

## LA SEPSIS, UNA ENTIDAD MÉDICA DONDE EL TIEMPO ES ORO. UNA REVISIÓN NECESARIA

### SPESIS, A MEDICAL CONDITION WHERE TIME IS ESSENCE. A NECESSARY REVIEW

Lic. Noralis García Navarro<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2506-7247>

Lic. Daily Méndez Abrante <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6426-0184>

Dra. Anetti Perdomo León <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3311-2650>

Dr. Ramón Aquino Lorenzo <sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0000-7645-2861>

<sup>1</sup>Hospital Pediátrico Provincial “José Martí Pérez” Sancti Spíritus, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [amanoralicia@gmail.com](mailto:amanoralicia@gmail.com)

#### Resumen

**Introducción:** la sepsis en el paciente pediátrico constituye de las principales causas a nivel mundial, su gran incidencia, así como su gran repercusión sanitaria, económica y en salud de los pacientes hace que sea considerada como una de las prioridades sanitarias

**Objetivo:** analizar la evidencia científica disponible sobre la sepsis en la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

**Métodos:** se realizó una revisión de la literatura científica disponible sobre la sepsis en edad pediátrica. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo mediante la plataforma en bases de datos científicas de acceso internacional, entre ellas PubMed, Scielo, Scopus y SemanticScholar.

**Resultados:** definición clásica de sepsis fue propuesta en 2020 por un comité de expertos en la International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. Se evidencio por Anuario Estadístico de Salud se mantuvo con la cuarta causa de muerte en menores de un año con una tasa de 0.3 por 1000 nacidos vivos.

**Conclusiones:** se debe tener en cuenta que el shock séptico es un proceso dinámico y que, en función de la evolución clínica, en las horas siguientes se puede tener que modificar dicho tratamiento.

**Palabras clave:** sepsis, shock séptico, paciente pediátrico.

#### Introducción

La sepsis en el paciente pediátrico constituye de las principales causas a nivel mundial, su gran incidencia así como su gran repercusión sanitaria, económica y en salud de los pacientes hace que sea considerada como una de las prioridades sanitarias <sup>(1)</sup> se estima que 3 millones de recién nacidos y 1.2 menores de un año sufren sepsis en todo el mundo cada año, casi una tercera parte de los niños en las unidades de terapias intensivas son admitidos con el diagnóstico de sepsis y de 20 -40% de estos presentan shock séptico.

En Estados Unidos se reportan 72000 niños hospitalizados por sepsis con una tasa de 25 % y un costo económico estimado en 4,8 billones de dólares <sup>(2)</sup> llegando más de 20 billones de dólares con una representación de 52 % del total de costos hospitalarios en estados unidos 2011 siendo la principal causa de mortalidad en el mundo. 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 de adultos. <sup>(1)</sup>

En Cuba desde hace varios años la sepsis ha causado numerosas muertes, especialmente de niños menores de un año, los cuales suceden en un cuadro de shock séptico que lo coloca como la cuarta causa de muerte y que excluye a los menores de 28 días. En 1980 murieron 91 lactantes por sepsis para una tasa de 0,7 por 1000 nacidos vivos menores de un año, así como 15 en el bienio 2006-2007 para una tasa nacional de 0.1 que compartió la tercera causa de muerte respectivamente en los que no habían cumplido el primer año de vida. Así mismo constituyó en el 2008 la principal causa de muerte en menores de un año con una tasa de 1, 2 por 1000 nacidos vivos, sin embargo, en 2012 la tasa fue de 0,4 por cada mil nacidos vivos. <sup>(1)</sup>

El objetivo del artículo es analizar la evidencia científica disponible sobre la sepsis en la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

## **Métodos**

Se realizó una revisión de la literatura científica disponible sobre la sepsis en edad pediátrica. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo mediante la plataforma en bases de datos científicas de acceso internacional, entre ellas PubMed, Scielo, Scopus y SemanticScholar. La estrategia de búsqueda se aplicó a publicaciones indexadas sin restricción inicial por año, publicados en los últimos cinco años, y se limitó a artículos en idioma inglés y español. Se utilizaron combinaciones de términos de búsqueda independientes, que incluyeron: sepsis, complicaciones, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento.

## **Desarrollo**

### **Conceptualizaciones**

La sepsis es un síndrome clínico caracterizado por alteraciones fisiológicas y bioquímicas desencadenadas por una infección y que generan una respuesta inmune inadecuada que acaba provocando alteraciones en la microcirculación y disfunción de órganos diana. Es habitualmente esta respuesta inmune desregulada, más que el propio microorganismo causante de la infección, la responsable de la mayoría de los efectos que desencadenan el fallo multiorgánico. <sup>(2)</sup>

La definición clásica de sepsis fue propuesta en 2002 por un comité de expertos en la International Consensus Conference on Pediatric Sepsis.

Se definió como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en presencia de una infección sospechada o demostrada. Dicho SRIS, por su parte, se define como una respuesta inflamatoria generalizada, que puede estar o no asociada a una infección, y que se caracteriza por la presencia de dos o más de los siguientes criterios:

- 1) temperatura central  $>38,5^{\circ}\text{C}$  o 10% de neutrófilos inmaduros, debiendo ser uno de los criterios a cumplir obligatoriamente la alteración de la temperatura o del recuento leucocitario. Sin embargo, un nuevo comité de expertos publicó en 2016 el Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock, en el que indicaban que la definición previa era poco útil en la práctica y recomendaban su no utilización en el paciente adulto.
- 2) Los motivos que justifican este cambio son, entre otros:
  - La presencia de un SRIS en un paciente con una infección puede representar simplemente la respuesta del huésped frente a la infección y no necesariamente la presencia de una respuesta inmunológica desregulada.
  - Diferentes estudios han mostrado tanto una baja sensibilidad como especificidad de estos criterios para predecir morbilidad y mortalidad.
  - Cada guía de actuación propone diferentes valores de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y recuento leucocitario por edad, lo que implica que un paciente pueda ser clasificado o no como SRIS dependiendo de la guía utilizada.

Por todo esto, desde el consenso de 2016, se aconseja definir la sepsis en adultos como una disfunción orgánica grave causada por una respuesta mal regulada a una infección, recomendando valorar la disfunción orgánica mediante scores al efecto. Uno de los más utilizados, y recomendado en este consenso, es el score Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) según sus siglas en inglés, identificándose la disfunción orgánica como un incremento agudo en dicho Score de  $\geq 2$  puntos respecto a la situación basal. <sup>(3)</sup>

Dado que el score SOFA en un paciente previamente sano y sin patología aguda se asume que es 0, se puede definir la presencia de una disfunción orgánica como un score SOFA  $\geq 2$  puntos.

Aunque este cambio de criterios de definición, solo se propuso en aquel consenso para el paciente adulto, existen ya estudios que han validado la utilidad de la escala SOFA adaptada a Pediatría para predecir la morbimortalidad en pacientes con procesos infecciosos, previéndose en un futuro cercano un cambio similar en la terminología utilizada en el paciente pediátrico. <sup>(4)</sup>

Se define como shock séptico a la sepsis con disfunción cardiovascular que persiste a pesar de la administración >40 ml/kg de fluidos isotónicos en una hora.

Se definen dos tipos de shock séptico refractario:

- Refractario a fluidos: si persiste a pesar de la administración de fluidos (>60 ml/kg) en la primera hora.
- Resistente a catecolaminas: si persiste a pesar de tratamiento con dopamina  $\geq 10 \mu\text{g/kg/min}$  o con catecolaminas de acción directa (adrenalina, noradrenalina).

### Epidemiología

La sepsis en el paciente pediátrico constituye de las principales causas a nivel mundial, su gran incidencia así como su gran repercusión sanitaria, económica y en salud de los pacientes hace que sea considerada como una de las prioridades sanitarias <sup>(1)</sup> se estima que 3 millones de recién nacidos y 1.2 menores de un año sufren sepsis en todo el mundo cada año, casi una tercera parte de los niños en las unidades de terapias intensivas son admitidos con el diagnóstico de sepsis y de 20 -40 % de estos presentan shock séptico.

En Estados Unidos se reportan 72000 niños hospitalizados por sepsis con una tasa de 25 % y un costo económico estimado en 4,8 billones de dólares. <sup>(2)</sup> Llegando más de 20 billones de dólares con una representación de 52 % del total de costos hospitalarios en Estados Unidos 2011 siendo la principal causa de mortalidad en el mundo. 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 de adultos. <sup>(1)</sup>

En Cuba desde hace varios años la sepsis ha causado numerosas muertes, especialmente de niños menores de un año, los cuales suceden en un cuadro de shock séptico que lo coloca como la cuarta causa de muerte y que excluye a los menores de 28 días. En 1980 murieron 91 lactantes por sepsis para una tasa de 0,7 por 1000 nacidos vivos menores de un año, así como 15 en el bienio 2006-2007 para una tasa nacional de 0.1 que compartió la tercera causa de muerte respectivamente en los que no habían cumplido el primer año de vida. Así mismo constituyó en el 2008 la principal causa de muerte en menores de un año con una tasa de 1, 2 por 1000 nacidos vivos, sin embargo, en 2012 la tasa fue de 0,4 por cada mil nacidos vivos. <sup>(1)</sup>

En 2016 según el Anuario Estadístico de Salud se mantuvo con la cuarta causa de muerte en menores de un año con una tasa de 0.3 por 1000 nacidos vivos. <sup>(5)</sup> En estudios del hospital pediátrico provincial de Sancti Spiritus el año 2016 se encontró con más del 50 % de pacientes fallecidos por sepsis. Hace más de 20 años la sepsis ha estado presente ya sea por causa de muerte o concomitante a ella en los

pacientes que fallecen, con eso sin contar que representa una causa importante de morbilidad en UCI, de costos elevados, estadías prolongadas y secuelas a largo plazo. <sup>(6)</sup>

### Etiología

Bacterias: la mayoría de los cuadros sépticos en Pediatría son causados por bacterias. La frecuencia relativa de cada microorganismo varía entre las distintas series publicadas dependiendo del medio en que se ha estudiado (países desarrollados o en vías de desarrollo; sepsis adquiridas en la comunidad únicamente o incluyendo nosocomiales). <sup>(7)</sup>

- N. meningitidis.
- S. pneumoniae S. pyogenes, cuya frecuencia relativa aumenta con la edad.
- E. coli, cuya frecuencia relativa disminuye con la edad.
- S. aureus.

Ciertos factores clínicos pueden determinar una epidemiología diferente:

- En los lactantes menores de 3 meses de edad, los dos principales agentes productores de sepsis son:
  - S. agalactiae
  - E. coli.

Virus: causa menos frecuente de sepsis, destacando:

- Virus influenza, parainfluenza y virus dengue.

Aunque en pacientes inmunocompetentes pueden ser causa única de sepsis, sobre todo el virus influenza H1N1, debe sospecharse la presencia de una coinfección bacteriana.

- En neonatos y lactantes pequeños, el virus herpes simple y los enterovirus.
- En pacientes inmunodeprimidos, también pueden causar cuadros sépticos el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr.

Hongos: las infecciones fúngicas, especialmente por Candida pueden desarrollar también una sepsis en pacientes inmunocomprometidos o con dispositivos intravasculares.

Otros microorganismos: en función de la epidemiología de cada área y la sintomatología infecciosa asociada, deberá incluirse en el diagnóstico diferencial a bacterias menos habituales como las rickettsias o a parásitos como Plasmodium.

### Fisiopatología

La sepsis se produce cuando la respuesta inmune del paciente frente a la infección se lleva a cabo de una manera mal regulada y generalizada. Dicha respuesta está regulada por una mezcla de mediadores proinflamatorios (destacando el TNFa y la IL-1) y antiinflamatorios (citoquinas que inhiben la producción del TNFa y la IL-1, tales como la IL-10 y la IL-6). <sup>(8)</sup>

Un adecuado equilibrio entre ambos tipos de mediadores regula las distintas etapas del proceso inflamatorio, superando el proceso infeccioso y restaurando la homeostasis. Se desconoce la causa de por qué en determinados casos, dicha respuesta inmune se descontrola, llevando a una situación de exceso de mediadores proinflamatorios que originan lesiones celulares y subsecuentemente un fallo multiorgánico, aunque se supone que influyen diferentes factores:

- Efectos directos del microorganismo, a través de componentes de la pared bacteriana y/o de toxinas.
- Exceso de liberación de mediadores proinflamatorios.
- Activación del sistema del complemento (la inhibición de la cascada del complemento disminuye la inflamación y reduce la mortalidad en modelos animales).
- Susceptibilidad genética del paciente: polimorfismos en varios genes que codifican proteínas implicadas en la inmunidad (citoquinas, receptores de superficie, ligandos de lipopolisacáridos.) se relacionan con un aumento en la susceptibilidad a infecciones y un peor pronóstico.

Todos estos factores acaban provocando tanto alteraciones de la microcirculación y lesiones endoteliales como efectos citopáticos que acaban desencadenando fenómenos apoptóticos y disfunción a nivel mitocondrial. Como consecuencias últimas, se producen lesiones en los diferentes órganos diana y alteraciones en la circulación secundarias a la vasodilatación, la redistribución del volumen intravascular y el aumento de la permeabilidad capilar.

Evaluación inicial del paciente con sospecha clínica de sepsis

Es esencial la identificación precoz de una situación de sepsis para establecer lo más rápidamente posible las maniobras terapéuticas necesarias para revertirla. El shock séptico presenta una elevada morbilidad y mortalidad, y se ha demostrado que un retraso en el diagnóstico se relaciona con un peor pronóstico. En todo paciente con fiebre y alteración del triángulo de evaluación pediátrica (TEP), especialmente si está alterado el lado circulatorio o el de la apariencia, debe realizarse una aproximación inicial que incluya la sistemática de valoración ABCDE, común a todo paciente crítico. <sup>(9)</sup> El lado del TEP que más frecuentemente se encuentra alterado en una sepsis es el que evalúa el aspecto circulatorio, seguido del lado que evalúa la apariencia. Sin embargo, el paciente puede presentar cualquiera de las situaciones fisiopatológicas posibles, e incluso presentar un TEP normal inicialmente si consulta por un proceso de corta evolución. Secuencia ABCDE: se realizarán las maniobras de estabilización necesarias de acuerdo con los hallazgos que se identifiquen. <sup>(10)</sup>

Las manifestaciones clínicas iniciales de la sepsis son más sutiles y menos específicas cuanto menor sea el paciente, por lo que ante todo paciente con fiebre, se debe valorar la presencia de signos que orienten a inestabilidad hemodinámica o perfusión disminuida (taquicardia o bradicardia, disminución

de los pulsos periféricos, extremidades frías o moteadas, relleno capilar enlentecido, coloración pálida-sucia de la piel, taquipnea, bradipnea o apnea, estado mental alterado).

Se debe tener en cuenta que, en el paciente pediátrico, la taquicardia es un signo muy sensible, aunque poco específico para identificar una sepsis en una fase precoz, ya que tanto la fiebre como distintos estímulos externos (dolor, ansiedad, etc.) pueden ser causa de taquicardia.

Siendo la hipotensión es un signo tardío, debido a que los niños son capaces de mantener una presión arterial normal a expensas de un aumento de la frecuencia cardíaca y las resistencias vasculares.

De esta forma, la presencia de hipotensión indica que nos encontramos ante un cuadro evolucionado en el que las posibilidades de revertirlo son mucho menores. Exploración secundaria por aparatos: en aquellos pacientes en que la sepsis se haya desencadenado a partir de una infección focal (meningitis, neumonía, infección urinaria, infección cutánea, etc.), se observarán los signos y síntomas relacionados con esta. La exploración por aparatos permitirá además identificar hallazgos sugestivos de disfunción de órganos diana. Además, la presencia de determinadas lesiones cutáneas características puede orientar al microorganismo causal (petequias/púrpura sugestiva de *N. meningitidis*; eritrodermia sugestiva de *S. pyogenes*).

#### Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha de sepsis y shock séptico son esencialmente clínicos y la realización de ninguna prueba debe retrasar el inicio del tratamiento antibiótico empírico. Sin embargo, en un paciente con sospecha de sepsis deben realizarse diversas pruebas complementarias.

- Proteína C reactiva y procalcitonina: estos dos biomarcadores se han demostrado útiles para identificar entre los lactantes con fiebre sin foco aquellos con riesgo de presentar una infección bacteriana invasiva. La procalcitonina es el más útil de los dos, tanto por su relación con la invasividad del proceso como por su cinética más rápida, que permite detectar elevaciones en sus valores más precozmente que en el resto de los parámetros. En el caso de los pacientes con sospecha clínica de sepsis, una elevación de este parámetro apoya dicho diagnóstico. En ambos casos son útiles también para ver la respuesta al tratamiento mediante la monitorización de sus valores en los días posteriores.
- Hemograma: puede haber leucocitosis, un recuento leucocitario normal o leucopenia, relacionándose esta última con un peor pronóstico. También la trombocitopenia y la neutropenia se relacionan con peor pronóstico.
- Gasometría arterial o venosa: el hallazgo más habitual es el de una acidosis metabólica, secundaria a la hipoperfusión tisular.

- Lactato sérico: un lactato inicial  $>4$  mmol/l ( $>36$  mg/dl) está asociado con mayor riesgo de progresión a disfunción orgánica. En adultos, el descenso en el valor de este parámetro se ha relacionado con un mejor pronóstico y una mayor tasa de supervivencia.

- Glucemia: puede haber tanto hipoglucemia, por el aumento en la tasa metabólica, como hiperglucemia de estrés.

- Iones, incluido calcio. La hipocalcemia (calcio iónico sospecha un foco infeccioso específico por la historia clínica o por los hallazgos de la exploración física.

### Tratamiento

Como ya se ha comentado previamente, es prioritario iniciar lo antes posible el tratamiento de un paciente con sepsis para que las probabilidades de revertir esa situación sean máximas.

Se estima que por cada hora en que se mantiene la situación de shock, se duplica la mortalidad de estos pacientes. El objetivo de las medidas iniciales de estabilización en la sepsis son reestablecer una adecuada perfusión tisular. Debemos monitorizar una serie de criterios clínicos para observar la respuesta a las maniobras realizadas:

- Nivel de consciencia.
- Relleno capilar, características de pulsos periféricos, temperatura cutánea.
- Frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria, SatO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> espirado.

El manejo a realizar en la primera hora de atención de un paciente con sospecha clínica de sepsis. <sup>(7)</sup>

- Obtención de acceso venoso o intraóseo en los primeros 5 minutos.
- Inicio de fluidoterapia adecuada en los primeros 15 minutos.
- Inicio de antibioterapia empírica en los primeros 60 minutos.
- Obtención de hemocultivo si no retrasa el inicio de la administración de antibiótico.
- Uso de fármacos inotropos, por vía central o periférica, en aquellos casos en que esté indicado en los primeros 60 minutos. A continuación, se amplía información sobre las medidas a realizar divididas por apartados prácticos.<sup>17,18</sup>

### Vía aérea y ventilación

- Administrar oxígeno al 100 % o mediante sistema de alto flujo, con monitorización continua de la SatO<sub>2</sub>. Una vez recuperada una perfusión tisular adecuada, el oxígeno suplementario debe reducirse para evitar los efectos adversos asociados a una hiperoxia mantenida.

- Monitorización de EtCO<sub>2</sub> no invasiva.
- Valorar intubación endotraqueal en función de la situación respiratoria y hemodinámica y el nivel de consciencia. Para la secuencia rápida de intubación, se recomienda el uso de ketamina como sedante de primera elección, al mantener o incluso incrementar las resistencias vasculares sistémicas. No se

recomienda el uso de etomidato, salvo shock grave y no disponibilidad de ketamina, porque inhibe la formación de cortisol, ni de barbitúricos o propofol, por riesgo de hipotensión.

#### Fluidoterapia intravenosa

El pilar básico del tratamiento del shock de cualquier causa.

El shock que aparece en la sepsis es de origen distributivo, existiendo una hipovolemia relativa desencadenada por la redistribución del volumen intravascular y el aumento de la permeabilidad vascular.

La fluidoterapia debe ser agresiva y lo más precoz posible:

- Canalizar dos accesos vasculares, del mayor calibre posible. Si no se logra vía periférica en 90 segundos, debe considerarse el canalizar un acceso intraóseo, especialmente en pacientes hipotensos.
- Bolos de cristaloides a 20 ml/kg en 5 minutos o tan rápido como sea posible, valorando la respuesta clínica y vigilando la aparición de signos de sobrecarga hídrica (crepitantes, ritmo de galope, hepatomegalia). No existe suficiente evidencia para recomendar el uso de suero salino fisiológico o Ringer lactato como primera elección. <sup>(9,10)</sup>

Se debe continuar con bolos repetidos (hasta un total de 60 ml/ kg inicialmente) hasta que la perfusión tisular y la TA sean adecuadas. El uso de coloides (albúmina al 5 %) podría ser una opción en pacientes que no mejoran con los bolos iniciales de cristaloides y asocian hipoalbuminemia o acidosis metabólica hipoclorémica. Una vez recuperado el volumen circulatorio efectivo, la fluidoterapia de mantenimiento se basará en la monitorización de la perfusión tisular.

- La persistencia de shock tras administrar 60 ml/ kg de cristaloides definiría la situación de shock refractario a fluidos. En estos casos está indicado el inicio de tratamiento con fármacos inotropos. <sup>(2,10)</sup>

#### Antibioterapia inicial

- Debe administrarse en la primera hora de atención del paciente, siempre que sea posible tras la obtención de cultivos, pero su recogida no debe retrasar el inicio del tratamiento. Cada hora de retraso se ha asociado con un aumento del 8% en la mortalidad en adultos; estudios observacionales también han demostrado un aumento en la mortalidad en pacientes pediátricos asociado al retraso en el inicio de la antibioterapia. <sup>(11,12)</sup>
- Se utilizará inicialmente una antibioterapia empírica, teniendo en cuenta la edad, historia, comorbilidad, síndrome clínico y los patrones de resistencia locales. <sup>(11,13)</sup>

#### Fármacos vasoactivos

Indicados en el shock refractario a fluidos. Aunque es preferible su administración a través de una vía central, se admite su infusión a través de vía periférica o acceso intraóseo si no se dispone de una vía

central. Se indica a continuación el inotrope de elección para iniciar el tratamiento en función del tipo de shock que presente el paciente. <sup>(9,14)</sup>

- Shock frío: los consensos más recientes recomiendan el uso de adrenalina a bajas dosis (0,05-0,3 µg/kg/min), como fármaco inotrope de primera línea, titulando su efecto<sup>13,14</sup>. A estas dosis, la adrenalina tiene efecto β<sub>2</sub>-adrenérgico en la vasculatura periférica con escaso efecto α-adrenérgico. La perfusión de adrenalina puede incrementar los niveles de lactato a pesar de que mejore la perfusión orgánica, dificultando la interpretación de este parámetro en la evolución posterior. Como alternativa a la adrenalina, podría utilizarse dopamina a ritmo de 5-10 µg/kg/min.
- Shock caliente: se recomienda como primera elección el uso de noradrenalina, comenzando a 0,05 µg/kg/min y titulando el efecto. Si no se dispone de noradrenalina, podría utilizarse como alternativa la dopamina a 10 µg/kg/min.
- En pacientes con shock refractario a catecolaminas, se individualizará la asociación de un segundo inotrope o el uso de otros fármacos como milrinona, levosimendán o terlipresina en función de diferentes parámetros como la presión arterial, la saturación central venosa de O<sub>2</sub> o el índice cardíaco.

## Conclusiones

Se debe tener en cuenta que el shock séptico es un proceso dinámico y que, en función de la evolución clínica, en las horas siguientes se puede tener que modificar dicho tratamiento.

## Referencias bibliográficas

1. Ministerio de salud pública anuario 2008 – 2012
2. 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 Oct 2;171(10): e172352.
3. Gómez B, Hernández-Bou S, García-García JJ, Mintegi S; Bacteraemia Study Working Group from the Infectious Diseases Working Group, Spanish Society of Pediatric Emergencies (SEUP). Bacteremia in previously healthy children in emergency departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 Mar;34(3): 453-60.
4. Pomerantz WJ, Weiss SL. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in children: Definitions, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. En: UpToDate [en línea] [consultado el 26/02/2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/systemic-inflammatory-response-syndrome-sirs-and-sepsis-in-children-definitions-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
5. Ministerio de salud pública Anuario Estadísticos 2016 la Habana: Dirección nacional de estadísticas de salud; 2017.

6. Segredo Y, Bilbao K, Acevedo Y, Rovira LE, Alvarezl, Martel NL. La mortalidad hospitalaria en el hospital pediátrico José Luis Miranda. Rev. Cubana Pediatr (revista internet) 217 (cited 20 oct 2021); 89 (4) aprox. 10p)
7. Nevier R. Pathophysiology of sepsis. En: UpToDate [en línea] [consultado el 26/02/2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-sepsis>
8. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, *et al.* American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. Crit Care Med. 2017 Jun;45(6):1061-93.
9. 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. Crit Care Med. 2017 Mar;45(3):486-552.
10. Weiss SL, Keele L, Balamuth F, Vendetti N, Ross R, Fitzgerald JC, *et al.* Crystalloid Fluid Choice and Clinical Outcomes in Pediatric Sepsis: A Matched Retrospective Cohort Study. J Pediatr. 2017 Mar; 182:304-310.
11. 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(11):2409-17.
12. Weiss SL, Pomerantz WJ. Septic shock in children: Rapid recognition and initial resuscitation (first hour). En: UpToDate [en línea] [consultado el 26/02/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/septic-shock-in-children-rapid-recognition-and-initial-resuscitation-first-hour>
13. Abajo Francisco J. de. La Declaración de Helsinki VI: una revisión necesaria, pero ¿suficiente?. Rev. Esp. Salud Publica [Internet]. 2001 Oct [citado 2023 Dic 01] ; 75( 5 ): 407-420. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272001000500002&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272001000500002&lng=es)
14. rala-Acosta Guadalupe, Rodríguez-Vera Rocío, Ortega-Filartiga Edgar. Características clínicas de la sepsis en niños internados en el Departamento de Pediatría del Hospital Nacional de Itauguá en el período 2017 al 2018. Rev. cient. cienc. salud [Internet]. 2020 Dec [cited 2023 Nov 30] ; 2( 2 ): 43-50. Available from: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2664-28912020000200043&lng=en](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2664-28912020000200043&lng=en) . <https://doi.org/10.53732/rccsalud/02.02.2020.43>

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.