

Sepsis en pediatría: nuevos conceptos

Sepsis in pediatrics: New concepts

Pedro Michael Baique-Sánchez^{1,2}

¹ Médico Asistencial, Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

² Médico, Maestría de Docencia e Investigación en Salud, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Correspondencia:

Pedro Michael Baique-Sánchez
michaelbaique@hotmail.com

Av. Breña 134, Dpto. 402. Breña
 Celular: 974622354

Recibido: 10 mayo 2017

Aceptado: 29 mayo 2017

Contribución del autor: Ha participado en la concepción del artículo, recolección de datos, su redacción y aprobación de la versión final.

Conflictos de interés: Ninguno.
 Fuente de financiamiento: Propio.

Citar como: Baique Sánchez PM.
 Sepsis en pediatría: nuevos conceptos.
 An Fac med. 2017;78(3):333-342
 DOI: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i3.13769>

An Fac med. 2017;78(3):333-342 / <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i3.13769>

Resumen

La sepsis es una de las principales causas de mortalidad en adultos y en niños. El impacto es negativo en la salud de la población, y los gastos generados en el sistema de salud se los calcula en varios miles de millones de dólares. La muerte infantil a nivel mundial representa por décadas una compleja y progresiva enfermedad inflamatoria secundaria a un agente infeccioso, la cual origina disoxia tisular y eventualmente falla celular y orgánica, sin necesariamente pasar por hipotensión en etapas tempranas sino en etapas tardías de enfermedad. En la presente publicación se actualiza las definiciones realizadas a partir del Tercer Consenso de Definiciones de Sepsis y Choque Séptico y las Campañas Internacionales Sobreviviendo a la Sepsis, tomando como referencia un mejor entendimiento de la patobiología de la enfermedad. Se aborda la necesidad de usar un puntaje de disfunción de órganos en niños para valorar y predecir la mortalidad de una mejor manera y realizar ensayos clínicos. El objetivo de este artículo es dar a conocer el estado actual del conocimiento en la parte operacional de definiciones y la sugerencia de adaptar los conceptos a las guías clínicas nacionales.

Palabras clave: Sepsis; Choque Séptico; Disfunción Multiorgánica, Puntaje.

Abstract

Sepsis is one of the leading causes of mortality in adults and children. It has a negative impact on the population's health, and the expenses for the healthcare system are estimated at several billion dollars. Worldwide, infant death has represented for decades a complex and progressive inflammatory disease secondary to an infectious agent, which causes tissue dysoxia and eventually cell and organ failure, without necessarily going through hypotension in the early stages but in later stages of the disease. This review updates the definitions from the Third Consensus on Definitions of Sepsis and Septic Shock and the International Surviving Campaigns, which provide us a better understanding of the pathobiology of the disease. It elaborates on the need to use a score of organ dysfunction in children for better appraisal and prediction of mortality, and to conduct clinical trials. The objective of this article is to present the current status of knowledge of the operational definitions and to suggest the adaptation of the concepts in the national clinical guidelines.

Keywords: Sepsis; Septic Shock; Multiorgan dysfunction; Organ Dysfunction Score.

INTRODUCCIÓN

Sepsis proviene del griego (σήψις) y se empleaba para la ‘carne podrida’. Se la conoce desde hace mucho tiempo y se tiene registro de esa palabra en la *Ilíada* de Homero (siglo VIII a.C.)... “doce días lleva de estar tendido, y ni el cuerpo se pudre, ni lo comen los gusanos que devoran a los hombres muertos en la guerra”⁽¹⁾.

A fines del siglo XVII, Antonie van Leeuwenhoek comunicó sus primeras descripciones de bacterias (*animalcules*)⁽²⁾, pero deben pasar dos siglos hasta que el nexo entre infección y bacteria fuese efectuado por algunos de los fundadores de la microbiología moderna y medicina, como Ignac Semmelweis⁽³⁾, Joseph Lister⁽⁴⁾, Louis Pasteur y Robert Koch⁽⁵⁾.

En el año 1914, Hugo Schottmüller abrió el camino para una definición moderna de sepsis, señalando que “la sepsis está presente si un foco se ha desarrollado, desde el cual bacterias patógenas constante o periódicamente invaden el torrente sanguíneo de tal forma que causan síntomas subjetivos y objetivos”, dando origen al entendimiento moderno del término sepsis⁽⁶⁾.

En 1989, el Dr. Bone dio una definición de sepsis que es válida hasta estos días: “una invasión de microorganismos y/o sus toxinas en la sangre junto con la reacción del organismo contra la invasión”⁽⁷⁾.

No se ha definido clínicamente hasta finales del siglo XX, debido a que los pacientes no sobrevivían lo suficiente como para poder ser estudiados. A medida que los servicios de salud y los resultados del tratamiento fueron mejorando, se evidenció la necesidad de utilizar una terminología más precisa. Es así que en 1991 se cristalizaron los esfuerzos a través de la *American College of Chest Physicians (ACCP)* y la *Society of Critical Care Medicine (SCCM)*, publicando una declaración de consenso que definió el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), la sepsis, sepsis grave y el choque séptico. Posteriormente se realiza una revisión en el 2001, donde se precisa la importancia de los biomarcadores.

Durante la última década, aproximadamente, la epidemiología de la sepsis

en pediatría se ha visto afectada drásticamente por la introducción de vacunas eficaces contra las causas más frecuentes de sepsis adquirida en la comunidad en niños. Iniciando con la introducción de la vacuna HiB (*Haemophilus influenza* tipo B), vacuna de rutina en calendario de vacunas desde la década de 1990, y la posterior introducción de la vacuna meningococo C (serogrupo C meningocócica) y después de las vacunas 7 y 13-valente contra el neumococo y la reciente introducción de la vacuna meningococo B (serogrupo B meningocócica), es así que todo el patrón de ingresos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) con sepsis ha cambiado por completo⁽⁸⁾.

Cada vez es más común que los pacientes ingresados en UCIP con sepsis en esta era actual posterior a la vacuna son los que tienen la prematuridad extrema, comorbilidades preexistentes o que están inmunológicamente comprometidos de alguna manera⁽⁹⁾. Debido a este cambio en la epidemiología, la comprensión de la fisiopatología de la sepsis pediátrica ha demostrado ser más difícil, y las intervenciones racionales para interrumpir la “cascada de sepsis” han demostrado ser menos eficaces de lo previsto, probablemente debido a que estos niños no son previamente sanos con sepsis adquirida en la comunidad, sino que son una mezcla heterogénea de pacientes con diversas patologías. Actualmente reconocemos que la sepsis es una entidad clínica grave, que produce una alta morbimortalidad en la población infantil⁽¹⁰⁻¹⁵⁾.

La prevención sigue siendo una estrategia trascendente para disminuir la mortalidad. Los principales componentes de este enfoque son el continuar con los esfuerzos para la identificación de la población de riesgo^(14,16,17), ampliar la cobertura de inmunización, la administración de profilaxis antibiótica⁽¹⁸⁾ y la permanente educación del equipo de salud para la identificación precoz y tratamiento de esta condición^(19,20). Además, cada vez hay más conciencia de que los pacientes que sobreviven a la sepsis tienen a menudo discapacidades físicas, psicológicas y cognitivas a largo plazo, con importantes implicaciones sociales y de atención de la salud⁽²¹⁾.

El objetivo de esta publicación es actualizar el estado del conocimiento en el paciente con sepsis, así como los acuerdos internacionales en las definiciones de febrero del 2016 de la *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)* y *SCCM*, la campaña ‘sobrevivir a la sepsis’ de la *American College of Critical Care Medicine (ACCCM)* y la *Global Pediatric Sepsis Initiative de la World Federation of Pediatric Intensive Care (WFPIC)*, y sugerir su implementación en las guías nacionales.

Los métodos seguidos para la actualización y la revisión del tema se basaron en lo descrito en la literatura. A grandes rasgos esto incluyó seguir 3 pasos: 1) buscar la literatura en relación al tema; 2) revisar críticamente la evidencia encontrada; y 3) resumirla para emitir conclusiones y recomendaciones. Para la actualización se buscó evidencia del más alto nivel (guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y conferencias internacionales) publicadas entre 1991 y 2017, tanto en idioma español como inglés, consultándose las siguientes bases de datos o sitios de internet: Medline, ScienceDirect, Comunidad Virtual de Medicina Crítica de UNINET, Organización Mundial de la Salud (OMS), Scielo, Infomed, National Guidelines Clearinghouse (NGC), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Open Library, Google Books y Google. El periodo de búsqueda comprendió del 2014 a 2017, de estudios primarios y revisiones sistemáticas; para las búsquedas en Medline y ScienceDirect se emplearon los términos “sepsis”, “pediatric sepsis”, “children sepsis”, “septic shock”, “critical illness”, “sepsis consensus”, “multiorgan failure”, “multiorgan dysfunction”; para las búsquedas en UNINET, OMS, Scielo e Infomed se usaron los términos “sepsis” y “sepsis en niños”; las búsquedas de Guías Clínicas de Sepsis se realizaron en NGC, NICE, SIGN; y los estudios y definiciones de sepsis realizadas antes de 1991 se buscaron en Open Library y Google Books. Finalmente se eligieron 70 artículos y/o referencias bibliográficas: 56 artículos de Medline, 1 artículo ScienceDirect, 2 artículos de UNINET, 3 artículos de OMS, 1 artículo de Scielo, 1 artículo

de Infomed, 2 artículos de Open Library, 3 artículos de Google Books y 1 artículo de Google.

CONCEPTOS DE SEPSIS EN PEDIATRÍA

Hasta 1991 no se disponía de una terminología unificada. En los años previos se presentaban diferentes definiciones para sepsis, *shock* séptico y falla multiorgánica en estudios multicéntricos⁽²²⁻²⁵⁾. Una primera conferencia de consenso definió los conceptos de SIRS, sepsis, sepsis grave, choque séptico y disfunción o fallo multiorgánico⁽²⁶⁾.

En el año 1996, como respuesta a las características de la niñez, Fisher y Fanconi proponen la adecuación de los parámetros para las diferentes edades a tener en cuenta para establecer el diagnóstico de SRIS y de sepsis⁽²⁷⁾.

En el año 2001, en el Segundo Consenso Internacional de Definiciones para Sepsis y Choque Séptico, convocado por la ACCP y SCCM y otras sociedades científicas, se concluyó que no había ninguna prueba que apoyara un cambio de las definiciones de sepsis, pero halló que los signos y síntomas son más variados que los criterios iniciales establecidos en 1991, dando mayor importancia al uso de los biomarcadores para el diagnóstico precoz de sepsis⁽²⁸⁾. Durante el debate se planteó el desarrollo de un sistema que caracterizara la progresión de sepsis (sistema PIRO: *Predisposition, Insult, Response, Organ Dysfunction*), que estratificó a los pacientes sobre la base de sus condiciones de predisposición (comorbilidad, factores genéticos, otros), insulto de la infección (patógenos y foco, otros), la respuesta del sistema (SIRS, choque, proteína C reactiva, interleucina, factor de necrosis tumoral, procalcitonina, otros) y el grado de disfunción orgánica (*Sequential Organ Failure Assessment-SOFA*, apoptosis, *Pediatric Logistic Organ Dysfunction-PELOD*, otros) que identificara estadios de progresión en los pacientes sépticos.

Para el año 2008, se definía sepsis como la respuesta inmunológica del huésped a la infección. Esta respuesta,

iniciada con fines defensivos, en algunas ocasiones es desmesurada y provoca lesión hística en el huésped. La sepsis comprende estadios progresivos de la misma enfermedad, en la cual la respuesta inflamatoria sistémica es secundaria a la activación de diferentes mediadores inflamatorios, que pueden llevar a la disfunción orgánica⁽²⁹⁾.

En el 2016 se realizó el Tercer Consenso Internacional de Definiciones para Sepsis y Choque Séptico, donde se reconoce la necesidad de actualizar los conceptos⁽³⁰⁾. De esa manera, el grupo formado por expertos en el tema de la *ESICM* y de la *SCCM* definieron la sepsis como: La disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la vida^(31,32), además que puede ser amplificada significativamente por factores endógenos^(33,34).

En pediatría se hace difícil el diagnóstico de este cuadro clínico, puesto que la hipotensión es un signo tardío en niños con sepsis^(35,36); en muchas ocasiones se sobrevalora o subvalora la situación del paciente séptico, lo cual pudiera entorpecer el diagnóstico, tratamiento y evolución.

CONCEPTOS A PARTIR DEL TERCER CONSENSO INTERNACIONAL DE DEFINICIONES PARA SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO 2016

El grupo de trabajo del Tercer Consenso Internacional de Sepsis reconoció que la sepsis es un síndrome sin, en la actualidad, un criterio validado estándar de prueba diagnóstica. Actualmente no existe un proceso para operacionalizar las definiciones de sepsis y choque séptico, un déficit clave que ha provocado grandes variaciones en las tasas de incidencia y mortalidad reportadas. Determinaron que existía una necesidad importante de características que pudieran ser identificadas y medidas en pacientes individuales y trató de proporcionar tales criterios para ofrecer uniformidad. Idealmente, estos criterios clínicos deben identificar todos los elementos de la sepsis (infección, respuesta del huésped y disfunción

orgánica), ser fáciles de obtener y estar disponibles rápidamente y con un costo razonable. Además, los criterios clínicos deben estar disponibles para proporcionar a los profesionales en los hospitales, salas de emergencias y salas de hospitales una configuración con la capacidad de identificar mejor a los pacientes con sospecha de infección con probabilidad de progresar a un estado potencialmente mortal. Este reconocimiento temprano es particularmente importante, porque la pronta administración de los pacientes sépticos puede mejorar los resultados⁽³⁷⁾.

Recomendaciones

A pesar de su importancia mundial, la concientización pública sobre la sepsis es pobre⁽³⁸⁾. Además, las numerosas manifestaciones de complicación son difíciles de manejar, incluso para los médicos experimentados. Es por ello que la comunidad necesita una definición comprensible de sepsis, mientras que los profesionales de la salud requieren mejoras clínicas y enfoques diagnósticos para facilitar la identificación temprana y una cuantificación precisa del impacto así como del pronóstico de la sepsis.

Sepsis

Se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal, causada por una respuesta del huésped desregulada a la infección. En términos convencionales, la sepsis es una afección potencialmente mortal que surge cuando la respuesta del cuerpo a una infección daña sus propios tejidos y órganos⁽³¹⁾. Los pacientes con una posible infección que probablemente tendrían una estancia prolongada en cuidados intensivos o en el hospital podrían ser identificados con el uso del *PELOD-2* estando en su cama, es decir, con alteración en el puntaje (*score*) para falla de órganos; el reconocimiento temprano es particularmente importante porque el manejo rápido de los pacientes sépticos puede mejorar los resultados⁽³⁷⁾. Esta nueva definición hace hincapié en la primacía de la respuesta no homeostática del huésped a la infección (cardiovascular, neuronal, autonómico, bioenergético, metabólico y coagulación)^(33,39,40). La letalidad potencial es considerablemente

superior a la de la infección de la comunidad y por lo tanto la necesidad de reconocimiento urgente. Los criterios SIRS no específicos como fiebre o neutrofilia continuarán ayudando en el diagnóstico general de la infección. Estos hallazgos complementan las características de infecciones específicas (ejemplo: erupción cutánea, consolidación pulmonar, disuria, peritonitis) que centran la atención en la probable fuente y en el organismo infectante. Sin embargo, SIRS puede reflejar simplemente una respuesta apropiada del paciente que sea con frecuencia adaptable. La sepsis implica la disfunción de órgano, indicando que la patobiología es más compleja que solamente infección más una respuesta inflamatoria que la acompaña. El énfasis del grupo de trabajo es la disfunción de órganos que amenaza la vida. Esto es consistente con la visión de que los defectos celulares subyacen anormalidades fisiológicas y bioquímicas dentro de sistemas de órganos específicos. En esta terminología, la 'sepsis severa' se vuelve innecesaria. Por lo tanto, la sepsis generalmente debe garantizar mayores niveles de monitoreo e intervención, incluyendo la posible admisión a cuidados intensivos o salas con monitoreo constante.

Choque séptico

El choque séptico es un subconjunto de sepsis en el que las anomalías circulatorias y celulares / metabólicas subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad ⁽³¹⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La sepsis es una de las principales causas de muerte en los niños en el mundo, resultando en un estimado de 7,5 millones de muerte anualmente ^(41,42). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado las 4 causas más frecuentes de mortalidad en los niños: neumonía, diarrea, malaria y sarampión ⁽⁴³⁾. En los Estados Unidos se reporta 72 000 niños hospitalizados por sepsis, con una tasa de mortalidad de 25% y un costo económi-

co estimado en \$ 4,8 billones de dólares ^(41,44,45), llegando a más de \$ 20 billones de dólares con una representación del 5,2% del total de costos hospitalarios en los Estados Unidos en 2011 ⁽⁴⁶⁾. Se desconoce la verdadera incidencia; las estimaciones conservadoras indican que la sepsis es una causa principal de mortalidad en el mundo ⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, a pesar del tremendo impacto, ha habido un enfoque limitado a los datos en sepsis pediátrica y la mayor parte del tratamiento actual se extrapola a partir de estudios en adultos.

En el año 2005, la OMS señaló que 73% de la mortalidad en niños menores de cinco años de edad a nivel mundial era causada por seis enfermedades, de las cuales cuatro se relacionaban directamente con infecciones: neumonía (19%), diarrea (18%), malaria (8%) y neumonía o sepsis neonatal (10%). Un 53% presentaba como comorbilidad la desnutrición. Estas cifras eran similares en diversas regiones a nivel mundial, a excepción de la malaria, donde un 94% ocurre en el continente africano ^(48,49).

En el 2010, se reportó que las infecciones causaban un 68% de la mortalidad en los menores de cinco años de edad, liderando nuevamente la neumonía con 18%. El 49% de todas las muertes ocurrían en cinco países: India, Nigeria, República Democrática del Congo, Pakistán y China ⁽⁵⁰⁾.

Los factores fisiológicos únicos en los niños hacen que los criterios usados en adultos para sepsis no sean de ayuda. Adultos y niños difieren en fisiología, enfermedades predisponentes y sitios de infección, con necesidades de criterios diagnósticos y estrategias de manejo diferentes. Entre los niños que desarrollan sepsis en todo el mundo, el 49% tiene una condición comórbida que los hace vulnerables a la infección ⁽⁵¹⁾. Las comorbilidades más comunes en niños que desarrollan sepsis son: la edad, infantes con enfermedad pulmonar crónica o enfermedad cardíaca congénita, los niños de 1 a 9 años con enfermedad neuromuscular y adolescentes con cáncer preexistente ⁽⁵¹⁾. A pesar de esto, el ensayo (SPROUT) sobre la prevalencia, resultados y tera-

pías de sepsis encontró que solamente el 42% tenía concordancia entre el diagnóstico médico y los criterios diagnósticos actuales utilizados para su inclusión en estudios de investigación ⁽⁴³⁾. Adicionalmente, con el advenimiento de los registros médicos electrónicos (ERM), las tecnologías informáticas, y las herramientas para procesar grandes volúmenes de datos, vamos a tener una capacidad cada vez mayor para el diagnóstico de sepsis e identificar las subpoblaciones de pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de ciertas terapias inherente a la 'medicina personalizada'.

El dilema con el direccionamiento para sepsis en cualquier grupo de edad es la heterogeneidad inherente al estado de la enfermedad y la población de pacientes. La definición de sepsis de adultos ha experimentado la revisión continua para mantener el ritmo con la gran cantidad de investigaciones publicadas; sin embargo, es solo recientemente que se ha prestado atención al paciente pediátrico y las muchas diferencias que separan al paciente pediátrico del adulto. Antes de 2005, no había una definición estándar para la sepsis pediátrica, lo que dio lugar a una falta de uniformidad entre los estudios de la sepsis. En 2005, el Congreso de Consenso de Sepsis Pediátrico (CCSP) se realizó para estandarizar la definición de la sepsis; sin embargo, como se ve con los adultos, la definición requiere reconsideración continua y modificación paralela al crecimiento de la investigación. La definición de la sepsis en el paciente pediátrico se hace más difícil debido a los signos vitales específicos de la edad y su enorme reserva fisiológica, por lo que a menudo se enmascara la gravedad de su condición ⁽⁵²⁾. La edad dividida en el CCSP en seis categorías distintas para tener en cuenta la edad es de vital importancia, así como los factores de riesgo específicos de la edad para las infecciones invasivas que, a su vez, afectan a las pautas de cobertura antibiótica ⁽⁵²⁾ (tabla 1). La determinación de la fisiología alterada requiere de la especificidad de los signos vitales que son dependientes de la edad (tabla 2)

Tabla 1. Grupos de edad pediátricos para definición de sepsis severa, *International Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005*.

Recién nacido	0 días a 1 semana
Neonato	1 semana a 1 mes
Infante	1 mes a 1 año
Preescolar	2 a 5 años
Escolar	6 a 12 años
Adolescente y adulto joven	13 a <18 años

Tabla 2. Signos vitales y variables de laboratorio específicos para la edad, *International Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005* (NA: no aplicable).

Grupo etario	Frecuencia cardíaca Latidos/min		Frecuencia respiratoria: Respiraciones/min	Conteo de leucocitos x 10 ³ /mL	Presión sistólica, mmHg
	Taquicardia	Bradicardia			
0 días a 1 semana	>180	<100	>50	>34	<65
1 semana a 1 mes	>180	<100	>40	>19,5 o <5	<75
1 mes a 1 año	>180	<90	>34	>17,5 o <5	<100
2 a 5 años	>140	NA	>22	>15,5 o <6	<94
6 a 12 años	>130	NA	>18	>13,5 o <4,5	<105
13 a <18 años	>110	NA	>14	>11 o <4,5	<117

Hasta hace poco se consideraba el término de sepsis grave pediátrica como dos o más criterios de SIRS, confirmado o sospecha de infección invasiva, y la dis-

función cardiovascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), o dos o más disfunciones de órganos⁽⁵³⁾ (tabla 3).

Tabla 3. Criterio de disfunción de órganos, *International Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005*.

<p>DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR</p> <p>Disminución de la presión arterial (hipotensión) <5 percentil para la edad o presión sistólica < 2DE debajo de lo normal para la edad</p> <p>Necesidad de drogas vasoactivas para mantener la presión sanguínea en rango normal (dopamina > 5 ug/kg/min o dobutamina, epinefrina o noradrenalina a cualquier dosis)</p> <p>2 de las siguientes:</p> <p>Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base >5 mEq/L</p> <p>Lactato arterial incrementado > 2 veces por encima de su valor normal</p> <p>Oliguria: gasto urinario < 0,5 mL/kg/h</p> <p>Llenado capilar prolongado > 5 segundos</p> <p>Diferencia de temperatura central y periférica > 3oC</p>
<p>RESPIRATORIO</p> <p>PaO₂/FiO₂ < 300 en ausencia de cardiopatía congénita o enfermedad pulmonar preexistente.</p> <p>PaCO₂ > 65 torr o 20 mmHg sobre el basal de PaCO₂.</p> <p>Necesidad de >50% FiO₂ para mantener SaTO₂ > 92%</p> <p>Necesidad de ventilación mecánica no invasiva</p>
<p>NEUROLÓGICO</p> <p>Puntaje de coma Glasgow < 11</p> <p>Cambio en el estado mental con disminución del puntaje de coma Glasgow ≥ 3 puntos de la base anormal</p>
<p>HEMATOLÓGICO</p> <p>Conteo de plaquetas < 80 000/mL o disminución del 50% en el número de plaquetas del valor más alto registrado en los últimos 3 días (para pacientes con enfermedad hematológica/oncológica crónica)</p> <p>INR > 2</p>
<p>RENAL</p> <p>Incremento de la creatinina 2 veces el valor límite normal para la edad o el incremento 2 veces el valor de creatinina basal</p>
<p>HEPÁTICO</p> <p>Bilirrubinas totales ≥ 4 mg/dL (no aplicable en neonatos)</p> <p>Aumento de alanina transaminasa 2 veces por encima del valor normal para la edad</p>

En relación a la mortalidad por choque séptico, existen estudios que mencionan la oscilación entre 20 y 80% ⁽⁵⁴⁾, otros plantean más de 40% ⁽⁵⁵⁾.

DIAGNÓSTICO

Identificar pacientes con sepsis o criterio clínico

El grupo de trabajo reconoció que ninguna medida clínica actual refleja el concepto de una respuesta del huésped desregulada. Sin embargo, como lo señaló el Consenso del 2001, muchos hallazgos en el examen físico y los resultados de las pruebas de laboratorio de rutina son indicativos de inflamación o disfunción de órganos ⁽²⁸⁾. Por lo tanto, los criterios clínicos que identificaban mejor a los pacientes infectados con mayor probabilidad de

tener sepsis, abarcaban la evaluación del sistema respiratorio, sistema cardiovascular y el estado mental del paciente ⁽⁵⁶⁾.

Tamizaje para pacientes con PELOD-2

Un modelo clínico-laboratorial desarrollado con regresión logística multivariable identificó 10 variables que valoran la disfunción de 5 órganos (tabla 4). Los investigadores en el 2003 habían desarrollado un puntaje de predicción de mortalidad con evaluación de disfunción de órganos ^(57,58) y en el 2010 ya habían demostrado que no era necesario obtener los datos de todos los días para el puntaje de disfunción de órganos (PELOD) ⁽⁵⁹⁾. Se recolectaron datos sobre las variables consideradas para la puntuación de la PELOD-2 durante la estancia de la UCIP hasta ocho puntos de tiempo: días 1, 2, 5, 8, 12, 16, 18 y el alta del servicio. Para cada variable considerada para la pun-

tuación PELOD-2, se recogió el valor más anormal observado durante los puntos de tiempo. La discriminación (áreas bajo la curva característica de funcionamiento del receptor = 0,934) y la calibración (prueba de chi-cuadrado para el ajuste = 9,31, p = 0,317) de la puntuación del PELOD-2 fueron buenas ^(56,60). La puntuación ahora incluye la presión arterial media y la lactacidemia en la disfunción cardiovascular y no incluye disfunción hepática ⁽⁵⁶⁾. Este puntaje es libre y se sugiere el uso en hospitalización pediátrica y UCIP, así mismo la aplicación en estudios de investigación y poder tener en cuenta los valores de mayor importancia y tal vez llegar a demostrar como en adultos que la elevación de puntos en el puntaje SOFA tiene asociación alta con la mortalidad ^(61,62), y construir un puntaje simplificado de impacto como el qSOFA.

Tabla 4. Puntaje de disfunción orgánica logística pediátrica-2.

Disfunción de órganos y variables ^a	Puntos y niveles de severidad						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurológico ^b							
-Puntaje coma Glasgow	≥ 11	5 a 10			3 a 4		
-Reacción pupilar	Ambos reactivos					Ambos fijos	
Cardiovascular ^c							
-Lactato (mmol/L)	< 5	5-10.9			≥ 11,0		
-Presión arterial media (mmHg)							
0 a < 1 mes	≥ 46		31-45	17-30			≤ 16
1 a 11 meses	≥ 55		39-54	25-38			≤ 24
12 a 23 meses	≥ 60		44-59	31-43			≤ 30
24 a 59 meses	≥ 62		46-61	32-44			≤ 31
60 a 143 meses	≥ 65		49-64	36-48			≤ 35
≥ 144 meses	≥ 67		52-66	38-51			≤ 37
Renal							
-Creatinina (umol/L)							
0 - < 1 mes	≤ 69		≥ 70				
1 a 11 meses	≤ 22		≥ 23				
12 a 23 meses	≤ 34		≥ 35				
24 a 59 meses	≤ 50		≥ 51				
60 a 143 meses	≤ 58		≥ 59				
≥ 144 meses	≤ 92		≥ 93				
Respiratorio ^d							
-PaO ₂ /FiO ₂	≥ 61		≤ 60				
-PaCO ₂	≤ 58	59-94		≥ 95			
-Ventilación invasiva	No			Yes			
Hematología							
-Leucocitos (10 ⁹ /L)	> 2		≤ 2				
-Plaquetas (10 ⁹ /L)	≥ 142	77-141	≤ 76				

- a. Todas las variables deben ser recogidas, pero las mediciones pueden hacerse solo si se justifica por el estado clínico del paciente. Si una variable no se mide, debe considerarse normal. Si se mide una variable más de una vez en 24 horas, el peor valor se utiliza para calcular el puntaje. FiO2: fracción inspirada de oxígeno.
- b. Disfunción neurológica. Escala Coma Glasgow: utilice el valor más bajo. Si el paciente está sedado, registre el puntaje de coma de Glasgow estimado antes de la sedación. Evalúe solo pacientes con enfermedad aguda conocida o sospechada del sistema nervioso central. Reacciones pupilares: las pupilas no reactivas deben ser > 3 mm. No evaluar después de dilatación pupilar inducida.
- c. Disfunción cardiovascular. Frecuencia cardíaca y presión arterial media: no se evalúan durante una agitación.
- d. Disfunción respiratoria. PaO2: solamente medición arterial. La relación PaO2/FiO2 se considera normal en niños con cardiopatía cianótica. PaCO2 puede medir a partir de muestras arteriales, capilares o venosas. Ventilación invasiva: el uso de ventilación con máscara no se considera ventilación invasiva.

$$\text{Logit (mortalidad)} = -6,61 + 0,47 \times \text{puntaje PELOD-2}$$

$$\text{Probabilidad de fallecimiento} = 1 / (1 + \exp [- \text{logit (mortalidad)}])$$

Criterios clínicos para identificar choque séptico

La mayoría (n = 14/17; 82,4%) de los miembros del grupo de trabajo que votaron al respecto acordaron que la hipotensión en adultos debería ser denotada como una presión arterial media menor de 65 mmHg de acuerdo con la decisión pragmática de que esto fue registrado con mayor frecuencia en conjuntos de datos derivados de pacientes con sepsis⁽³¹⁾. Por el momento, sería razonable que en edad pediátrica se siga utilizando los valores establecidos para la presión arterial en el consenso del 2005⁽⁵²⁾ (tabla 2). Incluso conociendo que la hipotensión

es un signo tardío en niños, podría valorarse el llenado capilar, que es un signo temprano de alteración cardiovascular. Una mayoría (11/17; 64,7%) del grupo de trabajo estuvo de acuerdo, mientras que 2 (11,8%) no estuvieron de acuerdo con que un nivel elevado de lactato refleja la disfunción celular en la sepsis, aunque reconoce que múltiples factores, como entrega deficiente de oxígeno, alteración de respiración aeróbica, glicólisis aeróbica acelerada y reducción del funcionamiento hepático, también contribuyen⁽³¹⁾. La hiperlactatemia es, sin embargo, un marcador razonable de la gravedad de la enfermedad, con niveles más altos predictivos de una mayor mortalidad⁽⁶³⁻⁶⁷⁾. Los criterios para la 'reanimación con líquidos adecuados o necesidad de terapia vasopresora' no pueden especificarse explícitamente porque son muy dependientes del paciente; así mismo, de modalidades del monitoreo de variables y de objetivos hemodinámicos para el tratamiento⁽⁶⁸⁾.

El grupo de trabajo reconoce que la medición de lactato es común pero no universal, en especial en países en vías de desarrollo. No obstante, los criterios clínicos para el choque séptico se desarrollaron con hipotensión e hiperlactacidemia en lugar de uno solo, porque la combinación tanto de disfunción celular como compromiso cardiovascular está asociada con una mortalidad significativamente mayor ajustada por riesgo⁽⁶⁹⁾. Esta propuesta fue aprobada por mayoría (13/18, 72,2%) de los miembros con derecho a voto⁽⁷⁰⁾, y es aplicable para adultos y niños.

IMPLICANCIAS

En febrero del 2016 se publicó la tan esperada y controvertida tercera definición de consenso internacional para la sepsis y el choque séptico (Sepsis-3), que sustituye a las definiciones de 2001. El comité guía de alto nivel nos recuerda la carga de la sepsis es continua e inaceptable para la salud pública. Como tal, las definiciones de consenso deben ser vistas como una oportunidad para que todos adopten y apliquen las recomendaciones que contienen.

A lo largo de los últimos 30 años, los avances en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que conducen a la sepsis y el creciente entendimiento clínico de que no todos los pacientes sépticos demuestran SIRS, han llevado a una necesidad urgente de una nueva definición de sepsis que refleja estos y promueve el desarrollo de terapias dirigidas específicamente a los mecanismos subyacentes. Entendiéndose que la sepsis de por sí ya es un concepto que implica gravedad y no es necesario tener un subgrupo denominado anteriormente como sepsis grave; por ello es necesario eliminar dicho subgrupo de las guías nacionales.

La definición resultante enfatiza que la sepsis es una disfunción orgánica secundaria a una respuesta desregulada del huésped a la infección. La inclusión de la palabra 'desregulado' es parte integral de la conceptualización de la patobiología del síndrome. La pérdida de SIRS de la nueva definición de sepsis es quizás el salto conceptual más importante para la mayoría de los clínicos implicados en el cuidado de pacientes gravemente enfermos. Un gran análisis de bases de datos y experiencia clínica nos dice que no todos los pacientes sépticos montan una respuesta inflamatoria sistémica agresiva a la infección; sin embargo, las manifestaciones clínicas de un resfriado común, es decir, SIRS más infección, tendrían, bajo definiciones previas, los criterios para el diagnóstico de sepsis. El punto de inflexión aquí es que con un resfriado común, la disfunción orgánica está ausente y por lo tanto el riesgo de mortalidad es baja.

El diagnóstico sigue dependiendo de la sospecha clínica y las observaciones. Se construyó un puntaje para adultos, el *SOFA*, para evaluar la validez predictiva de la mortalidad intrahospitalaria y mejor que SIRS, hallándose que un cambio agudo en la puntuación *SOFA* de 2 puntos o más se tomó como la representación clínica de la disfunción orgánica potencialmente mortal; en el grupo pediátrico debería utilizarse el *PELOD-2* y comenzar a realizar estudios de predicción en los hospitales del país. Para la posible sepsis fuera de la unidad de cuidados intensivos, los autores desarrollaron una nueva

puntuación clínica para los adultos con sospecha de infección que tienen más probabilidades de tener los malos resultados típicos de la sepsis (*SOFA* rápido o *qSOFA*), derivada de las observaciones clínicas fácilmente disponibles que de nuevo se comportaron mejor que SIRS en la predicción de la mortalidad, donde se medía la presión arterial, frecuencia respiratoria y estado mental. En base a estos tres parámetros se recomienda, fuera del ámbito de hospitalización, evaluar en la población pediátrica el llenado capilar, la frecuencia respiratoria y el estado mental; valorando la parte clínica, más aun teniendo en cuenta que en nuestro país solo los hospitales de nivel II y III cuentan con exámenes laboratoriales que podrían permitir a utilizar el puntaje *PELOD-2*, y aun así existe dificultad en realizarlos, por escasez de reactivos e insumos laboratoriales. Esta evaluación permitirá una detección clínica precoz de la sepsis y con alto riesgo de mortalidad, permitiendo iniciar un tratamiento temprano y oportuno.

LIMITACIONES Y CONTROVERSIAS

Hay cambios inherentes en la definición de sepsis y choque séptico. Estos han ido aplicándose y optimizando a medida que se entendía la patobiología de la enfermedad. En primer lugar, la sepsis es un término amplio aplicado a un proceso incomprendido. Todavía existen criterios clínicos poco sencillos y ambiguos; así mismo no existen características biológicas, de imágenes o laboratoriales que identifiquen de forma única a un paciente séptico. Se requiere compromisos, haciendo hincapié en la generalización y el uso de identificadores fácilmente medibles que pudieran captar la actual conceptualización de los mecanismos subyacentes. La nueva definición de sepsis refleja una visión actualizada de la patobiología, particularmente en lo que se refiere a lo que distingue la sepsis de la infección no complicada.

Así como en adultos, un puntaje abreviado donde se evalúa 3 aspectos-respiración, estado mental y el aspecto cardiovascular-, también en niños se suele aplicar esta triada evaluativa. Esta simple

evaluación de cabecera puede ser particularmente relevante en entornos de escasos recursos en los que los datos de laboratorio no están fácilmente disponibles y cuando la literatura sobre la epidemiología de la sepsis es escasa o nula. Los criterios del SIRS pueden seguir siendo útiles para la identificación de la infección. Algunos han argumentado que la medición del lactato debe ser manejada como un identificador bioquímico positivo de la sepsis en un paciente infectado, pero no se podría justificar la complejidad y el costo añadidos de la medición del lactato junto con estos sencillos criterios de triada evaluativa⁽³¹⁾. Sin embargo, las recomendaciones no deben limitar la vigilancia del lactato como respuesta aguda y terapéutica a un indicador de la severidad.

CONCLUSIÓN

Estas definiciones actualizadas y los criterios clínicos deben aclarar dudas presentes y facilitar el reconocimiento precoz y la gestión más oportuna de los pacientes con riesgo de disfunción de órganos. Eliminar el concepto de sepsis grave e introducir la valoración fuera del ámbito hospitalario del llenado capilar, frecuencia respiratoria y estado mental; así mismo, dentro del ámbito hospitalario implementar el puntaje *PELOD-2* para la población pediátrica en las guías nacionales. Sin embargo, este proceso sigue siendo un trabajo en progreso.

RECOMENDACIONES

- Incluir las nuevas definiciones de sepsis y *shock* séptico en las Guías Nacionales.
- Identificar y evaluar a los niños con sospecha de sepsis, la fuente de infección, así mismo los factores de riesgo.
- Implementar la valoración clínica como detección de sepsis en niños y utilizar el puntaje *PELOD-2* para predecir mortalidad.
- Iniciar el tratamiento temprano y oportuno de sepsis en niños.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Homero. Canto XXIV. En: La Iliada.
2. Carissimo F, Thompson DW. The First Observations on Little Animals. En: Dobell C (Ed). Being some account of the father of Protozoology and Bacteriology and his multifarious discoveries in these disciplines. Antony van Leeuwenhoek and his little animals. New York: Harcourt, Brace and Company. 1932:109-66.
3. Semmelweis I. The Etiology, the Concept and the Prophylaxis of Childbed Fever. En: Sherwin B, Ferenc A (Eds). The Classics of Medicine Library. Michigan: Universidad de Michigan. 1981:1-191.
4. Lister J. On a new method of treating compound fractures. *Lancet*. 1867 Mar 16;89:326-9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)51192-2.
5. Langmuir D, Worthen TD, Salomon J, Ray G, Petersen. The Thucydides syndrome — a new hypothesis for the cause of the plague of Athens. *New Engl J Med*. 1985 Oct 17;313:1027-30. doi: 10.1056/NEJM198510173131618.
6. Schottmueller H. Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin*. 1914;31:257-80.
7. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Critical Care Medicine*. 1989 May;17:389-93.
8. Farrell D, Simon N. What's new in paediatric sepsis. *Curr Pediatr Resp*. 2016;4:1-5. doi: 10.1007/s40124-016-0093-4.
9. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Sep;14(7):686-93.
10. The World Health Report 2004. En: Changing History. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
11. The World Health Report. En: Health Systems: Improving Performance. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
12. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in The United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar 01;167:695-701. doi: 10.1164/rccm.200207-682OC.
13. López-Herce J, Calvo C, Lorente M, Baltodano A. Sepsis. En: Bueno Campaña M, Echavarrri Olavarria F (Eds). Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos 2da Edición. Madrid: Publimed. 2004:273-9.
14. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pon S, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2003 Jul;4(3):333-7. doi: 10.1097/01.PCC.0000074266.10576.9B.
15. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest*. 1996 Apr;109(4):1033-7.
16. Carcillo JA. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin*. 2003;19(3): 413-40.
17. Ribeiro AM, Moreira JL. Sepsis in childhood: epidemiological profile and microbiologic diagnosis. *J Pediatr (Rio J)*. 1999 Jan-Feb;75(1):39-44.
18. Montalván G. Shock séptico en pediatría. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva*. 2007 Marzo;7(3):A68.
19. Kissoon N, Orr R, Carcillo J. Updated American College of Critical Care Medicine-Pediatric Advanced Life Support Guidelines for Management of Pediatric and Neonatal Septic Shock: relevance to

- the emergency care clinician. *Pediatr Emerg Care*. 2010 Nov; 26(11):867-9.
20. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, Graf JM, Wuestner ER, Patel B. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):758-66. doi: 10.1542/peds.2010-2895.
 21. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010 Oct 27;304(16):1787-94. doi: 10.1001/jama.2010.1553.
 22. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 1987 Sep 10;317(11):653-8. doi: 10.1056/NEJM198709103171101.
 23. Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med*. 1987 Sep 10;317(11):659-65. doi: 10.1056/NEJM198709103171102.
 24. Ziegler EJ, Fisher JC, Sprung CL, Straube RC, Sadoff JC, Foulke GE, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *N Engl J Med*. 1991 Feb 14;324(7):429-36. doi: 10.1056/NEJM199102143240701.
 25. Greenman RL, Schein M, Martin A, Wenzel P, MacIntyre NR, Emmanuel, et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. *JAMA*. 1991 Aug 28;266(8):1097-102.
 26. 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 Jun;20(6):864-74.
 27. Riaza M, Perez-Lescure J. Guía ABE. [Online].; 2009. Disponible en: <http://www.guia-abe.es/temas-clinicos-sepsis-grave-en-urgencias>.
 28. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATLS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003 Apr;29(4):530-8. doi: 10.1007/s00134-003-1662-x.
 29. Montalvan G. Septic shock in pediatrics: an approach to its management. *Rev Cubana de Pediatr*. 2008;80(1):1-12.
 30. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):774-5. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61815-7.
 31. Singer M, Deutschman C, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2016 Feb 23; 315(8):801-10.
 32. Thomas NJ, Robert FT, Hall MW, Rajasekaran S, Venglaric JS. Sepsis bacteriana: y mecanismos de patogénesis microbiana. En: Helfaer MA, Nichols DG (Eds) *Roger's Handbook of Pediatric Intensive Care*. 4th Edition. United States of American: Lippincott Williams Wilkins/Wolters Kluwer Health. 2012:849-67.
 33. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):840-51. doi: 10.1056/NEJMra1208623.
 34. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):36-44. doi: 10.4161/viru.25436.
 35. Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*. 2002 Jun;30(6):1365-78.
 36. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2009 Feb;37(2):666-88. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819323c6.
 37. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
 38. Rubulotta FM, Ramsay G, Parker MM, Dellinger RP, Levy MM, Poeze M. An international survey: Public awareness and perception of sepsis. *Critical Care Medicine*. 2009 Jan;37(1):167-70.
 39. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014 Apr 17;40(4):463-75. doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.001.
 40. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multi-organ failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*. 2004 Aug 7;364(9433):545-8. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16815-3.
 41. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbbar KB. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems data-base. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 Nov;15(9):828-38. doi: 10.1097/PCC.0000000000000254.
 42. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Sep;14(7):686-93. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182917fad.
 43. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, Kane JM, Rodríguez Nuñez 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 Sep 16;19:325. doi: 10.1186/s13054-015-1055-x.
 44. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, Scott H, Brady PW, Paul R, et al. Pediatric Severe Sepsis in US Children's Hospitals. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15:798-805. doi: 10.1097/PCC.0000000000000225.
 45. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes and Therapies Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 May 15;191(10):1147-57. doi: 10.1164/rccm.201412-2323OC.
 46. Torio CM, Andrews RM. National Inpatient Hospitals Cost: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011. *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. 2013 Aug.
 47. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014 May;2(5):380-6. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70061-X.
 48. World Health Organization: The Millennium Development Goals Report 2005. [Online].; 2005. Disponible en: <https://unstats.un.org/unsd/mi/pdf/MDG%20Book.pdf>.
 49. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE, WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet*. 2005 Mar 26;365(9465):1147-52. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71877-8.
 50. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 2010 Jun 5;375(9730):1969-87. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60549-1.
 51. Watson R, Carcillo J. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3):S3-5. doi: 10.1097/01.PCC.0000161289.22464.C3.
 52. Golstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):2-8. doi: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
 53. Weiss S, Fitzgerald J, Balamuth , Alpern ER, Lavelle J, Chilutti M, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med*. 2014 Nov;42(11):2409-17. doi: 10.1097/CCM.0000000000000509.
 54. Molina GD, Fuentes MD, Gonzales SD. Sepsis y disfunción cardiovascular en niños. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias*. 2008;7.
 55. Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B. Current Epidemiology of Septic Shock. *American J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 15;168(2):165-72.
 56. Leteurtre S, Duhamel , Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: An update of the pediatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med*. 2013 Jul;41(7):1761-73. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a2bbd.
 57. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet*. 2003 Jul 19;362(9379):192-7. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13908-6.
 58. Graciano AL, Balco JA, Rahn DS, Ahmad N, Giroir BP. The Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS): development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children. *Crit Care Med*. 2005 Jul;33(7):1484-91.
 59. Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Proulx F, Cotting J, Gottesman R, et al. Daily estimation of the severity of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children. *CMAJ*. 2010 Aug 10;182(11):1181-7. doi: 10.1503/cmaj.081715.
 60. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29-36. doi: 10.1148/radiology.143.1.7063747.
 61. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707-10.
 62. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter,

- prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998 Nov; 26(11):1793-800.
63. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med.* 2015 Mar;43(3):567-73. doi: 10.1097/CCM.0000000000000742.
 64. Jasso Contreras G, Bello Aguilar L, García Carrillo A, Muñoz Rodríguez MR, Pereda Torales L, González Velasquez F. Lactate levels as a predictor of mortality in patients with septic shock. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015 May;53(3):316-21.
 65. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2016 Feb;42(2):202-10. doi: 10.1007/s00134-015-4127-0.
 66. Rishu AH, Khan R, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Al-Qahtani S, Al-Ghamdi G, et al. Even mild hyperlactatemia is associated with increased mortality in critically ill patients. *Crit Care.* 2013 Sep 11;17(5):R197. doi: 10.1186/cc12891.
 67. Scott HF, Brou L, Deakyne SJ, Kempe A, Fairclough DL, Bajaj L. Association Between Early Lactate Levels and 30-Day Mortality in Clinically Suspected Sepsis in Children. *JAMA Pediatr.* 2017 Mar 01; 171 "3": 249-55. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.3681.
 68. Cecconi, de Backer, Antonelli, Beale, Bakker, Hofer, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014 Dec;40(12):1795-815. doi: 10.1007/s00134-014-3525-z.
 69. Schlapbach LJ, MacLaren G, Festa M, Alexander J, Erickson S, Beca J, et al. Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. *Intensive Care Med.* 2017 Feb 20. doi: 10.1007/s00134-017-4701-8.
 70. Shankar-Hari , Phillips S, Levy L. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock. *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):775-87. doi: 10.1001/jama.2016.0289.