

SIRS y Sepsis

Dr. Mauricio Marín Rivera

Servicio Neonatología

Hospital Puerto Montt

Objetivo

El propósito de la presentación es revisar el concepto de SIRS y Sepsis y los principales diagnósticos diferenciales que plantea en un recién nacido.

Introducción

El término SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) fue propuesto por el Colegio de Medicina Interna y la Sociedad de Medicina Intensiva de Estados Unidos en 1992 con el objetivo de estandarizar estudios observacionales y terapéuticos

Introducción

Describe un proceso inflamatorio no específico que ocurre en adultos después de un trauma, infección, quemadura u otras enfermedades.

Los criterios de SIRS fueron desarrollados para su uso en adultos y contenían un número de signos clínicos y de laboratorio específicos para adultos.

Se definió Sepsis y Shock Séptico

SIRS y Sepsis Pediátrico

Special Article

International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*

Brahm Goldstein, MD; Brett Giroir, MD; Adrienne Randolph, MD; and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis

Pediatr Crit Care Med 2005 Vol. 6, No. 1

Definiciones

SIRS: Presencia de al menos 2 de los siguientes 4 criterios, uno de los cuales debe ser anormalidad en temperatura o conteo de leucocitos

1. Temperatura central $> 38,5^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$
2. Frecuencia cardíaca
 - Taquicardia: FC > 2 DE para edad en ausencia de estímulo externo, drogas o estímulo doloroso
 - Bradicardia: FC < 2 DE para edad en ausencia de estímulo vagal, b-bloqueadores o cardiopatía congénita

Definiciones

3. Frecuencia respiratoria

- Frecuencia respiratoria > 2 DE para edad
- Ventilación mecánica por un proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular o anestesia

4. Recuento de leucocitos

- Conteo de leucocitos sobre o bajo valor normal para edad
- $> 10\%$ de neutrófilos inmaduros

Definiciones

Infección:

Infección sospechada o probada (cultivo positivo, tinción tisular o PCR) causada por cualquier patógeno o un síndrome clínico asociado con alta probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos del examen físico, imágenes o test de laboratorio (leucocitos en fluidos estériles, víscera perforada, Rx. que muestra neumonía o púrpura)

Definiciones

Sepsis:

SIRS en presencia de infección (sospechada o confirmada)

Shock séptico:

Sepsis y disfunción cardiovascular

Grupos de Edad

Newborn	0 days to 1 wk
Neonate *	1 wk to 1 mo
Infant	1 mo to 1 yr
Toddler and preschool	2–5 yrs
School age child	6–12 yrs
Adolescent and young adult	13 to <18 yrs

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(1):2–8

Signos Vitales y de Laboratorio Según Edad

Age Group ^a	Heart Rate, Beats/Min ^{b,c}		Respiratory Rate, Breaths/Min ^d	Leukocyte Count, Leukocytes $\times 10^3/\text{mm}^3$ ^{b,c}	Systolic Blood Pressure, mm Hg ^{b,c,e,f}
	Tachycardia	Bradycardia			
0 days to 1 wk	>180	<100	>50	>34	<65
1 wk to 1 mo	>180	<100	>40	>19.5 or <5	<75
1 mo to 1 yr	>180	<90	>34	>17.5 or <5	<100
2–5 yrs	>140	NA	>22	>15.5 or <6	<94
6–12 yrs	>130	NA	>18	>13.5 or <4.5	<105
13 to <18 yrs	>110	NA	>14	>11 or <4.5	<117

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(1):2–8

Aplicación Neonatología

Estos criterios para SIRS definidos por el consenso de 2005 tiene dificultades para su aplicación en neonatología:

- Hofer y cols. demostraron que en 476 RN con sepsis de inicio precoz comprobada, sólo el 53% de los pacientes cumplían criterios de SIRS.
- El recuento total de blancos es inadecuado para definir sepsis en RN. Presenta amplia variabilidad y es afectada por múltiples condiciones: SHE, edad en horas y tipo de parto.

Aplicación Neonatología

- Temperatura corporal es inadecuada para definir sepsis, ya que prematuros requieren de incubadoras con servo-control de temperatura. Un estudio de 395 RN con sepsis de inicio tardío comprobada, se observó inestabilidad térmica sólo en un 10% de los pacientes.

Aplicación Neonatología

- Errores de interpretación de hemocultivos:
 1. Error tipo 1: Falsos positivos. Puede llegar al 17% (de los cuales > 67% son por *S. coagulasa negativo*)
 2. Error tipo 2: Falsos negativos. Neonatos frecuentemente tienen conteos de unidades formadoras de colonias bajas en bacteremias.

Aplicación Neonatología

Las actuales definiciones consensuadas para sepsis en niños se basan en umbrales y por lo tanto son estáticas.

Actual definición de sepsis no es adecuada para RN de término y no está realizada para RN de pretérmino por lo que se necesita de una nueva definición en consenso para realizar futuros estudios y ensayos clínicos.

Nuevo Consenso Sepsis Adultos

Special Communication | **CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT**

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

JAMA February 23, 2016 Volume 315, Number 8

Sospecha Sepsis en Neonatología

Cultivo positivo: Gold Estándar

Cultivo Negativo: ¿?

RN < 1500 g hasta un 50% son tratados con antibióticos en algún momento de su hospitalización, pero sólo 2% tienen demostrada infección con cultivos

Sepsis con Cultivos Negativos

Es la situación en que un RN cumple criterios de SIRS atribuidos a etiología bacteriana, pero no se ha aislado ningún organismo adecuadamente recolectado por hemocultivo, cultivo de LCR u orina.

Estos pacientes comparados tienen un resultado a largo plazo similar (RDSM, parálisis cerebral, pérdida auditiva y visual) con los RN que han experimentado infección demostrada.

Sepsis con Cultivos Negativos

Una muestra de hemocultivo con un inóculo menor de 0,5 ml probablemente no detectará bacteremias en niveles < 4 UFC/ml.

Niveles < 4 UFC/ml en neonatología es posible, ya que RN son expuestos a múltiples cursos de antibióticos, incluso intrauterino.

Sepsis con Cultivos Negativos

RN prematuros pueden tener incluso una volemia tan baja como 60 ml.

Hay consenso que al menos una muestra de hemocultivo individual de 1 ml tendría un alto rendimiento y sería suficiente si hay sospecha de infección.

Sepsis con Cultivos Negativos

Las consecuencias de uso inadecuado de antibióticos pueden ser severas y de presentación tardía: infecciones con organismos multirresistentes, infecciones fúngicas, NEC, sepsis de inicio tardío y muerte. (Asociación incluso con 5 días de ATB de indicación empírica)

Alteración de flora intestinal

Causas de Sepsis con Cultivos Negativos

El espectro de patologías que presentan un cuadro de SIRS en un RN es amplio, por lo que se debe poner atención en detalles del examen físico y de laboratorio que pueda orientar a una causa específica.

Se debe tener un alto índice de sospecha para pedir exámenes dirigidos para aclarar diagnóstico.

Causas Infecciosas

Suspected Diagnosis	Clinical Associations	Recommended Diagnostic Tests
Bacterial infection with fastidious or anaerobic organism	Recent surgical procedure or invasive radiologic study	Anaerobic blood cultures
Enterovirus infection	Summer, contacts with gastrointestinal symptoms	Enterovirus PCR from nasopharynx, CSF, and blood. Viral culture from nasopharynx
Herpes simplex virus infection	Vesicular rash, encephalopathy, seizures, and transaminitis	HSV PCR from CSF (for CNS disease) and blood (for disseminated disease). HSV culture from eyes, mouth, perirectal area, and any lesions
CMV infection	Intrauterine growth restriction, rash, thrombocytopenia, fever, and transaminitis	CMV PCR from blood and urine; CMV culture from urine
Influenza	Respiratory symptoms, fall and winter	Influenza virus PCR or culture from nasopharynx
Adenovirus	Fever, rash	Adenovirus PCR or culture from nasopharynx
Parainfluenza	Respiratory symptoms, fall and winter	Parainfluenza virus PCR or culture from nasopharynx
Toxoplasmosis	Retinitis	IgG, IgM, IgE, and IgA testing of serum and cerebral spinal fluid by a reference laboratory, retinal examination, and brain imaging
Fungemia	Sepsis, shock, hyperglycemia, and thrombocytopenia	Multiple blood cultures, including cultures from central line if present
Syphilis	Rhinitis, hepatomegaly, rash, lymphadenopathy, and placental pathology	Review maternal RPR, infant RPR (infant should be fourfold higher compared with maternal RPR)
Meningitis	Lethargy, encephalopathy, apnea, seizures, and shock	Lumbar puncture for bacterial culture, cell count with differential, protein, glucose. Consider HSV and enterovirus PCR

Causas de Origen Cardiopulmonar

Suspected Diagnosis	Clinical Associations	Recommended Diagnostic Tests
Structural cardiac disease	Cyanosis, acidosis, and shock	Cardiology consultation, echocardiogram
PDA	Widened pulse pressure, desaturations, and acidosis	Echocardiogram
Pulmonary hypertension	Cyanosis, right to left shunting at PDA	Echocardiogram
Pulmonary hypoplasia	Respiratory failure, history of oligohydramnios, premature prolonged rupture of membranes	No definitive test
Surfactant protein deficiency	Severe and prolonged symptoms similar to RDS	Genetic testing, lung biopsy
BPD	Desaturations, increased oxygen requirement, and increased ventilatory requirement	No definitive test. Chest radiograph with chronic changes consistent with BPD and possibly superimposed variable atelectasis

Causas Neurológicas y Gastrointestinales

Suspected Diagnosis	Clinical Associations	Recommended Diagnostic Tests
Neurologic		
Intraventricular hemorrhage	Apnea, lethargy, acidosis, and hyperglycemia	Cranial ultrasound, acute drop in hematocrit
Seizures	Subtle or other abnormal (eg, clonic) movements, vital sign variability, and encephalopathy	EEG, neurology consultation
Subgaleal hemorrhage	Signs of hypovolemia, boggy expanding scalp	Head CT scan, acute drop in hematocrit
Intracranial hemorrhage	Seizures, apnea, abnormal tone, and abnormal neurologic examination	Cranial ultrasound, head CT scan
Opiate withdrawal	Jitters, seizures, inconsolability, tachypnea, fever, diarrhea. Maternal history of drug exposure, or history of at least 3 d of continuous sedation for older infant	No definitive test. Urine drug screen if infant has not voided more than once, meconium or umbilical cord drug screen
Gastrointestinal		
Necrotizing enterocolitis	Abdominal distention, discoloration, tenderness, hematochezia, shock, thrombocytopenia, and acidosis	Abdominal imaging, exploratory laparotomy
Malrotation	Bilious emesis, poor feeding, abdominal distention. Shock and acidosis if with volvulus	Abdominal radiograph may have normal or abnormal gas pattern. Upper GI to make diagnosis
Bowel obstruction (meconium plug syndrome, meconium ileus, Hirschsprung disease)	Abdominal distention, poor feeding, bilious emesis, and delayed passage of stool	Contrast enema, rectal biopsy for Hirschsprung disease; sweat test with meconium ileus

Causas Metabólicas y Autoinflamatorias

Suspected Diagnosis	Clinical Associations	Recommended Diagnostic Tests
Metabolic Galactosemia	Jaundice, vomiting, irritability, lethargy, hepatomegaly. Associated with <i>E coli</i> urinary tract infections and urosepsis	Newborn screen, urinalysis for evidence of infection and reducing substances. RBC galactose-1-phosphate uridyl transferase activity in conjunction with consultation with metabolic specialist
Organic acidemias	Toxic encephalopathy, seizures, abnormal tone, poor feeding, vomiting, coma, acidosis, elevated liver function tests, neutropenia, and hyperammonemia	Urine organic acids, plasma amino acids, and blood ammonia level
Urea cycle disorders	Irritability, poor feeding, vomiting, seizures, hypotonia, respiratory distress, and coma	Plasma amino acids, blood ammonia level, and urine orotic acid
Congenital adrenal hyperplasia	Hyponatremia, hyperkalemia, failure to thrive, adrenal crisis with hypoglycemia and shock	Newborn screening, 17-hydroxyprogesterone level
Other inborn errors of metabolism	Lethargy, poor appetite, abdominal pain, vomiting, failure to thrive, jaundice, seizures, encephalopathy, acidosis, and hyperammonemia	Newborn screening, metabolic disease specialist consultation
Hypoglycemia	Jitters, seizures, and lethargy	Serum glucose
Autoinflammatory diseases (39) Disorders of IL-1- β activation, cytokine signaling disorders, NF- κ B activation, macrophage activation	Periodic or episodic fevers in conjunction with varied findings, commonly urticarialike rash, arthralgias, arthritis, pleuritis, lymphadenopathy. Some syndromes have characteristic physical features	Consultation with a rheumatologist, immunologist, or other specialist

Consideraciones Finales

Aunque SIRS es relativamente común entre los RN < 1500 gr, la mayoría tienen cultivos negativos.

La pronta iniciación de antibióticos a un neonato de apariencia enfermo es razonable, pero si en cultivos no hay crecimiento bacteriano luego de 48 h, se debe replantear la continuación de antibióticos.

Consideraciones Finales

La inmediata presunción que los pacientes que presentan SIRS tienen una infección bacteriana, nos puede hacer perder tiempo en el diagnóstico de otras causas tratables de SIRS.

Considerar todas las causas de SIRS, sobre todo en RN con 48 horas de tratamiento antibiótico empírico, sin respuesta clínica.

Conclusiones

Los criterios de SIRS a pesar de no ser una herramienta óptima para evaluación de recién nacidos con riesgo de infección bacteriana, es la que se mantiene en uso actualmente en espera de nuevo consenso.

Considerar efectos adversos de antibióticos administrados innecesariamente.

Considerar diagnóstico diferencial de SIRS en todo recién nacido, sobre todo en los que no tienen buena respuesta a antibióticos empíricos.