o colonización conocida, o exposición antimicrobiana reciente. Flora local y resistencias.

El tratamiento antibiótico inicial será empírico, precoz²⁶, evitando cualquier retraso en su administración, y de amplio espectro, con uno o más fármacos que tengan actividad frente a todos los posibles patógenos (bacterias u hongos) según la edad, las características del paciente y epidemiología grupal y local, y administrado en una dosis capaz de lograr una concentración bactericida en sangre y con una adecuada penetración en el supuesto foco de sepsis²⁷⁻³⁰.

Un aspecto fundamental del tratamiento antibiótico empírico es el tiempo, entendiendo por este concepto el que el antibiótico se inicie de forma temprana dentro de un paquete integral de atención inicial al paciente séptico. En este punto chocamos con la dificultad para reconocer y diferenciar precozmente los pacientes con sepsis/*shock* séptico de aquellos que no van a desarrollar un cuadro séptico y en los que el empleo de antibióticos sería innecesario. En los pacientes más graves con cuadro de *shock* séptico se debe iniciar el tratamiento antibiótico de inmediato, en la primera hora, y en aquellos de menor gravedad, que presentan sepsis asociada a disfunción orgánica, se debe iniciar antes de tres horas, tiempo que nos puede servir para poder diferenciar el paciente séptico del no séptico. Antes del inicio de la antibioterapia se deben obtener los cultivos adecuados, pero esto nunca debe retrasar el inicio del tratamiento antibiótico^{19,31}.

Una vez que se ha identificado un patógeno, el régimen antibiótico debe reducirse y dirigirse específicamente a los microorganismos aislados.

Como sugerencia general podemos adoptar las siguientes pautas:

- En niños previamente sanos con sepsis adquirida en la comunidad: en general, una cefalosporina de tercera generación es suficiente.
- En los pacientes inmunocomprometidos o en la sepsis asociada a la asistencia sanitaria: el tratamiento antimicrobiano debe comenzar con una cefalosporina antipseudomonas, un carbapenem, o un β -lactámico/inhibidor de β -lactamasas³². Es necesario asociar un glucopéptido si son portadores de un catéter o dispositivo central.
- Para los recién nacidos y lactantes menores de 3 meses: el tratamiento, además de cefalosporina de tercera generación, debe incluir ampicilina para la listeria. Considerar aciclovir empírico si existe clínica compatible con el VHS²³.
- Para los pacientes con una fuente de infección intraabdominal sospechada o documentada: la terapia debe incluir una cobertura amplia para los patógenos gastrointestinales, incluidas las bacterias anaerobias, con una combinación de β -lactámico/inhibidor de β -lactamasas o carbapenem, o añadiendo clindamicina o metronidazol.
- Pacientes con trasplante de médula ósea, o enfermedad oncológica con fiebre y neutropenia: emplearemos monoterapia con un β -lactámico/inhibidor de β -lactamasas. Si la prevalencia de BLEE es superior al 10%, se debe asociar aminoglucósido. Si es portador de un catéter central, asociar teicoplanina o vancomicina. Si el paciente no presenta una evolución favorable y no hay crecimiento en los cultivos valorar cambiar por un carbapenem y asociar tratamiento antifúngico.

- Pacientes con dispositivos permanentes (dispositivos de asistencia ventricular, marcapasos, derivación ventrículo peritoneal, traqueostomía): el tratamiento antimicrobiano debe comenzar con una cefalosporina antipseudomonas y valorar asociar antifúngicos.
- Pacientes con patología crónica respiratoria o neurológica: la terapia antimicrobiana debe comenzar con una cefalosporina antipseudomonas, un carbapenem o un β -lactámico/inhibidor de β -lactamasas (por ejemplo, piperacilina/tazobactam).
- En los pacientes que presentan sepsis que complica una enfermedad similar a la gripe durante la temporada de gripe, se debe iniciar la terapia antiviral empírica con oseltamivir^{34,35}.
- Los pacientes con mayor riesgo de infección resistente a los antibióticos debido a una infección o colonización pasada, la epidemio-
logía local o el uso reciente de antibióticos de amplio espectro deben recibir un régimen terapéutico empírico personalizado¹⁹.

Además de estas sugerencias generales debemos de tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Siempre que se pueda, en el tratamiento empírico emplearemos monoterapia mejor que tratamiento con varios antimicrobianos. En los enfermos más graves o con shock séptico es preferible emplear dos o más fármacos.
- Teniendo en cuenta las tasas actuales de morbilidad y mortalidad en pacientes con sepsis o shock séptico, una tasa de resistencia antimicrobiana local o regional superior al 10% es probablemente un umbral prudente para la adición de un segundo agente si se sospecha que ese patógeno sospechado es resistente.
- La vancomicina debe añadirse en entornos donde el *S. aureus* resistente a metilicina (MRSA) sea prevalente.
- Si la prevalencia de enterobacterias Gram negativas resistentes a cefalosporinas de tercera generación es alta, asociaremos al tratamiento un aminoglucósido o cambiaremos por carbapenem³³.
- En casos de sospecha de síndrome de shock tóxico o fascitis necrotizante, el tratamiento empírico debe incluir también clindamicina para limitar la producción de toxinas y mejorar el aclaramiento bacteriano³⁶.
- Actualmente no existen datos que apoyen el empleo como tratamiento empírico de glicopéptido o aminoglucósido para conseguir un efecto sinérgico si no sospechamos un MRSA o multirresistencia de un germen Gram negativo.
- La sepsis / shock séptico puede alterar de forma importante la farmacocinética y la farmacodinámica de los antimicrobianos. Los pacientes con disfunción hepática o renal y los tratados con técnicas extracorpóreas requieren una adaptación individual de las dosis de antimicrobianos, pues su metabolismo o aclaramiento está alterado, lo que puede condicionar concentraciones subterapéuticas empeorando los resultados clínicos¹⁹.
- Los principales determinantes de la eficacia de los antimicrobianos son:
 - Tiempo que la concentración del fármaco permanece por encima de la con-

concentración inhibitoria mínima (MIC) del patógeno causal ($T > MIC$): son los antibióticos tiempo-dependientes, entre los que se encuentran los betalactámicos, el carbapenem y las cefalosporinas. Mejora su eficacia con dosis de carga y perfusión extendida o continua.

- Índice entre la concentración máxima y la MIC ($C_{\text{máx.}}/MIC$): son los antibióticos concentración-dependientes, entre los que se encuentran los aminoglucósidos y el metronidazol: mejoran su eficacia alterando el intervalo de la dosis (p. ej., administrando aminoglucósidos cada 24 horas).
- La relación del área de 24 h bajo la curva de concentración-tiempo dividida por la MIC (AUC_{24}/MIC): son los antibióticos concentración-tiempo dependientes, entre los que se encuentran los glicopéptidos, las fluorquinolonas, la azitromicina, la tigeciclina, la polimixina, etc. Mejora su eficacia optimizando el intervalo de la dosis más que la dosis administrada.

El tratamiento empírico debe reevaluarse 48 h después del inicio. Si no se identifica ningún patógeno y se considera improbable una infección bacteriana/fúngica, se debe suspender la terapia antimicrobiana empírica para reducir la exposición innecesaria a antibióticos/antifúngicos. Sin embargo, muchos niños con un diagnóstico clínico de *shock* séptico no tienen un patógeno aislado¹⁷. Los pacientes con resultados microbiológicos bacterianos negativos pueden tener hemocultivos negativos debido al pretratamiento con antibióticos, la ausencia de bacteriemia (p. ej., neumonía bacteriana a pesar de una infección bacteriana verdadera)

o sepsis relacionada con infecciones virales³⁷. Por lo tanto, la decisión de continuar, reducir o suspender la terapia antimicrobiana a menudo debe tomarse sobre la base del juicio médico y la información clínica indirecta, teniendo en cuenta la presentación clínica, el sitio y tipo de infección, los factores de riesgo del huésped, la adecuación de la mejoría clínica y si es posible dentro de un programa de optimización del uso de antibióticos (PROA). Los pacientes complejos deben ser discutidos con especialistas en enfermedades infecciosas pediátricas o especialistas en microbiología para asegurar que los posibles patógenos sean tratados y que los antibióticos y otros antimicrobianos se suspendan cuando ya no sean necesarios. La exposición prolongada a antibióticos puede favorecer el desarrollo de resistencias antimicrobianas, la infección por *C. difficile* y por *C. difficile* o el desarrollo de efectos adversos relacionados con el fármaco.

Otro aspecto importante en la optimización del uso de antibióticos es la duración del tratamiento. Los factores que determinan la duración del tratamiento son: el sitio de la infección, la capacidad de drenaje y limpieza del foco infeccioso, el agente causal de la infección, la inmunocompetencia del paciente y tratamiento antibiótico elegido, pero no la gravedad de la sepsis. No hay estudios que recomienden la duración del tratamiento antibiótico en la sepsis y la mejor evidencia es la guía de la ANZPID-ASAP³⁸.

5. CONTROL DEL FOCO

En todo paciente con sepsis/*shock* séptico se debe evaluar la presencia de un foco de infección susceptible de ser erradicado mediante maniobras de control del foco^{19, 39-40}.

Lo más rápidamente posible se debe establecer el foco anatómico de infección, diagnosticarlo o excluirlo, a ser posible en las primeras 6 horas del inicio del cuadro^{19,40}, especialmente en casos de peritonitis difusa, fascitis necrotizante, piomiositis, infarto intestinal, etc.

Una vez localizado se iniciarán las maniobras destinadas a su control para conseguir la erradicación microbiológica y, de esta manera, el control clínico⁴¹⁻⁴⁴. Estas maniobras incluyen:

- El drenaje de los abscesos y colecciones (toracocentesis en empiemas, descompresión y drenaje de las obstrucciones urológicas, drenaje percutáneo con control de ecotomografía axial computarizada [TAC] de colecciones intraabdominales, artrocentesis en artritis séptica, etc.).
- El desbridamiento quirúrgico de los tejidos devitalizados (p. ej., fasciotomías en fascitis necrotizante).
- Cirugía de abscesos tuboováricos.
- Nefrectomía en pielonefritis enfisematosas.
- Limpieza quirúrgica de úlceras por presión, etc.
- Retirada de dispositivos infectados (catéteres, prótesis, etc.).

La elección de las medidas de control del foco de infección serán las de máxima eficacia con el menor trastorno fisiológico (drenaje de absceso percutáneo preferentemente, mejor que quirúrgico)^{19,45}.

Se recomienda que cuando los dispositivos o accesos vasculares sean posible fuente de sep-

sis grave o *shock* séptico se retiren después de establecer otro acceso vascular.

6. MONITORIZACIÓN

La fisiología del *shock* séptico es compleja, cambiante e interdependiente, fruto de la combinación de tres patrones básicos: cardiogénico, vasodilatador e hipovolémico. La valoración clínica es insuficiente y el modelo dicotómico clásico *shock* frío/caliente ha quedado superado por una abordaje más fisiopatológico y objetivo. En la sepsis grave, hay indicación de monitorizar FR, FC, temperatura central y periférica, diuresis, ECG, PA, PVC, glucemia, calcio iónico, gasometría y lactato. Pero, además, es preciso valorar simultáneamente la presión arterial, el gasto cardiaco y el estado de las resistencias sistémicas para saber en qué escenario fisiopatológico nos encontramos y establecer así una terapia dirigida. Para ello es fundamental usar monitorización hemodinámica avanzada que nos ofrezca medición del gasto cardiaco, resistencias sistémicas y saturación venosa central de O₂. La monitorización mediante termodilución transpulmonar (PiCCO[®]) permite una determinación objetiva de estos parámetros hemodinámicos. La espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS) permite estimar la saturación venosa a nivel cerebral y en los menores de 10 kg a nivel renal. Esta monitorización en lactantes de la saturación venosa regional del territorio de la cava inferior permite observar precozmente los cambios en la relación oferta-demanda de oxígeno para valorar la respuesta terapéutica.

Respecto a la controvertida medicación del lactato, si bien un valor normal no descarta un diagnóstico de sepsis, es cierto que su elevación progresiva se asocia a peores resultados.

Por lo tanto, su normalización es un objetivo deseable.

Asimismo, se debe implementar el uso de la “ecocardiografía a pie de cama” para la canalización segura de vías centrales y la medición del gasto cardiaco, además de para realizar una valoración de la volemia (diámetro de la cava inferior y su variación con el ciclo respiratorio), el edema pulmonar y la función del ventrículo izquierdo. También va a ser de utilidad para valorar complicaciones como la existencia de ascitis o derrames pleurales y para guiarnos en la inserción de drenajes (ver protocolos de ecografía).

7. TRATAMIENTO HEMODINÁMICO

La actualización del manejo hemodinámico se basa en las recomendaciones del American College Of Critical Care Medicine⁷ publicadas en 2017, que incluyen una serie de recomendaciones destacables respecto a los protocolos previos.

- Uso inicial de adrenalina por vía iv periférica o intraósea, relegándose definitivamente la dopamina.
- Utilidad de la vía intraósea de taladro en la resucitación inicial, que además permite uso de vasopresor de forma más segura antes del establecimiento de una vía central.
- Necesidad de conseguir una presión de perfusión (PAM-PVC) con el objetivo de mantener la perfusión orgánica.
- Monitorización de la saturación venosa central de O₂ con el objetivo de mantenerla >70%, si bien una SVCO₂ muy elevada puede

ser signo de disfunción mitocondrial o de patrón de sepsis vasodilatadora con gasto cardiaco elevado.

Para el resto de tratamientos nos hemos basado en la reciente guía de 2020 de Surviving Sepsis⁸. Son medidas con bajo nivel de evidencia y con un heterogéneo propósito global, por ello las hemos adaptado a la realidad asistencial de la UCI pediátrica y a nuestra experiencia.

7.1. Resucitación inicial y shock resistente a fluidos (ver guía rápida)

- Ante la sospecha clínica se debe iniciar tratamiento sin esperar exploraciones complementarias o traslado. Esta fase inicial ha de completarse en 60 minutos.
- Administrar oxígeno a flujo elevado mediante mascarilla facial (reservorio) y, si es preciso y está disponible, oxigenoterapia de alto flujo nasal o incluso CPAP.
- Establecer el ABC de la reanimación: si es necesario iniciar RCP o apoyo respiratorio con apertura de la vía aérea, intubación y ventilación.
- Monitorización de FC, FR, ECG continuo, pulsioximetría y presión arterial no invasiva.
- En 5-10 minutos conseguir la canalización de vías periféricas o en su defecto vía intraósea mediante taladro (valorar sedoanalgesia) hasta disponer de una vía central.
- Extracción de muestra para analítica: hemocultivo, hemograma, gasometría, iones, calcio iónico, urea, creatinina, transaminasas, lactato, coagulación.

- Resucitación volumétrica: 10 ml/kg cada 5-10 minutos hasta 60 ml/kg en la primera hora, administrados, de forma repetida, valorando respuesta, hasta el logro de objetivos. Valorar interrumpir la administración de volumen si se produce aparición de signos de sobrecarga de volumen (crepitantes, hepatomegalia). Para lograr la administración de líquidos a los ritmos indicados se necesitan flujos mayores al máximo de las bombas de infusión habituales (999 ml/h), por lo que se precisan vías intravenosas de elevado calibre / intraóseas y usar manguitos de presión a 300 mmHg o inyección manual. La administración de volumen no debiera competir con la antibioterapia, para lo cual habrán de establecerse los accesos vasculares necesarios. La canalización ecoguiada permite la obtención eficiente de vías centrales.
- Respecto a la calidad de los expansores, se sugiere el uso de cristaloides balanceados (Ringer lactato / Plasmalyte® o Isofundin®) respecto al SSF por el riesgo de acidosis hiperclorémica. La albúmina 5% no presentaría mejores resultados salvo si la albúmina plasmática es menor de 3 g/dl.
- Corregir hipocalcemia (gluconato cálcico al 10% 0,5 ml/kg, máx. 10 ml) e hipoglucemia (Dx 10%: 2,5 ml/kg).
- Valorar periódicamente la necesidad de intubación según estado de conciencia, situación cardiorespiratoria y respuesta al tratamiento. La adecuada resucitación hemodinámica previa disminuirá el riesgo de inestabilidad durante la intubación. Se recomienda haber iniciado la expansión volumétrica y el fármaco inótropo o vasoactivo antes de intubar. Para la maniobra de intubación se puede emplear ketamina, atropina y rocuronio.
- Iniciar antibioterapia tan pronto como sea posible tras extracción de cultivos y siempre en la primera hora de la sospecha clínica en caso de *shock* séptico o 3 horas si hay disfunción orgánica, pero sin *shock*. La extracción de cultivos no debería suponer un retraso en el inicio del tratamiento.
- En la reanimación inicial la consecución de objetivos es valorada mediante parámetros de monitorización básica: FC, FR, SatO₂, PA y clínicos, pulsos palpables sin diferencia entre centrales y periféricos, extremidades calientes sin gradientes y nivel de conciencia normal.
- Si a pesar de la administración de fluidos persiste la inestabilidad, se considera un *shock* refractario a fluidos y es necesario indicar tratamiento inosopresor. La adrenalina (0,05-0,3 µg/kg/min) sería el inótropo inicial, siendo especialmente útil en casos de disfunción cardiaca. Si el *shock* se acompaña de un patrón de resistencias sistémicas bajas, sería mejor utilizar noradrenalina (>0,05 µg/kg/min). Debido a que la estimación meramente clínica es poco fiable, se recomienda usar parámetros objetivos, como análisis de onda de pulso, ecocardiografía y SvO₂, para establecer la fisiopatología del *shock*. Se admite el uso de ambos fármacos vasoactivos en perfusión diluida por vía periférica en espera de obtener una vía central, si bien establecer una vía intraósea sería más aconsejable en nuestra opinión.

7.2. Shock resistente a catecolaminas

Si a pesar del tratamiento previamente señalado no se consiguen los resultados deseados, se debe intensificar la monitorización añadiendo a los objetivos clínicos los instrumentales: $S_{vO_2} > 70\%$ e índice cardiaco (IC) = $3,5-5,5$ l/min/m².

Ha de tenerse en consideración que el valor de la PVC se verá influenciado por la posible coexistencia de ventilación mecánica y de alteraciones de la compliancia ventricular por lo que no es útil para estimar la precarga. La volemia se valorará con otros medios (volumen telediastólico global, ecografía) titulando el efecto de los fluidos y drogas en el gasto cardiaco. Las resistencias sistémicas se derivan de la presión y el gasto: $RSVI = 80 \times (PAM - PVC) / IC$. Su valor de referencia es 800-1600 $\text{din}\cdot\text{s}/\text{cm}^5/\text{m}^2$.

Según el patrón de resistencias y gasto cardiaco, los niños con shock séptico pueden presentar tres escenarios:

- Patrón 1: PA normal / GC bajo / RVS alta: el inovasodilatador de elección a añadir a la adrenalina es milrinona. Nitroprusiato como segunda línea y levosimendan si lo anterior falla.
- Patrón 2: PA baja / GC bajo / RVS baja: añadir Noradrenalina a la adrenalina. Una vez recuperada la presión, pueden introducirse dobutamina, enoximona, levosimendan o milrinona con el objetivo de elevar el GC.
- Patrón 3: PA baja / GC alto / RVS baja: ante el fracaso de escalar la dosis de noradrenalina, hay que emplear vasopresina, angiotensina o terlipresina, intentando disminuir la noradrenalina. El efecto de estos fármacos puede reducir el GC y ser preciso introducir inovasodilatadores: adrenalina, dobutamina o levosimendan.

Efectivamente, en esta compleja situación puede ser necesaria la aparentemente paradójica combinación de fármacos inótrópos vasodilatadores y vasoconstrictores atendiendo a la ne-

cesidad del manejo simultáneo de la volemia, la contractilidad cardiaca y las resistencias sistémicas. Por ello, además de la evaluación clínica se necesitan parámetros de monitorización objetiva: ecografía, termodilución transpulmonar, NIRS o $S_{\text{v}c}\text{O}_2$, con el objetivo de mantener gasto cardiaco.

7.3. Shock resistente a catecolaminas persistente y shock refractario

Si a pesar de lo previamente comentado no se consigue la reversión del shock se deberá evaluar la presencia de complicaciones como taponamiento cardiaco, neumotórax o síndrome compartimental abdominal (medición de PIA a través de sonda urinaria).

Por último, se recomienda considerar el empleo de ECMO venoarterial en shock refractario o fallo respiratorio asociado a sepsis que no responde a otras terapias. La ECMO puede ser venovenosa en SDRA e hipoxia refractaria.

8. OTRAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS

Corticoides: la hidrocortisona está reservada a pacientes que no han respondido a fluidos y vasopresión. Dosis de 100 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ pueden ser suficientes.

Glucosa: la glucemia ha de vigilarse para evitar la hipoglucemia. El límite de 180 mg/dl para iniciar perfusión de insulina y el de 140 mg/dl para detenerla parecen razonables.

Sedación: se recomienda ketamina iv (1-2 mg/kg) combinada con atropina iv (0,2 mg/kg , máx. 1 mg), incluso en pacientes taquicárdicos, para la intubación. Fentanilo y benzodiazepinas en

dosis bajas son alternativas. El etomidato, el propofol y los barbitúricos no se recomiendan. Además, el uso de rocuronio facilita la intubación. Las perfusiones de midazolam y fentanilo son adecuadas para el mantenimiento bajo ventilación mecánica.

H. tiroidea: no se recomienda su uso rutinario de levotiroxina.

Calcio: en pacientes que precisen soporte vasoactivo debe mantenerse el nivel de calcio iónico.

Antipiréticos: es razonable su empleo para aumentar el confort y reducir la demanda metabólica.

Hemoderivados: la indicación para pacientes estables es mantener Hb >7 mg/dl. Se entiende por estable mantener la PAM sin haber incrementado el soporte vasoactivo en 2 horas. Si el paciente está inestable no se establece un objetivo, pero sugerimos valorar la contribución de nivel de Hb al transporte de oxígeno = $IC \times Hb \times 1,39 \times SaO_2$, lo cual es especialmente importante en diversas situaciones como hipoxia, isquemia miocárdica o hemorragia aguda.

Las plaquetas y el plasma no deben transfundirse de forma profiláctica en niños que no estén sangrando a pesar de alteraciones analíticas.

No se establecen rangos para la realización de procedimientos invasivos, pero parece prudente un límite inferior a 50 000 plaquetas (guía de adultos) y realizar la canalización de vías ecoguiada, por su significativo menor incidencia de complicaciones.

Ventilación mecánica: tener en cuenta la repercusión de la presión intratorácica positiva sobre el retorno venoso y la PVC. La situación

hemodinámica puede afectarse por la manobra de intubación por lo que debe precederse de expansión volumétrica, excepto si hay datos de fallo derecho. En conjunto la ventilación ayudará a la función cardiaca izquierda y comprometerá la derecha.

Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): se podría iniciar ventilación no invasiva en pacientes con SDRA que estén respondiendo a la resucitación inicial que no precisen intubación por otros motivos. Sin embargo, en la sepsis grave la ventilación no invasiva no debe retrasar la intubación. Otras medidas son las habituales: PEEP elevada, prono o bloqueo neuromuscular. Se reserva el óxido nítrico para situaciones de hipoxemia refractaria.

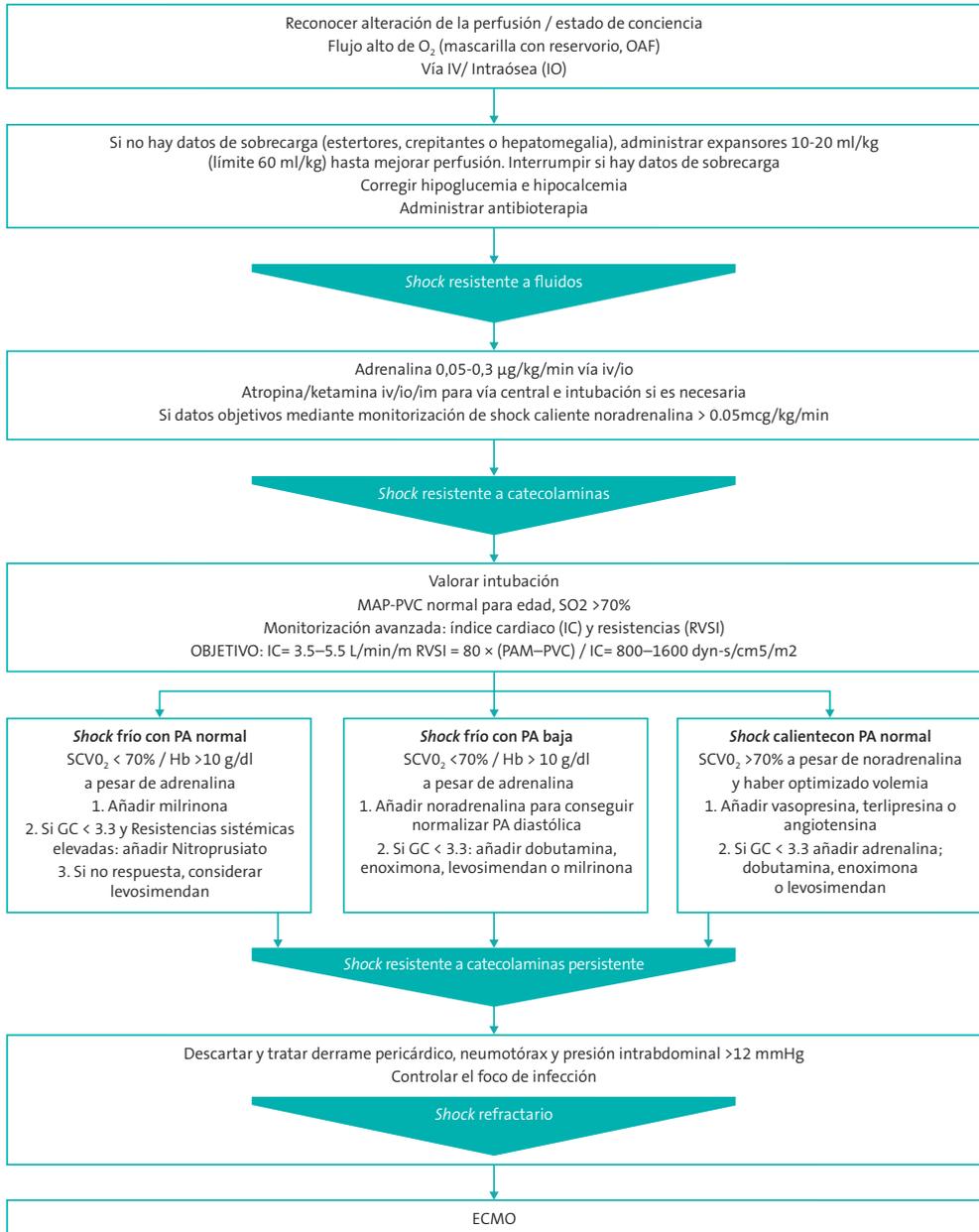
Hemofiltración (HF): valorar el uso precoz en situación de balance positivo no controlado con restricción y diuréticos. No se recomienda la HF de alto volumen.

Alimentación: la alimentación enteral progresiva de inicio precoz (48 h) es el método de elección en pacientes que no estén requiriendo escalar el soporte vasoactivo. La indicación de nutrición parenteral debería demorarse hasta el 7.º día. Se prioriza el uso de sonda nasogástrica sobre transpilórica si no hubiera indicaciones específicas. No se recomienda la profilaxis de úlcera de estrés excepto en pacientes de alto riesgo.

Profilaxis de trombosis venosa profunda: no se recomienda de rutina.

Inmunoglobulina: se desaconseja su empleo rutinario y se recomienda exclusivamente para el shock tóxico, especialmente el estreptocócico, y para pacientes con inmunodeficiencia humoral conocida o inmunocomprometidos con niveles bajos de inmunoglobulinas.

9. GUÍA RÁPIDA: ALGORITMO DE MANEJO HEMODINÁMICO



FC: frecuencia cardiaca; **FR:** frecuencia respiratoria; **PAS:** presión arterial sistólica; **PAM:** presión arterial media; **IC:** índice cardiaco; **RVS1:** índice de resistencia sistémicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-810.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, *et al.* American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20(6):864-874.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250-1256.
4. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2-8.
5. Matics TJ, Sánchez-Pinto LN. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr*. 2017;171(10):e172352.
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377.
7. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, *et al.* The American College of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: executive summary. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18: 884-890.
8. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, *et al.* Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21: e52-e106.
9. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, Kane JM, Rodriguez-Nunez A, Hsing DD, *et al.* Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care*. 2015;19:325.
10. World Health Organization: Guideline (2016) Updates on paediatric emergency triage, assessment and treatment: care of critically-ill children. Geneva, Switzerland, World Health Organization. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350523/>.
11. NICE. National Institute for Health and Care Excellence (2016) Sepsis: recognition, diagnosis and early Management (NICE Guideline 51). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>.
12. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Kane JM, Rodriguez-Nunez A; Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network; *et al.* Global epidemiology of pediatric severe sepsis: The sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1147-1157.
13. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2018;44:179-188.
14. Alonso Salas MT, De Carlos Vicente JC, Gil Antón J, Pinto Fuentes I, Quintilla Martínez JM, Sánchez Díaz J. Tratamiento de la sepsis / shock séptico. *Rev Esp Pediatr*. 2010;66:30-39.

15. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, Angus DC, Friedrich ME, Kissoon N, *et al.* Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA*. 2018;320:358-367.
16. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group; *et al.* Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009; 136:1237-1248.
17. Dellinger RP, Mitchell ML, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, *et al.* For the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
18. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020;46(2): 225-235.
19. Karsies TJ, Sargel CL, Marquardt DJ, Khan N, Hall MW. An empiric antibiotic protocol using risk stratification improves antibiotic selection and timing in critically ill children. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:1569-1575.
20. Zingg W, Hopkins S, Gayet-Ageron A, Holmes A, Sharland M; ECDC PPS study group; *et al.* Healthcare-associated infections in neonates, children, and adolescents: an analysis of paediatric data from the European Centre for Disease Prevention and Control point-prevalence survey. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(4): 381-389.
21. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA, Decker BK, Yende S. Bacterial and fungal etiology of sepsis in children in the United States: Reconsidering empiric therapy. *Crit Care Med*. 2020;48(3):e192-e199.
22. De Carlos, JC. Resultados y evolución del Registro multicéntrico ENVIN. *Rev Esp Pediatr*. 2016;72(5-1): 88-91.
23. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS; Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics; *et al.* Red Book® 2018 [en línea]. Disponible en: <https://redbook.solutions.aap.org/Book.aspx?bookid=2205>.
24. Sharland M, Butler K, Cant A, Dagan R, Davies G; European Society for Paediatric Infectious Diseases; *et al.* Manual of Childhood Infections. The Blue Book [en línea]. <https://global.oup.com/academic/product/manual-of-childhood-infections-9780198729228?cc=gb&lang=en&>.
25. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, Stocker M, Posfay-Barbe KM; Swiss Pediatric Sepsis Study; *et al.* Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: A population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1:124-133.
26. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, Alpern ER, Lavelle J, Chilutti M, *et al.* Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med*. 2014;42:2409-2417.
27. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, *et al.* Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589-1596.
28. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3640-3645.
29. Karapinar B, Lin JC, Carcillo JA. ACCM guidelines use, correct antibiotic therapy, and immune sup-

- pressant withdrawal are associated with improved survival in pediatric sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32(12, Suppl 3):A161.
30. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med.* 1998;244:379-386.
 31. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollf MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000;118:146-155.
 32. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, *et al.* Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):2082-2094.
 33. Iroh Tam PY, Musicha P, Kawaza K, Cornick J, Denis B, Freyne B, *et al.* Emerging resistance to empiric antimicrobial regimens for pediatric bloodstream infections in Malawi (1998-2017). *Clin Infect Dis.* 2019;69:61-68.
 34. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS. Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2018;66:1492-1500.
 35. Kumar A. Early versus late oseltamivir treatment in severely ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1): speed is life. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:959-963.
 36. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang SJ, Curtis N, Andrews R, *et al.* Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group A streptococcal infections. *Clin Infect Dis.* 2014;59:358-365.
 37. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol.* 2018;9:2147.
 38. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC; ANZPID-ASAP group; *et al.* Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16:e139-e152.
 39. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence based review. *Crit Care Med.* 2004;32:S513-S526.
 40. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM. Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg.* 1996; 31:1142-1146.
 41. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B, *et al.* Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest.* 2000;118(4):1158-1171.
 42. Velmahos GC, Kamel E, Berne TV, Yassa N, Ramicone E, Song Z, *et al.* Abdominal computed tomography for the diagnosis of intra-abdominal sepsis in critically injured patients: fishing in murky waters. *Arch Surg.* 1999;134:831-836.
 43. Barkhausen J, Stoblen F, Domínguez-Fernández E, Henseke P, Müller RD. Impact of CT in patients with sepsis of unknown origin. *Acta Radiol.* 1999;40(5):552-555.
 44. Goletti O, Lippolis PV, Chiarugi M, Ghiselli G, De Negri F, Conte M, *et al.* Percutaneous ultrasound-guided drainage of intra-abdominal abscesses. *Br J Surg.* 1993;80:336-339.
 45. Bufalari A, Giustozzi G, Moggi. Postoperative intraabdominal abscesses: Percutaneous versus surgical treatment. *Acta Chir Belg.* 1996;96:197-200.