

# TERAPIA DE URGENȚĂ ÎN ȘOCUL SEPTIC LA COPIL

**Rodica Bădeți**

Sepsisul sever și șocul septic la copil sunt cauze importante de mortalitate în ciuda progreselor terapeutice; incidența reală nu este cunoscută, certă este reducerea mortalității generale. În sepsisul sever de la 97% la 9%,<sup>1</sup> iar în șocul septic de la 40% la 20%.<sup>2</sup> Contrar acestor rezultate încurajatoare, datorate în principal diagnosticului precoce și terapiei rapide și agresive, șocul septic cauzează mai multe decese decât patologia malignă. Sepsisul se estimează a fi a XIII-a cauza de moarte la copilul sub un an și a IX-a la cel de 1-4 ani.<sup>3</sup>

Un raport din 2004 al Organizației Mondiale a Sănătății<sup>4</sup> precizează că anual mor din aceasta cauză 1,6 milioane de nou-născuți. Incidența și rata mortalității variază cu vârsta (dupa Watson, tot al IV-lea prematur este diagnosticat cu sepsis, acesta fiind de zece ori mai frecvent la sugar comparativ cu copilul mare) și cu patologia asociată: respiratorie, cardiacă, malignă, trauma, boli neuromusculare, etc. În acest context, terapia profilactică<sup>5</sup> este un factor determinant în strategia privind scăderea mortalității. Etapele acestei strategii sunt: identificarea grupelor cu risc

infecțios (prin analize genetice și imunologice), îmbunătățirea terapiei cu vaccinuri, antibioterapie profilactică corectă, educația aparținătorilor. La pacientul spitalizat se impune controlul permanent al surselor de infecție, spălarea mâinilor, izolarea cazurilor infectate, antibioterapie corectă și limitarea manevrelor invazive.

## TERAPIA ȘOCULUI SEPTIC LA COPIL

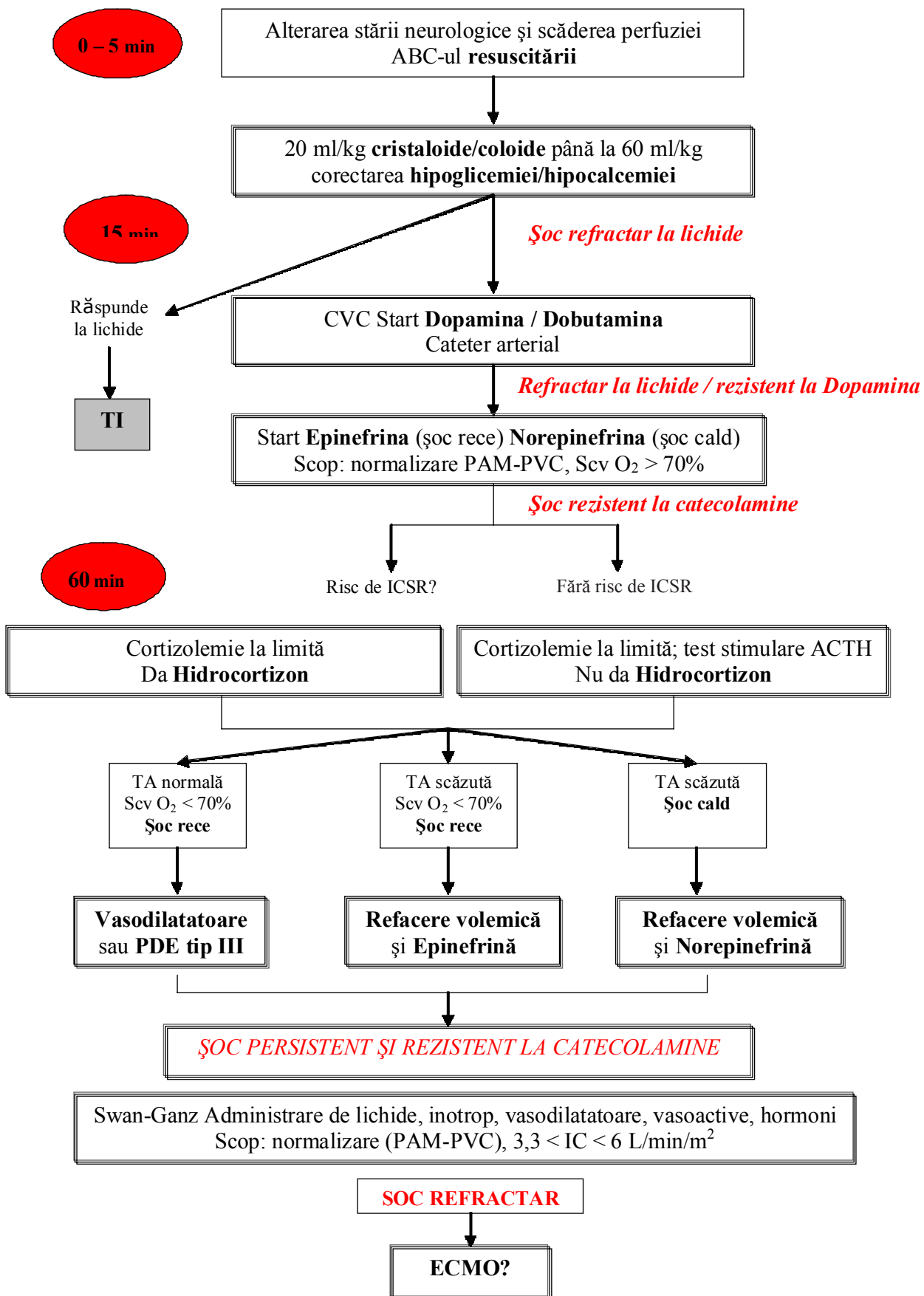
Debutul infecției la copil are caracteristic triada inflamatorie: febră/hipotermie (la copilul sub un an), tahicardie/bradicardie și vasodilatație; asocierea unei alterări a stării neurologice (somniaț, iritabilitate, absența colaborării cu aparținătorii), modificarea amplitudinii pulsului periferic și a timpului de umplere capilar sunt semne suficiente pentru diagnosticul de suspiciune a șocului septic. Hipotensiunea arterială (semn tardiv, având valoare scăzută, deoarece insuficiența circulatorie este deja prezentă) nu este necesară diagnosticului clinic, dar prezența ei îl confirmă.

**Tabelul 1.** Variațiile frecvenței cardiace și respiratorii, presiunii arteriale sistolice și numărului de leucocite pe grupe de vârste

Vârsta	Frecvența cardiacă (bătăi/minut)		Frecvența respiratorie (resp/min)	Număr leucocite (mm <sup>3</sup> )	TA sistolică (mmHg)
	Tahicardie	Bradicardie			
< 1 sapt	>180	< 100	> 50	> 34	< 65
< 1 lună	> 180	< 100	> 40	> 19,5 sau < 5	< 75
< 1 an	> 180	< 90	> 34	> 17,5 sau < 5	< 100
2 -5 ani	> 140		> 22	> 15,5 sau < 6	< 94
6 - 12 ani	> 130		> 18	> 13,5 sau < 4,5	< 105
< 18 ani	> 110		> 14	> 11 sau < 4,5	< 117

Goldstein B Giroir B International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2002;vol 6, Nr 1.

Managementul primei ore impune evaluarea clinică și inițierea măsurilor de resuscitare urmate de: terapia cu oxigen, volemică și vasoactivă ca prioritate. Aplicarea ABC-lui din protocolul **resuscitării** (Fig.1) presupune asigurarea permeabilității căilor respiratorii cu intubație traheală precoce (având urmă-



**Figura 1.** Algoritmul terapiei hemodinamice în șocul septic la copil.

Dupa Carcillo JA, Fields AI, Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. Crit Care Med. 2002; 30(6):1365-77.

toarele criterii: sesizarea creșterii efortului respirator, hipoventilație, alterare neurologică), ventilație mecanică și realizarea accesului vascular (uneori dificil, situație în care se poate recurge și la abordul intraosos).

### Terapia volemică

- rapidă și agresivă, se inițiază cu 10 ml/kg (nou-născut), respectiv 20 ml/kg (copil) de soluții cristaloidice (NaCl 0,9%, Ringer lactat) și/sau coloide, urmată (dacă diureza, frecvența cardiacă, starea neurologică nu se ameliorează) de cantități până la 60 ml/kg sau în unele situații de până la 200 ml/kg în primele ore<sup>6</sup> cu condiția să nu apară semne de creștere a volumului intravascular (adică creșterea efortului respirator, raluri, ritm de galop, hepatomegalie). Hepatomegalia apărută după refacerea lichidiană (urmare a creșterii volumului intravascular) este un semn posibil de evaluare a eficienței terapiei volemice similar cu creșterea presiunii arteriale (atunci când aceasta a fost inițial scăzută).

Complicațiile frecvente ale unei terapii volemice agresive sunt: hipoalbuminemie (secundară unor cantități mari de cristaloidice), disfuncții gastro-intestinale (tulburări de motilitate sau ischemie datorate edemului de perete intestinal), edem pulmonar (necesită intubație traheală și ventilație mecanică).

Studiul lui Ceneviva<sup>7</sup> găsește la doar 20% din pacienții care au urmat terapie volemică o creștere a debitului cardiac și scăderea rezistenței vasculare sistemice (situație frecventă la adult), restul de 80% au debit cardiac scăzut și rezistență vasculară sistemică variabilă. Refacerea volemică urmărește: realizarea unui timp de umplere capilară < 2 sec, normalizarea pulsului și colorație normală la extremități, diureza orară > 1 ml/kg/h, ameliorarea statusului neurologic și a presiunii arteriale. Din punct de vedere al monitorizării se impune: pulsoximetrie, EKS, presiune arterială, temperatură, diureza orară, glicemie și calciu ionic. Tabelul 2 sintetizează limitele presiunii de perfuzie și ale frecvenței cardiace pe grupe de vârstă.

**Tabelul 2.** Limitele frecvenței cardiace și ale presiunii de perfuzie pe grupe de vârste

Vârsta	FC (bătăi/min)	PAM – PVC (cm/H <sub>2</sub> O)
Nou-născut	120 - 180	55
< 1 an	120 - 180	60
< 2 ani	120 - 160	65
< 7 ani	100 - 140	65
< 15 ani	90 - 140	65

Report of the second Task Force on blood pressure control in children. 1987:161-162. The Harriet Lane Handbook. 13<sup>th</sup> edition. St Louis, Mosby Year-Book 1993.

**Antibioterapia**, esențială în șocul septic la copil<sup>8</sup> obligă la:

- efectuarea a minim două hemoculturi (una periferică, celalalte de pe cateterele centrale dacă au fost montate de peste 48 ore), probe de urină, lichid cefalorahidian, aspirat bronșic, lichid pleural, secreții plagă etc. pentru certificarea diagnosticului. Se estimează ca până la 70% din culturi rămân negative; primii trei agenți patogeni răspunzători de sepsis par a fi: stafilococul, streptococul și fungii.<sup>1,9</sup>

- inițierea din prima oră de la recunoașterea sepsisului sever sau șocului septic

- terapia empirică<sup>10</sup> la copilul anterior sănătos cu Cefalosporine de generația a III-a cu asociere posibilă a Vancomicinei

- reevaluarea antibioterapiei la 48 – 72 ore pentru a face terapia țintită

- asociere de antibiotice la bolnavul neutropenic și cei cu infecție cu *Pseudomons*

- întreruperea antibioticului dacă se exclude cauza infecțioasă

- selectarea sa ținând cont de flora de spital și probabilitatea unei infecții fungice.

Dupa 15 min, în cazul unui raspuns terapeutic, pacientul este transferat în departamentul de terapie intensivă pentru continuarea monitorizării și terapiei (Fig 1); absența răspunsului terapeutic permite etichetarea **șocului refractar la lichide**<sup>7</sup> și impune realizarea unui dublu abord venos central (obligator pentru inițierea terapiei cu inotrop) și arterial (monitorizarea presiunii arteriale invazive).

## TERAPIA CU INOTROP, VASOCON- STRICTOARE, VASODILATATOARE

- **Dopamina**, prima alegere, se administrează titrat de la 10 μg/kg/min până la 30 μg/kg/min; uneori se startează Dobutamina, când există semne de rezistență vasculară pulmonară crescută. Frecvent la nou-născut se asociază Dopamina 8 g/kg/min cu Dobutamina până la 30 μg/kg/min. Terapia vasoactivă se menține câteva zile în cazul șocului refractar la lichide. Șocul care persistă în ciuda unei terapii lichidiene > 60 ml/kg/ora și a administrării de Dopamină > 10 μg/kg/min este etichetat **șoc rezistent la Dopamina/Dobutamina**<sup>8</sup>; trebuie rapid recunoscut pentru a începe terapia cu Epinefrina 0,1 – 1 μg/kg/min (în șocul rece cu tegumente marmorate, puls periferic diminuat, timp recolorare capilară > 2 sec) sau Norepinefrina 0,1 – 1 μg/kg/min (în șocul cald unde timpul de recolorare este scurtat și pulsul săltăreț). Menținerea unei hemodinamici instabile, a oliguriei și acidozei refractare după inițierea terapiei vasopresoare ridică problema montării cateterului Swan-Ganz (dificil de inserat la copilul sub 18 luni și în special la nou-născut) pentru monitorizarea

parametrilor hemodinamici necesari abordării terapeutice. Scopul terapiei este menținerea unei saturații în oxigen a sangelui din vena cavă superioară > 70%, a normalizării<sup>11</sup> presiunii de perfuziei (PAM – PVC) corespunzătoare vârstei (Tabel 2) și menținerea unui  $3,3 < IC < 6 \text{ L/min/m}^2$ .

- **Epinefrina**, agentul de primă linie în șocul septic rezistent la Dopamină și debit cardiac scăzut este mult mai frecvent utilizată la copil, în special la cel sub un an, fața de adult.<sup>12</sup> Dependența hemodinamicii de administrarea ei va necesita dozarea cortizolului plasmatic (valoarea < 18 mg/dl presupune corticoterapie în doza de șoc) și a T<sub>3</sub> sau T<sub>4</sub> (valori mici impun terapia cu levotiroxină 2,5 – 5 mg/kg sau liothiroxină intravenos).

- **vasodilatatoarele** (nitroprusiat de sodiu 0,1 – 8 μg/kg/min, nitroglicerina 5 – 20 μg/kg/min) se administrează de primă intenție în șocul rezistent la Epinefrină cu debit cardiac scăzut, rezistența vasculară crescută și presiune arterială normală.<sup>3,7</sup>

- absența răspunsului la Epinefrină și vasodilatatoare face posibilă folosirea **inhibitorilor de fosfodiesteraza (PDE) tip III**<sup>13-14</sup> cu rolul de a hidroliza AMPc prin stimularea β receptorilor cardiaci și vasculari. Prezența disfuncției hepatice recomandă alegerea **Milrinonei** 0,25–1 μg/kg/min, iar a celei renale a **Amrinonei** 1–10 μg/kg/min administrate în perfuzie continuă; se vor întrerupe la primele semne de toxicitate - tahiaritmie, scăderea rezistenței vasculare sistemice, hipotensiune arterială ce impune stoparea Epinefrinei și inițierea terapiei cu Norepinefrină, care prin efect de stimulare a receptorilor a vor contracara efectele AMPc la nivel vascular.<sup>13,15</sup>

- **Pentoxifilinul** 6 ore/zi timp de cinci zile, este un vasodilatator aparent eficient administrat la prematuri cu sepsis<sup>6,16</sup>

- **Norepinefrina** este opțiunea terapeutică în șocul septic rezistent la Dopamină, cu debit cardiac crescut și rezistență vasculară sistemică scăzută. Pentru hipotensiunea refractară la Norepinefrină,

- **Vasopresina** în doză de 0,0003-0,002 unitați/kg/min poate fi terapia alternativă, fără ca studiile la copil să fie definitive.<sup>3</sup> Aceasta are un efect vasoconstrictor direct, ce poate scădea debitul cardiac și fluxul sanguin splahnic, producând ischemie miocardică și chiar stop cardiac.

Șocul care nu răspunde la Epinefrină sau Norepinefrină se etichetează ca **rezistent la catecolamine** și poate fi datorat unor stări patologice nediagnosticate (pericardită, pneumotorace, insuficiența corticosuprarenaliană, hipotiroidism, pierderi sanguine, patologie abdominală, necroză tisulară etc.) care trebuie sancționată terapeutic.

## CORTICOTERAPIA

- nu există consens referitor la rolul și doza cea mai eficace în șocul septic la copil dar poate fi alternativa la pacienții cu șoc septic rezistent la catecolamine și insuficiența corticosuprarenală certă sau suspicionată.<sup>8,17,18</sup> Se va doza cortizonul plasmatic înainte de inițierea terapiei. Hidrocortizonul în doza de șoc 50 mg/kg iv. urmat de aceeași doză pev. 24 ore se indica în șocul refractar la catecolamine și pupura fulminans cu șoc, iar în doza de stres de 2 mg/kg se recomandă în purpura fulminans, utilizare cronică de corticoizi, tulburari de ax hipofizo-hipotalamic, hipopituitarism, hiperplazie corticosuprarenaliană sau când creșterea cortizonului este > 9 mg/dl la testul de stimulare cu ACTH. Răspunsul clinic este apreciat după evoluția hemodinamicii, scăderea necesarului de vasoactive, creșterea presiunii arteriale; în absența unui răspuns în trei zile se va întrerupe terapia; dimpotrivă, semnalarea unui raspuns impune continuarea terapiei minim cinci, șapte zile.

**Epurarea renală** în oliguria severă, anurie sau hiperhidratare, hemofiltrarea venovenosă poate fi o alternativă.

### Controlul glicemiei

- este obligatoriu la sugarul dependent de aportul parenteral, cu un mare risc de a dezvolta hipoglicemie; aportul de glucoza este de 4 – 6 mg/kg/min. Copilul mare este hiperglicemic ca și adultul, fără ca în literatura de specialitate să existe un studiu pertinent la copil care să analizeze efectul insulinei pe nivelul glicemiei crescute din șoc.

### Controlul hipocalcemiei

- hipocalcemia, mai frecventă la copilul mic, unde miocardul este dependent de calciu ionic, se corectează cu perfuzie de calciu clorat având efect inotrop (nu se recomandă utilizarea sa ca agent inotrop). În condițiile unei calcemii normale administrarea sa are efect de creștere a rezistenței vasculare și a presiunii sanguine.<sup>19</sup>

### Sedarea, analgezia și relaxarea neuromusculară

- sedarea se indică la pacientul intubat și ventilat mecanic când situația o impune; Ketamina poate fi selectată ca agent de inducție (datorita efectelor sale hemodinamice)

- opioidele ar trebui evitate deoarece au efect hipotensor

- relaxantele neuromusculare trebuie pe cât posibil evitate, când sunt obligatorii se indică doar în primele

ore de ventilație mecanică și în administrare intermitentă.

#### **Produsele de sânge** au indicații clare:

- masa eritocitară se administrează când valoarea hemoglobinei scade sub 10 g/dl la copil și 12 g/dl la nou-născut. Hipovolemia secundară permeabilității capilare crescute poate persista câteva zile fiind necesară corecția cu cristaloide și masă eritocitară când valoarea este sub cea precizată mai sus

- plasma proaspătă congelată când timpul de protrombină și parțial de tromboplastină sunt prelungite, dar se va ține seama că, administrată rapid, are efect hipotensor cauzat probabil de kininele vasoactive

- masa leucocitară se va indica la pacientul septic, neutropenic, secundar chimioterapiei sau unui deficit imun pe linie leucocitară; studiile din literatură au relevat o îmbunătățire a rezultatelor în sepsisul nou-născutului neutropenic  $< 1,5 \times 10^9/L$  tratat cu factor de stimulare a macrofagelor granulocitare<sup>20</sup>

- masa trombocitară când trombocitele sunt sub  $20000/mm^3$  și există semne de sângerare sau pacientul va fi supus unei intervenții chirurgicale.

#### **Proteina C (activă)**

- concentrația de Proteina C atinge la copil o valoare similară cu cea de la adult după vârsta de 3 ani; aceasta ar putea explica importanța administrării în sepsisul însoțit de tulburări de coagulare (nu sunt studii cu referire la efectul pe rata mortalității la copil); forma recombinată de Proteina C Activă (drotrecogin alfa) nu se recomandă să fie utilizată la copil (Eli Lilly and Company a informat în aprilie 2005 printr-o scrisoare publicată că a întrerupt studiul derulat la copilul cu sepsis sever) datorită riscului major de hemoragie intracraniană.<sup>21</sup>

#### **Profilaxia trombozei venoase profunde**

- tromboza venoasă profundă este secundară cateterelor venoase centrale și în special abordului femural (pana la 25% din cazuri). Nu sunt studii referitoare la utilizarea heparinei în profilaxia trombozei la copil.

#### **Profilaxia ulcerului de stres**

- sângerarea gastrointestinală poate apare la copilul septic cu tulburări de coagulare sau ventilație mecanică;<sup>22</sup> profilactic se recurge la blocați  $H_2$ .

#### **ECMO**

- folosită la copilul mic cu șoc septic, rezultatele nu sunt concludente; studiul lui Meyer DM relevă un

procent ridicat de supraviețuitori 80% nou-născuți și 50% copii cu șoc refractar sau insuficiența respiratorie.<sup>23</sup>

## **BIBLIOGRAFIE**

1. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:695-701.
2. Kutko MC, Calarcs MP, Flaherty MB, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:333-7.
3. Tabbat S. Heart failure pediatric septic shock; utilizing inotropic support. *Crit Care Med* 2001; 29(suppl):S231-S236.
4. The World Health Report 2004: Changing history. Geneva, Switzerland, World Health Organization. 2004.
5. Kirsch EA, Giroir BP. Current Opinion in Infectious Diseases 2000; 13:253-8.
6. Boldt J, Muller M, Heesen M. Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating adhesion molecules in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 24:385-91.
7. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al. Hemodynamic support in fluid refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102:e19.
8. Carcillo JA, Fields AI, Fask Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30:1365-78.
9. Carcillo JA. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin* 2003; 19:431-40.
10. Maar SP. Emergency care in pediatric septic shock. *Pediatric Emergency Care* 2004; 20(9):617-24.
11. Rivers E, Nguyen B, Harstad S, et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 364:1368-77.
12. Bollert PE, Bauer P, Audibert G, et al. Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest* 1990; 98:949-53.
13. Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al. Hemodynamic effects of iv milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo controlled international study. *Chest* 1996; 109:1302-12.
14. Irazuzta JE, Pertzlaff RK, Rowin ME. Amrinone in pediatric refractory septic shock: An open-label pharmacodynamic study. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:24-8.
15. Lindsay CA, Barton P, Lawless S et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *J Pediatr* 1998; 132:329-34.
16. Lauterbach R, Pawlik D, et al. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: A placebo-controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 1999; 27:807-14.
17. Butt W. Septic shock. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:601-5.
18. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858-73.
19. Grebenik CR, Sinclair ME. Which inotropes? *Current Paediatrics* 2003; 13:6-11.
20. Bilgin K, Yaramis A, et al. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics* 2001; 107:36-41.
21. Eli Lilly and Company. Investigations of the efficacy and safety of drotrecogin alfa (activated) in pediatric severe sepsis. Accessed 18 apr 2005.
22. Gauvin F, Dugas M, et al. The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:294-8.
23. Meyer DM, Jessen ME. Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis: The Extracorporeal Life Support Organization. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:756-61.