

Shock séptico en pediatría I. Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento

ALEJANDRO DONOSO F.^{1,2}, DANIELA ARRIAGADA S.², PABLO CRUCES R.^{1,3}, FRANCO DÍAZ R.¹

1. Área de Cuidados Críticos. Unidad de Gestión Clínica de Niño. Hospital Padre Hurtado.
2. Programa de Medicina Intensiva en Pediatría. Facultad de Medicina Clínica Alemana. Universidad del Desarrollo.
3. Centro de Investigación de Medicina Veterinaria, Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ecología y Recursos Naturales, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile.

ABSTRACT

Septic shock in pediatrics I. Current approach in diagnosis and therapeutics

Septic shock is a major cause of infant mortality worldwide and represents the progressive underlying inflammatory pathway secondary to an infectious disease, which causes acute cardiovascular dysfunction, not necessarily hypotension, tissue dysoxia and eventually cellular and organ failure. Standard resuscitative measures emphasize clinical recognition and early treatment. These interventions are based on early and aggressive resuscitation with intravenous fluids to optimize tissue perfusion, antibiotics, removal of the source of infection and the use of vasoactive drugs if necessary. Therapy should be permanently evaluated according to the standardized laboratory and clinical targets. This publication is an update on the epidemiology and pathophysiology of sepsis, operational definitions, current international campaigns and initiatives concerning proposals to decrease the morbidity and mortality of this condition. It also addresses initial therapeutic approaches in the emergency room. The aim of this study is to present the current state of knowledge in the diagnosis and treatment of patients with septic shock especially in the initial phase before admissions to intensive care units. (**Key words:** Sepsis, septic shock, bacteremia, resuscitation, pediatric emergency).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (5): 484-498

RESUMEN

El *shock* séptico es una de las principales causas de mortalidad infantil a nivel mundial y representa una compleja y progresiva vía inflamatoria secundaria a una enfermedad infecciosa, la cual origina disfunción cardiovascular aguda, no necesariamente hipotensión arterial, condicionando disoxia tisular y eventualmente falla celular y orgánica. Los paquetes de medidas de resucitación propuestos enfatizan el reconocimiento clínico y un tratamiento precoz. Estas intervenciones se basan en la pronta y agresiva resucitación con fluidos intravenosos para una adecuada perfusión tisular, administración de antibióticos, remoción del foco infeccioso

Recibido el 13 de diciembre de 2012, devuelto para corregir el 10 de mayo de 2013, segunda versión 4 de agosto de 2013, aceptado para publicación el 22 de septiembre de 2013.

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento /asentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Correspondencia a:
Dr. Alejandro Donoso F.
E-mail: adonoso@hurtadohosp.cl

y el uso de drogas vasoactivas en caso de ser necesario. La terapia debe evaluarse permanentemente según la normalización de metas clínicas y de laboratorio. En la presente publicación se actualiza el conocimiento de las características epidemiológicas y fisiopatológicas de la sepsis, una puesta al día en definiciones operacionales, campañas internacionales y referentes a las iniciativas propuestas para disminuir su morbimortalidad. Se aborda el enfoque terapéutico inicial en el servicio de urgencia. El objetivo de este artículo es dar a conocer el estado actual del conocimiento en el diagnóstico y tratamiento del paciente con *shock* séptico especialmente en su fase inicial previo al ingreso a UCI.

(Palabras clave: Sepsis, *shock* séptico, bacteriemia, resucitación, urgencia pediátrica).
Rev Chil Pediatr 2013; 84 (5): 484-498

Introducción

La palabra sepsis proviene del griego clásico (σήψις) y se empleaba para la “carne podrida y putrefacta”. Encontramos esta palabra en el canto XXIV de la Iliada 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 I. Semmelweis³, J. Lister⁴, L. Pasteur y R. Koch⁵.

En el año 1914 H. Schottmüller pavimentó 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 sepsis⁶. En 1989 el Dr. R. 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.

Al disponer de variados y efectivos avances terapéuticos, el riesgo de morir por caso individual ha disminuido, sin embargo, el número total de pacientes que mueren por sepsis ha aumentado, pues más pacientes son afectados. Actualmente reconocemos que la sepsis es una entidad clínica grave, que produce una alta morbimortalidad en la población infantil⁸⁻¹³.

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^{12,14,15}, ampliar la cobertura de inmunización, la administración de profilaxis antibiótica¹⁶ y la permanente educación del equipo de salud para la identificación precoz y tratamiento de esta condición^{17,18}. La orientación diagnóstica y terapéutica para el paciente con sepsis debe caracterizarse por presentar un alto nivel de sospecha y un enfoque sistematizado en equipo.

El objetivo de esta publicación es actualizar el estado actual del conocimiento en el paciente con *shock* séptico (SS), colocando énfasis en la epidemiología, fisiopatología y el enfoque terapéutico inicial, particularmente cuando los pediatras deben intervenir en el ámbito precuidados intensivos. Para esto, el artículo se ha estructurado de manera de abordar en esta primera parte, aspectos de epidemiología, fisiopatología de la sepsis, colonización-translocación y respuesta inflamatoria, *shock*-hipoxia celular y disfunción mitocondrial; así como los acuerdos internacionales en las definiciones, la campaña “Sobrevivir a la Sepsis” de la *American College of Critical Care Medicine* y la *Global Pediatric Sepsis Initiative* de la *World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies*.

I. Epidemiología

El SS es aún una de las principales causas de mortalidad pediátrica a nivel mundial, constituyendo un importante problema de salud, que implica a su vez un elevadísimo consu-

mo de recursos asistenciales¹⁶. En el año 2005 la Organización Mundial de la Salud (OMS) señaló que un 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 condición subyacente desnutrición. Estas cifras eran similares en diversas regiones a nivel mundial, a excepción de la malaria, donde un 94% ocurre en el continente africano¹⁹⁻²¹.

Un lustro después se reportó que las infecciones causaban un 68% de la mortalidad en los menores de cinco años de edad, liderando nuevamente la neumonía con un 18% de ellas. El 49% de todas las muertes ocurren en cinco países: India, Nigeria, República Democrática del Congo, Pakistán y China²². En los países desarrollados los grupos de riesgo conocidos son: la población neonatal de bajo peso y muy bajo peso de nacimiento, pacientes inmunosuprimidos primarios y secundarios (neoplasia, enfermedades autoinmunes) y los pacientes con morbilidades asociadas como cardiopatías complejas. Sin embargo, en los países en desarrollo el problema sigue asociado a la pobre cobertura de los planes de inmunización, la administración de antibioterapia en el anteparto y la carencia de una correcta inmunonutrición¹⁶. Se ha reportado que un 23% de los ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) presentan sepsis, un 4% sepsis grave (SG) y un 2% SS; además con un incremento de la mortalidad observada al progresar en gravedad, según diversos estudios hasta un 55%¹².

Variados ensayos han mostrado que simples intervenciones como lactancia materna, inmunización, sanitización, suplementación de vitaminas (vitamina A) y minerales (zinc)²³, antibioterapia²⁴, resucitación con fluidos²⁵⁻²⁷ y apoyo inotrópico²⁵ logran un descenso de la mortalidad entre 10 a 100 veces y de una manera costo efectiva.

Una comunicación sobre la epidemiología de la SG en EE.UU. señaló que la incidencia es más alta en lactantes menores de un año de edad (5,16/1000), con una mortalidad cercana al 10%. La mitad de los casos (49%) pre-

sentaban morbilidades asociadas y un quinto de ellos (22,9%) eran neonatos de bajo peso de nacimiento. Las infecciones más comunes eran respiratoria (37%) y bacteriemia primaria (25%)²⁸.

Recientemente en Japón, Shime et al²⁹, reportaron para la SG una incidencia de 1,4% del total de ingresos a UCI (35% de las sepsis fueron adquiridas en la comunidad), con una mortalidad para la SG/SS de un 19%. La presencia de patología hematológica y la persistencia del *shock* estaban asociadas a muerte.

En la realidad latinoamericana se comunicó una casuística colombiana con un total de mil niños con sepsis. Ésta ocurrió en un 56% en pacientes menores de dos años de edad, un 48% se presentaron con SS. Los focos de origen más frecuentes fueron respiratorio (54%) y abdominal (18%). La mortalidad fue de un 18% y nuevamente un importante factor de riesgo de mortalidad fue la presencia de *shock*³⁰.

Finalmente, un aspecto a considerar es el uso de criterios relacionados, pero diferentes, para la definición de SG o SS en el paciente pediátrico, pudiendo ser criterios clínicos, de investigación o administrativos. Este aspecto fue evaluado por Weiss et al³¹, donde independiente del criterio empleado, hubo una incidencia similar para la SG/SS (5-6%), presentando un moderado nivel de concordancia entre los pacientes según los diversos criterios ocupados. Así, las diferencias en la selección de pacientes debe considerarse cuando se extrapolen datos.

II. Fisiopatología de la sepsis

Colonización bacteriana y translocación de la barrera epitelial-mucosa

La mayoría de los episodios de bacteriemia resultan de bacterias comensales que colonizan superficies bióticas (tejidos vivos) o abióticas (material artificial). Las membranas mucosas que cubren el tracto gastrointestinal, respiratorio y urogenital son donde habitualmente se inicia la sepsis. Estas mucosas mantienen complejas comunidades microbianas, presentando al mismo tiempo, efectivas barreras tanto mecánicas como químicas, para evitar la translocación bacteriana.

Uno de los más importantes pasos en la co-

lonización es la adherencia de la bacteria a la superficie mucosa, la que se logra mediante la expresión de receptores, específicos y no específicos, de diversos factores de adherencia. Así, este proceso es vital para la colonización y persistencia bacteriana. A su vez, los comensales patógenos deben competir con la flora endógena y entre ellos mismos y, al mismo tiempo, deben sobrevivir a los potentes sistemas inmunes mucosos (tejido linfoide específico).

La translocación bacteriana desde el intestino puede ocurrir regularmente en individuos sanos, sin embargo la bacteriemia es habitualmente autolimitada ante la presencia de un sistema inmune intacto. No obstante, la inmadurez inmune, insuficiencia anatómica de la barrera mucosa o alteración de la ecología microbiana pueden aumentar la frecuencia de estos eventos. Diversos mecanismos bacterianos facilitan la translocación a través de la mucosa intestinal, la cual puede ocurrir por vía transcelular, paracelular o intracelular.

En la mucosa nasopulmonar es habitual observar daño localizado en el epitelio por la acción de toxinas de muchos de los patógenos respiratorios. Del mismo modo, la existencia de coinfección con virus respiratorios (virus influenza) puede ocasionar efectos citopáticos a nivel epitelial que faciliten la invasión de bacterias desde la nasofaringe como *S. pneumoniae* o *H. influenzae*^{32,33}.

En el tracto urinario, la translocación de uropatógenos se produce a través del epitelio tubular renal. Los mecanismos moleculares son escasamente entendidos, pero estudios recientes con videomicroscopía en vivo en tiempo real, sugieren que la *E. coli* produce una toxina hemolisina que causa daño epitelial renal³⁴. El rápido desarrollo de isquemia renal local, es un mecanismo que se ha demostrado ser esencial en el huésped para bloquear la translocación y prevenir la urosepsis letal³⁵.

Respuesta inflamatoria

El inicio de la sepsis bacteriana ocurre cuando los componentes microbianos (lipopolisacáridos, glicolípidos, superantígenos, flagelina y DNA bacteriano, entre otros) son reconocidos por moléculas de reconocimiento (receptores) celulares o solubles, tales como

CD14 o receptores *Toll-like*, cuya activación induce la transcripción de genes para una respuesta inflamatoria e inmune, a menudo vía mecanismos mediados por el factor nuclear Kappa- β , resultando en la liberación de mediadores endógenos como quimiocinas y citoquinas.

Las citoquinas, péptidos con propiedades pro y antiinflamatorias, son una de las más conocidas y estudiadas, y están asociadas con el desarrollo de disfunción orgánica en la sepsis. Estas regulan muchos procesos inflamatorios, pudiendo causar daño tisular directo si se presentan en concentraciones elevadas. Una característica particular es que poseen redundancia funcional, lo que permite que la pérdida de función o ausencia de ellas, sea reemplazada por otra con igual efecto biológico. Dos de las primeras citoquinas involucradas en la sepsis son el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF)³⁶ y la interleuquina 1 (IL-1). Ambas citoquinas son sinérgicas y comparten algunos efectos biológicos. Estas citoquinas inflamatorias estimulan la producción de otras citoquinas, tanto inflamatorias (IL-6, IL-8 e interferón) como antiinflamatorias (receptor soluble de TNF, antagonista del receptor de IL-1, IL-4 e IL-10); asimismo, estimulan la producción de óxido nítrico (NO) lo que contribuye a la vasodilatación; aumentan la expresión de moléculas de adhesión derivadas del endotelio lo que favorece el rodamiento leucocitario, incrementan las moléculas de adhesión intercelular y vascular facilitando de este modo la adhesión y diapédesis leucocitaria al sitio de infección e inducen a un estado protrombótico y antifibrinolítico, el cual es característico de la sepsis¹⁴. Esta serie de cambios permite controlar la infección, generando simultáneamente, bajo condiciones fisiológicas, una respuesta antiinflamatoria que modula la inflamación y restaura la homeostasis. En diversos estudios se ha demostrado la correlación existente entre los niveles de TNF y el pronóstico del paciente^{37,38}, como también se ha evidenciado, en modelos experimentales de infección, que bloquear sus efectos con anticuerpos anti TNF, prevenía el desarrollo de complicaciones y mejoraba el pronóstico³⁹⁻⁴¹.

En el SS esta respuesta inflamatoria es pa-

tológicamente excesiva, resultando en daño endotelial con un aumento de la permeabilidad vascular, depresión miocárdica y colapso cardiovascular lo que finalmente puede culminar en falla orgánica múltiple y muerte del paciente⁴². No obstante, la mirada “pro-inflamatoria” para el desarrollo de la sepsis ha sido debatida, ya que en las últimas décadas, múltiples estudios donde se han utilizado diversos agentes bloqueadores de la cascada inflamatoria (tratamiento anti-inflamatorio) han fallado constantemente en mostrar efectividad en la sobrevivencia del paciente⁴³⁻⁴⁸, lo que ha llevado a cuestionarse si la mortalidad observada en la sepsis resulta de una inflamación no controlada o más bien, por un desarrollo excesivo de los mecanismos de inmunosupresión.

Shock e hipoxia celular

El *shock* es una condición de naturaleza aguda, sindrómica y patológica, donde existe un insuficiente entrega de oxígeno (*oxygen delivery*, DO_2) para cumplir las necesidades metabólicas tisulares, ocasionando un desbalance entre aporte y demanda (disoxia). Esta definición es operativa, presentando el inconveniente derivado de la coexistencia de territorios con una buena relación entre perfusión y demanda de oxígeno, con otros donde no lo es, originada por los problemas de distribución del flujo sanguíneo en el SS.

Su principal característica patogénica es el *shunt* en el transporte de oxígeno a los tejidos, ocasionado por la existencia de unidades microcirculatorias débiles^{49,50}, lo cual resulta en disoxia regional.

En la actualidad podemos agrupar en tres los mecanismos que ocasionan hipoxia celular: a) falla macrocirculatoria: Se evalúa en la práctica clínica mediante marcadores indirectos del flujo sanguíneo como son presión arterial media (PAM), gasto cardíaco (GC) y saturación venosa central de oxígeno ($SvcO_2$); b) falla microcirculatoria: se manifiesta por una distribución anómala de flujo, con exclusión de arteriolas y capilares (*shunt*)⁵¹. Se puede presentar en forma independiente del estado macrocirculatorio, siendo descrita frecuentemente como causa de hipoxia celular a pesar de la normalización de los parámetros hemodi-

námicos⁵². Esto reafirma la poca validez de las metas exclusivamente hidráulicas (PAM, presión venosa central) en la reanimación del paciente séptico. c) falla mitocondrial o hipoxia citopática: se produce por desacoplamiento de los sistemas de producción energética celular (fosforilación oxidativa). Si su rol es patogénico o adaptativo es aún controversial. Sin embargo, últimamente, se ha propuesto que la disfunción mitocondrial es la alteración central en el desarrollo de disfunción orgánica.

Disfunción mitocondrial

En los pacientes con sepsis, en ausencia de muerte celular, a pesar de incrementar la pO_2 a los tejidos, el consumo de oxígeno (VO_2) persiste bajo, lo cual apoya la hipótesis de que el oxígeno en la sepsis está disponible pero no es utilizado. Numerosos mecanismos están involucrados en esta disfunción a nivel mitocondrial e incluyen⁵³: inhibición o daño directo de las mitocondrias por mediadores inflamatorios (principalmente NO y sus metabolitos) y por depleción de los sistemas de defensa antioxidantes tales como glutatión; cambios en la actividad hormonal, la cual aún no está dilucidada, pero aparentemente juega un rol importante en esta disfunción; y la regulación de proteínas en que existe una “*down-regulation*” de los genes que codifican proteínas mitocondriales, esenciales en la cadena respiratoria y de la piruvato deshidrogenasa, lo cual llevaría a una disminución en la producción de energía.

Brealey et al⁵⁴, investigaron en biopsias de músculo esquelético de veintiocho pacientes con sepsis (dentro de las primeras 24 h de ingresado a UCI), si las alteraciones en el estado bioenergético estaban asociadas con un incremento de los niveles de NO (conocido inhibidor de la respiración mitocondrial) y si estas anomalías se relacionan con falla orgánica y pronóstico vital; concluyendo que los pacientes sépticos fallecidos tuvieron mayores alteraciones bioenergéticas. Los indicadores de actividad de la cadena respiratoria (complejo I) se correlacionaron inversamente con la producción de NO y positivamente con los niveles de glutatión y de producción de ATP. Estos datos sugieren que la insuficiencia bioenergética por disfunción mitocondrial es un

mecanismo fisiopatológico relevante que da cuenta de las disfunciones de varios órganos en el paciente en SS.

Hibernación celular como causa de falla orgánica múltiple

El suministro insuficiente de oxígeno ocasiona hipoxia tisular, mientras que la utilización alterada de éste lleva a disoxia tisular. Ambos mecanismos generan una reducción en la producción de ATP intracelular, provocando no sólo disfunción celular de órganos específicos, sino que también pérdida en la integridad celular, ya que la mantención de la estructura celular es dependiente de energía. Por lo tanto, una significativa falta de ATP dará lugar a disfunción de las células y finalmente muerte celular. Se podría suponer que la falla orgánica es consecuencia de una extensa muerte celular que afecta a órganos y tejidos⁵⁵, sin embargo, estudios *post-mortem* han revelado discordancia entre los hallazgos histológicos y el grado de disfunción orgánica observada en pacientes sépticos. La muerte celular en corazón, riñones, hígado y pulmón fue mucho menor y no reflejaba la gravedad de la falla orgánica⁵⁶. Esto puede ser explicado porque la célula para disminuir el gasto total de ATP, sólo lo utiliza en procesos celulares esenciales, por lo que a pesar de una producción disminuida de éste, mantiene un balance de ATP positivo. Este estado de “animación suspendida” es análogo a la estivación e hibernación observada en algunas células animales^{57,58}. Aunque este es un nuevo concepto de disfunción multiorgánica, está bien establecido como una estrategia protectora en los cardiomiocitos durante la cardiopatía isquémica y la hipoperfusión persistente⁵⁹. Así, la falla multiorgánica, puede ser vista potencialmente como una respuesta adaptativa y protectora que ayudaría a prevenir la muerte celular. Una vez que la infección es controlada, se restaura la homeostasis y la producción de ATP.

III. Definiciones

El *shock* se caracteriza por la falla del sistema circulatorio para mantener un adecuado suministro de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos, lo que finalmente se traduce en disfun-

ción celular y orgánica. Su clasificación tradicional en hipovolémico, cardiogénico, distributivo y obstructivo presenta utilidad para un enfoque inicial del paciente, aunque debemos señalar que en ocasiones esta clasificación no puede ser aplicada ya que existe patrones mixtos y también por el carácter evolutivo de este síndrome⁶⁰. Finalmente, en un inicio esta categorización no es tan importante, ya que el enfrentamiento del paciente es similar independiente del tipo de *shock*.

Tras el esfuerzo de distintas sociedades científicas estadounidenses y luego de más de una década de discusión, en el año 1991 se logró una definición de consenso, la cual fue actualizada en el año 2001 al agregar al debate a diversas sociedades científicas europeas^{61,62}. En ésta se incorporó el término síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y se definió sepsis, SG y SS (tablas 1 y 2). Sin embargo, la definición de estos términos, en la población pediátrica, debe considerar variables clínicas y de laboratorios que son afectadas por los cambios fisiológicos normales que ocurren a distintas edades⁶³ (tabla 3).

Clínicamente el SS se manifiesta por alteración en la perfusión y su definición no señala la presencia de hipotensión arterial, ya que ésta no es necesaria para su diagnóstico clínico. La hipotensión arterial es un signo tardío y confirmatorio de SS en niños^{64,65}. Además, es importante identificar la condición de reversibilidad o no, lo que dependerá del tiempo de evolución, gravedad de la hipoxia y del daño por perfusión.

IV. Campañas internacionales

Campaña “Sobreviviendo a la Sepsis”.

El *American College of Critical Care Medicine* elaboró una propuesta de práctica clínica en base a la evidencia disponible para una adecuada resucitación del SS en niños y neonatos⁶⁶. Estas fueron lideradas por el doctor J. Carcillo siendo comunicadas en el año 2002 y son ampliamente conocidas. Empero, falta aún evaluar la adhesión a esta propuesta por los diversos equipos tratantes como también el real impacto en nuestro país.

Tabla 1. Definiciones de acuerdo a *International Pediatric Consensus Conference*⁶³

<p>SRIS Presencia al menos de 2 de los siguientes 4 criterios (uno de ellos debe ser temperatura o recuento leucocitario anormal)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Temperatura central > 38,5°C o < 36°C 2. Taquicardia > 2 DS sobre el valor normal o bradicardia $p < 10$ (en ausencia de estímulos externos, medicamentos crónicos o estímulos dolorosos) 3. Frecuencia respiratoria > 2DS sobre el valor normal o ventilación mecánica en un proceso agudo 4. Leucocitosis o leucopenia según edad o > 10% de formas inmaduras
<p>Sepsis SRIS en la presencia de infección sospechada o probada causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección. La evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen físico, de laboratorio o de imágenes.</p>
<p>Sepsis severa Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o síndrome de distress respiratorio agudo o dos o más disfunciones de órganos diferentes a los primeros</p>
<p>Shock séptico Sepsis más disfunción cardiovascular</p>

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; DS: Desviación estándar.

Del mismo modo, la aplicación y cumplimiento de conjuntos de medidas en determinado periodo de tiempo ha sido cada vez más exitoso en la población adulta, mostrándose efectos en la disminución de la mortalidad⁶⁷. El gran avance ha sido el concepto de aplicar paquetes de medidas (diagnósticas y terapéuticas) en función del tiempo de evolución. En la actualidad se puede afirmar que mejoran la supervivencia el uso precoz y apropiado de

Tabla 2. Definiciones de acuerdo a *International Pediatric Consensus Conference*⁶³

<p>Disfunción cardiovascular Tras administración de fluidos isotónicos ≥ 40 ml/kg en 1 h:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Presión arterial < p5 para su edad o PAS < 2SD por debajo de normal para su edad ó 2. Necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal ó 3. Dos de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> a. Inexplicable acidosis metabólica: déficit de base < 5 mEq/L b. Incremento de lactato arterial > 2 veces por encima del normal c. Oliguria < 0,5 ml/kg/h d. Llame capilar > 5 " e. Gradiente de T° central-periférica > 3°C
<p>Disfunción respiratoria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. $PaO_2/FiO_2 < 300$, sin cardiopatía cianótica o enfermedad pulmonar previas 2. $PaCO_2 > 65$ mmHg (o 20 mmHg sobre la $PaCO_2$ basal) 3. Necesidad de > 50% de FiO_2 para $SatO_2 > 92\%$
<p>Disfunción neurológica Score de coma de Glasgow ≤ 11 o cambio brusco con descenso de ≥ 3 puntos desde un Score basal anormal</p>
<p>Disfunción hematológica Recuento plaquetario < 80.000/mm³ o descenso del 50% del valor previo anterior a 3 últimos días (en pacientes crónicos hemato-oncológicos) o relación internacional normalizada > 2</p>
<p>Disfunción renal Creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite para su edad o el doble de la basal</p>
<p>Disfunción hepática Bilirrubina total ≥ 4 mg/dl (no en neonatos) o ALT 2 veces por encima del límite normal para su edad</p>

PAS: Presión arterial sistólica; PA: presión arterial; ALT: alanina-amino-transferasa.

Tabla 3. Variables de signos vitales y de laboratorio según edad⁶³

Grupo etario	Frecuencia cardíaca (lat/min)		Frecuencia respiratoria (resp/min)	Recuento de leucocitos (leu x 10 ³ /mm ³)	Presión arterial sistólica (mmHg)
	Taquicardia	Bradicardia			
0 días a 1 sem	> 180	< 100	> 50	> 34	< 65
1 sem a 1 mes	> 180	< 100	> 40	> 19,5 o < 5	< 75
1 mes a 1 año	> 180	< 90	> 34	> 17,5 o < 5	< 100
2-5 años	> 140	NA	> 22	> 15,5 o < 6	< 94
6-12 años	> 130	NA	> 18	> 13,5 o < 4,5	< 105
13 a < 18 años	> 110	NA	> 14	> 11 o < 4,5	< 117

NA: No aplicable.

antibióticos con control del foco infeccioso y la reanimación hemodinámica (agresiva y precoz) guiada por objetivos.

Se debe enfatizar el uso precoz de terapias específicas en la búsqueda de metas tiempo dependiente. En la primera hora, la resucitación con fluidos y terapia vasoactiva dirigida a normalizar frecuencia cardíaca, presión arterial, un adecuado tiempo de llene capilar (< 2 seg) y apoyo hemodinámico en UCI para una $SvcO_2 \geq 70\%$ y un índice cardíaco adecuado (3,3-6 L/min/m²)⁶⁵.

Los equipos de salud deben conocer los inconvenientes existentes localmente, para así implementar medidas que aseguren y permitan llevar a la práctica las guías clínicas en forma adecuada.

Recientemente, las guías de práctica clínica para el tratamiento de la SG y SS han modificado los paquetes de medidas recomendados hasta ahora. Las medidas de resucitación se desdoblaron en dos grupos a cumplir en las primeras 3 y 6 h, aumentando el énfasis en el reconocimiento y tratamiento precoz de la sepsis⁶⁸.

Global Pediatric Sepsis Initiative

Esta iniciativa fue creada por la *World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies* (WFPICCS) en Ginebra, Suiza, el año 2007, emprendiéndose así un programa mundial de mejora de calidad, diseñado para el cuidado de los niños con sepsis, *The Global Pediatric Sepsis Initiative*. (<http://www.wfpiccs.org/sepsis> y <http://www.pediatricsepsis.org>). Aquí se encuentran disponibles para el lector material educacional, de demostración, protocolos y guías de práctica clínica, además de recomendaciones resumidas en paquetes piramidales de tareas (administrativos y de cuidado clínico) y en lista de chequeo. Todas las medidas planteadas y recomendaciones toman en cuenta la tasa de mortalidad infantil regional, el nivel de industrialización del país y de la disponibilidad de recursos.

En la única comunicación existente hasta la fecha de esta iniciativa⁶⁹, con aproximadamente 400 niños de 23 centros, la mayoría de ellos provenientes de países desarrollados, se observó una reducción de la mortalidad en un rango

de 11% a 30% asociada con la adherencia a los paquetes de resucitación y tratamiento en UCI. Estos resultados preliminares son consistentes con lo comunicado para adultos en la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis⁷⁰.

Queda pendiente promover la participación de centros provenientes de naciones no industrializadas o en desarrollo, como también la adherencia integral a los paquetes terapéuticos, la cual aún es insuficiente, en la búsqueda de la mejoría permanente de esta valiosa iniciativa.

V. Enfoque terapéutico

El SS debe ser sospechado cuando los niños con fiebre y taquicardia presentan además, alteración del estado mental y/o signos de compromiso de la perfusión tisular¹⁷.

Debemos destacar que son signos de gravedad, “independiente de cuan bien se vea el paciente”, un inicio fulminante (horas), la rápida progresión de un exantema purpúrico-pepeteal, la presencia de neutropenia y/o trombocitopenia en el hemograma y la necesidad de altos requerimientos de fluidos de reanimación⁷¹⁻⁷³.

Las metas terapéuticas sugeridas en la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, son las siguientes en lo atinente a su estadía en el Servicio de Urgencia:

Metas clínicas: Normalización de frecuencia cardíaca, llene capilar (< 2 seg), diferencia entre pulsos centrales y periféricos ausente, diuresis adecuada (≥ 1 ml/kg/h) y normalización del estado mental⁷⁴. Otros parámetros que se pueden utilizar son normalización del *shock index* [SI: Frecuencia cardíaca (FC)/Presión arterial sistólica (PAS), valor normal > 10 años: 0,5-0,7]. En relación a este indicador, recientemente se evaluaron los valores normales de SI según edad y sexo en una población de 8 a 19 años⁷⁵, donde se estableció que los valores normales de SI van disminuyendo conforme aumenta la edad y son mayores en mujeres. Asimismo, se determinó que el valor de corte utilizado en la población adulta (0,9), falla como indicador de *shock* en niños, ya que

el 25% de la población entre 8-9 años y el 5% entre 10 y 19 años, presentaban un valor mayor a éste a pesar de estar sanos.

Metas de laboratorio: Disminución del nivel de lactato sanguíneo, mejoría en el déficit de base⁷⁴.

Las acciones terapéuticas durante la primera hora de reanimación son (tabla 4):

Mantener o reestablecer vía aérea, oxigenación y ventilación: En situaciones patológicas, sobre el 40% del gasto cardíaco (GC) está destinado al trabajo respiratorio, por lo tanto, la intubación endotraqueal e inicio de ventilación mecánica debe ser prontamente efectuada⁷⁶⁻⁸¹. La decisión de intubación no se basa en resultados de laboratorio, sino en la evaluación clínica del paciente, con el objetivo de disminuir el VO₂ sistémico y/o miocárdico.

Referente al desarrollo de bradicardia durante la intubación endotraqueal del paciente séptico, debemos recordar que esta se produce por estimulación vagal (hipoxia y/o estimulación laríngea). Se recomienda el empleo de atropina en el SS, donde el anormal tono vasomotor existente puede transformar una bradicardia estable (respondedora a reoxigenación) en inestable (asociada con inestabilidad hemodinámica)⁸².

Circulación: Los accesos vasculares deben ser obtenidos rápidamente. Si no se logra establecer una vía venosa periférica (de preferencia dos accesos) se debe evaluar la utilización de osteoclisis como una alternativa de acceso vascular viable. Hay que considerar que la obtención de vía venosa en la población pediátrica es más difícil que en adulto y aún más en situaciones de colapso hemodinámico, pero de seguir recomendaciones protocolizadas, ésta debiera obtenerse, en la mayoría de los pacientes en los primeros 5 minutos de reanimación⁸³. Una vez obtenido el acceso venoso se debe comenzar inmediatamente la resucitación con fluidos, y en caso que no se logren las metas mencionadas se puede considerar el inicio de inótopos por esta vía.

Con fluidos: La terapéutica con fluidos debe iniciarse en cuanto el diagnóstico sea realizado. Se debe comenzar con bolos de 20 ml/kg, que pueden repetirse hasta alcanzar los 60

ml/kg, valorando siempre respuesta hemodinámica y signos de sobrecarga de sobrecarga de fluidos (hepatomegalia, aumento del trabajo respiratorio, crépitos, ritmo de galope). Pueden ser indispensables mayores necesidades de fluidos de reanimación pudiendo llegar hasta 200 ml/kg^{84,85}. En relación a la elección del fluido a utilizar, actualmente no existe consenso sobre cuál de los líquidos de reanimación (cristaloides vs coloides) podría ser mejor, siendo los diversos tipos de soluciones empleadas igualmente efectivos si se utilizan precozmente y en la cantidad necesaria (20 ml/kg < 10 min)⁸⁶.

SopORTE hemodinámico: El inicio de drogas vasoactivas debe realizarse si persisten signos de *shock* a pesar de una adecuada resucitación con fluidos. La droga de elección es la dopamina. No obstante, los niños con *shock* refractario a fluidos o dopamina, presentan distintos patrones hemodinámicos, por lo tanto la elección de la droga a utilizar va a depender de esto⁸⁷.

Inicio de antibióticos: El tratamiento antibiótico puede ser definido como una de las bases fundamentales del tratamiento de la sepsis⁸⁸, por haberse demostrado que su cumplimiento guarda estrecha relación con el pronóstico final del paciente^{87,89}. Se debe comenzar empíricamente durante la primera hora del reconocimiento del SS⁷⁴, de forma intravenosa y con un amplio espectro de acción. En pacientes menores de seis semanas de edad se sugiere iniciar ampicilina asociado a un aminoglicósido o cefalosporina de tercera generación ya que los patógenos más frecuente en este grupo de edad son *Streptococcus agalactiae*, Bacilos Gram-negativos entéricos y *Listeria monocytogenes*. En pacientes mayores de seis semanas el fármaco de elección es una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) ya que las bacterianas más frecuentes en este grupo etario son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*⁹⁰. En relación al inicio de antivirales va a depender de la sospecha clínica y/o ambiente epidemiológico del momento.

En el año 2011, Kennebeck et al, demostraron que a pesar del reconocimiento precoz de los neonatos febriles como un grupo de alto

Tabla 4. Propuesta de un enfoque terapéutico para el paciente con shock séptico durante la primera hora de permanencia en el Servicio de Urgencia

Identificación de shock en forma precoz	Signos de Gravedad	Observación
Taquicardia más alteración de la temperatura + Alteración del estado mental Alteración de la perfusión	Inicio fulminante. Rápida progresión de las lesiones púrpuricas. Neutropenia y/o trombocitopenia. Elevados requerimientos de fluidos.	La hipotensión arterial es un signo tardío, por lo cual no es necesario para el diagnóstico de shock séptico
Resucitación primera hora Mantener o restablecer vía aérea permeable, oxigenación y ventilación	Administrar oxígeno Intubación endotraqueal precoz	En situaciones patológicas el trabajo respiratorio representa el 50% del consumo de oxígeno sistémico
Restablecer o mantener circulación	Acceso vascular periférico (2) Osteoclisis Administración de fluidos (iniciar con bolo de 20 ml/kg de cristaloides o coloides) Drogas vasoactivas	Debe obtenerse rápidamente (5 minutos o 2-3 intentos) Si el acceso venoso no es obtenido en 5 minutos o en 2-3 intentos En los niños predomina la hipovolemia por lo cual pueden requerir hasta 200 ml/kg Debe evaluarse en forma continua la perfusión y/o signos de sobrecarga de fluidos Considerar comenzar con soporte inotrópico por vía periférica en aquellos niños que no responden a fluidos (≥ 60 ml/kg)
Antibióticos	Administrar antibióticos dentro de la primera hora de identificado el shock séptico	Hemocultivos (2) deben obtenerse antes de la administración de antibióticos, sin embargo estos no deben retrasarse por la obtención de los cultivos Utilizar antibióticos de amplio espectro orientado según edad, estado inmunológico, existencia de dispositivos invasivos y epidemiología local
Control de la infección	En forma precoz y agresiva	Incluye debridamiento y/o drenaje de: empiema, abscesos, fasciitis necrotizante
Exámenes	Perfil hematológico o hemograma Proteína C reactiva Gases venosos Lactato sérico Pruebas de coagulación Electrolitos plasmáticos Glicemia y/o hemoglucotest Otros estudios para identificación de foco infeccioso (Radiografía de tórax, panel viral, urocultivo, punción lumbar)	Necesidad de exámenes según disponibilidad y contexto clínico. Se debe corregir: Hipoglicemia (Glucosa 10% 200 mg/kg en bolo) Hipocalcemia (Gluconato de calcio 10% 0,5 ml/kg) Evolución en el tiempo del lactato es marcador pronóstico.
Metas de reanimación	<ul style="list-style-type: none"> • Normalización de frecuencia cardíaca • Llame capilar ≤ 2 seg • Diferencia entre pulsos centrales y periféricos ausente • Extremidades tibias • Diuresis adecuada (≥ 1 ml/kg/h) • Normalización del sensorio 	

FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica.

riesgo para infecciones bacterianas graves, la elevada cantidad de pacientes que consultan en un servicio de urgencia, retrasó el inicio del tratamiento antibiótico en esta población, siendo en promedio recibida la primera dosis 180 minutos después de la atención inicial⁹¹.

Idealmente, antes del inicio de la antibioterapia se deben obtener los cultivos adecuados, no obstante, la no obtención de éstos no debe retrasar el inicio de este tratamiento^{65,74,92}.

Control del foco infeccioso: En todo paciente con SS se debe evaluar la presencia de un foco de infección susceptible de erradicación. Su foco anatómico debe diagnosticarse dentro de las primeras seis horas⁷⁴. Localizado el foco infeccioso se realizarán los procedimientos destinados a erradicación y de esta manera el control clínico de la infección.

Corrección de alteraciones metabólicas: La hipoglicemia e hipocalcemia deben ser sospechadas y corregidas. Se sugiere el empleo de solución glucosada al 10% y gluconato de calcio al 10%⁶⁵.

Conclusiones

La mayoría de los casos de sepsis reciben atención inicial en los servicios de urgencias de nuestro país, donde se debe efectuar necesariamente el reconocimiento precoz de tal condición, iniciar antibioterapia y una adecuada resucitación con fluidos⁷⁴.

Los estudios multicéntricos muestran mejoras solo discretas en el cumplimiento de los paquetes de medidas de resucitación propuestos en la "Campaña Sobreviviendo a la Sepsis"⁹³. No obstante, se ha demostrado la efectividad de aplicar planes estructurados para distintos tipos de hospitales y en diversas áreas del hospital⁹⁴. Aún no se ha podido clarificar si la mejoría observada en los resultados (disminución en la mortalidad y menor estancia hospitalaria) se debe a la efectividad de las medidas implantadas o al importante esfuerzo organizativo para lograr un tratamiento precoz y protocolizado.

El entrenamiento permanente de los médicos del Servicio de Urgencia en el diagnóstico y tratamiento de esta patología, según protocolos validados y adecuados a la realidad lo-

cal y evaluados permanentemente, pudieran tener un impacto muy positivo en las cifras de morbimortalidad. Es recomendable considerar el incorporar como un indicador de calidad de gestión el cumplimiento de los paquetes de medidas.

Referencias

- 1.- Homero. La Iliada. Canto XXIV. Verso 414.
- 2.- *Dobell C:* Antony van Leeuwenhoek and his little animals. Being some account of the father of Protozoology and Bacteriology and his multifarious discoveries in these disciplines. Constable and Company Ltd., London 1932. Dover Publications Inc., New York, 1960.
- 3.- Semmelweis I. The Etiology, the Concept and the Prophylaxis of Childbed Fever. Birmingham, AL, USA: The Classics of Medicine Library 1981. pp. 1-191.
- 4.- *Lister J:* On a new method of treating compound fractures. *Lancet* 1867; 1: 326.
- 5.- *Langmuir AD, Worthen TD, Solomon J, Ray CG, Petersen E:* The Thucydides syndrome. A new hypothesis for the cause of plague of Athens. *N Engl J Med* 1985; 313: 1027-30.
- 6.- *Schottmueller H:* Wesen und Behandlung der Sepsis. *Inn Med* 1914; 31: 257-80.
- 7.- *Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA:* Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1989; 17: 389-93.
- 8.- The World Health Report 2004: Changing History. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2004.
- 9.- The World Health Report: Health Systems: Improving Performance. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2006.
- 10.- *Watson R, Carcillo J:* Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: s53-s5.
- 11.- *Bueno Campaña M, Echavarrri Olavarría F:* Sepsis. En *Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos* 2ª ed. López-Herce J, Calvo C, Lorente M, Baltodano A. eds. *Publimed* 2004; 30: 273-9.
- 12.- *Kutko MC, Calarco 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.
- 13.- *Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M:* Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996; 109: 1033-7.
- 14.- *Carcillo J:* Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin* 2003; 19: 413-40.

- 15.- *Ribeiro AM, Moreira JL*: Sepsis in childhood: epidemiological profile and microbiologic diagnosis. *J Pediatr (Rio J)* 1999; 75: 39-44.
- 16.- *Montalvan G*: Shock séptico en pediatría. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva*. Disponible en <http://remi.uninet.edu/2007/03/REMIA068i.html>. Accedido 15 de abril de 2012.
- 17.- *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 Emer Care* 2010; 26: 867-9.
- 18.- *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; 127: e758-66.
- 19.- World Health Organization: The Millennium Development Goals Report 2005. Disponible en: <http://millenniumindicators.un.org/unsd/mi/pdf/MDG%20Book.pdf> Accedido el 17 de abril 2012.
- 20.- Integrated Management of Childhood Illnesses: WHO/ UNICEF Initiative Integrated Management of Childhood Illness. Disponible en: http://www.Who.Int/Child-Adolescent-Health/New_Publications/IMCI/Imci.Htm. Accedido el 17 de abril 2012.
- 21.- *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; 365: 1147-52.
- 22.- *Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al*: Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375: 1969-87.
- 23.- *Brooks WA, Santosham M, Naheed A, et al*: Effect of weekly zinc supplements on incidence of pneumonia and diarrhoea in children younger than 2 years in an urban, low-income population in Bangladesh: randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 999-1004.
- 24.- *Bang AT, Bang RA, Stoll BJ, Baitule SB, Reddy HM, Deshmukh MD*: Is home-based diagnosis and treatment of neonatal sepsis feasible and effective? Seven years of intervention in the Gadchiroli field trial (1996 to 2003). *J Perinatol* 2005; 25: S62-71.
- 25.- *De Oliveira CF*: Early goal-directed therapy in treatment of pediatric septic shock. *Shock* 2010; 34: 44-7.
- 26.- *Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al*: Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 204-13.
- 27.- *Maitland K, Pamba A, English M, et al*: Randomized trial of volume expansion with albumin or saline in children with severe malaria: preliminary evidence of albumin benefit. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 538-45.
- 28.- *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; 167: 695-701.
- 29.- *Shime N, Kawasaki T, Saito O, et al*: Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national paediatric intensive care registry in Japan. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1191-7.
- 30.- *Jaramillo-Bustamante J, Marín-Agudelo A; Fernández-Laverde M; Bareño-Silva J*: Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: First Colombian Multi-center Study. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: 501-8.
- 31.- *Weiss SL, Parker B, Bullock ME, Swartz S, Price C, Wainwright MS*: Defining pediatric sepsis by different criteria: Discrepancies in populations and implications for clinical practice. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: e219-26.
- 32.- *Shannon S, Louis J, Siniscalchi A, et al*: Vigilancia de muertes pediátricas asociadas con la infección por el virus de la Influenza A (H1N1) pandémica. Estados Unidos, abril-agosto de 2009. *Morbidity and Mortality Weekly [revista en internet]* Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5834a1.htm>. Accedido el 30 de marzo de 2012.
- 33.- *Beadling C, Slifka MK*: How do viral infections predispose patients to bacterial infections? *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 185-91.
- 34.- *Van Amersfoort ES, Van Berkel TJ, Kuiper J*: Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 379-414.
- 35.- *Melican K, Boekel J, Månsson LE, et al*: Bacterial infection-mediated mucosal signalling induces local renal ischaemia as a defence against sepsis. *Cell Microbiol* 2008; 10: 1987-98.
- 36.- *Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B*: An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3666-70.
- 37.- *Waage A, Halstensen A, Espevik T*: Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987; 1: 355-7.
- 38.- *Dofferhoff AS, Bom VJ, de Vries-Hospers HG, et al*: Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor, and acute phase proteins during the

- treatment of severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1992; 20: 185-92.
- 39.- *Beutler B*: Endotoxin, tumor necrosis factor, and related mediators: new approaches to shock. *New Horiz* 1993; 1: 3-12.
- 40.- *Beutler B, Milsark IW, and Cerami AC*: Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* 1985; 229: 869-71.
- 41.- *Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, et al*: Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987; 330: 662-4.
- 42.- *Kirsch E, Giroir B*: Improving the outcome of septic shock in children. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 253-8.
- 43.- *Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA*: A controlled trial of high dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-8.
- 44.- *Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, 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. *N Engl J Med* 1991; 324: 429-36.
- 45.- *Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, et al*: Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1996; 334: 1697-702.
- 46.- *Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al*: Efficacy and safety of monoclonal anti-body to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome: a randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *JAMA* 1995; 273: 934-41.
- 47.- *Fisher CJ Jr, Slotman GJ, Opal SM, et al*: Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized, open-label, placebo-controlled multicenter trial. *Crit Care Med* 1994; 22: 12-21.
- 48.- *Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al*: The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997; 336: 912-8.
- 49.- *Spronk PE, Zandstra DF, Ince C*: Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care* 2004; 8: 462-8.
- 50.- *Sinaasappel M, van Iterson M, Ince C*: Microvascular oxygen pressure in the pig intestine during haemorrhagic shock and resuscitation. *J. Physiol* 1999; 514: 245-53.
- 51.- *Buwalda M, Ince C*: Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002; 28: 1208-17.
- 52.- *De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL*: Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 98-104.
- 53.- *Singer M*: Cellular dysfunction in sepsis. *Clin Chest Med* 2008; 28: 655-60.
- 54.- *Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al*: Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002; 360: 219-23.
- 55.- *Rudiger A, Stotz M, Singer M*: Cellular processes in sepsis. *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 629-34.
- 56.- *Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al*: Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999; 27: 1230-51.
- 57.- *Padilla PA, Roth MB*: Oxygen deprivation causes suspended animation in the zebrafish embryo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 7331-5.
- 58.- *Blackstone E, Morrison M, Roth MB*: H2S induces a suspended animation-like state in mice. *Science* 2005; 308: 518.
- 59.- *Fukuzuka K, Edwards CK 3rd, Clare-Salzler M, Cope-land EM 3rd, Moldawer LL, Mozingo DW*: Glucocorticoid-induced, caspase-dependent organ apoptosis early after burn injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278: R1005-18.
- 60.- *Reig R*: Valoración de la gravedad en la sepsis grave. En revista electrónica de medicina intensiva. Disponible en <http://remi.uninet.edu/2005/03/REMIC32.htm>. Consultado el 17 de abril de 2012.
- 61.- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions of sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
- 62.- *Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al*: 2001 SCCM/ESICM/ACP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-8.
- 63.- Goldstein B, Giroir B, Randolph A and Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8.
- 64.- *Carcillo J, Fields A*: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30: 1365-78.
- 65.- *Brierley J, Carcillo J, Choong K, 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; 37: 666-88.
- 66.- *Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al*: Surviving

- Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Intensive Care Med* 2004; 30: 536-55.
- 67.- *Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al*: Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007; 35: 1105-12.
- 68.- *Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al*: Surviving Sepsis Campaign-International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637.
- 69.- *Kissoon N, Carcillo JA, Espinosa V, et al*: Global Sepsis Initiative Vanguard Center Contributors. World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12: 494-503.
- 70.- *Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S*: The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care Med* 2005; 9: R764-70.
- 71.- *Donoso A, Valverde C, Clavería C, et al*: Empleo del score de NESI (Neisseria sepsis index) en meningococemia aguda. *Rev chil pediatr* 2001; 72: 301-7.
- 72.- *Donoso A, León J, Rojas G, Ramírez M, Oberpaup B*: Valor de la leucopenia durante la primera hora como marcador pronóstico en la enfermedad meningococcica. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75: 441-7.
- 73.- *Peters MJ, Ross, Russell R, White D, et al*: Early severe neutropenia and thrombocytopenia identifies the highest risk cases of severe meningococcal disease. *Pediatric Crit Care Med* 2001; 2: 225-31.
- 74.- *Dellinger P, Levy M, Carlet J, Bion J, Paarker M, Jaeschke R*: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.
- 75.- *Rappaport L, Deakynne S, Carcillo J, McFann K, Sills M*: Age- and sex-specific normal values for shock index in National Health and Nutrition Examination Survey 199-2008 for ages 8 years and older. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 838-42.
- 76.- *Hussain SN, Roussos C*: Distribution of respiratory muscle and organ blood flow during endotoxic shock in dogs. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1802-8.
- 77.- *Roussos C, Macklem PT*: The respiratory muscles. *N Engl J Med* 1982; 307: 786-97.
- 78.- *Roussos C*: Function and fatigue of respiratory muscles. *Chest* 1985; 88: 124S-132S.
- 79.- *Aubier M, Trippenbach T, Roussos C*: Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock. *J Appl Physiol* 1981; 51: 499-508.
- 80.- *Viires N, Sillye G, Aubier M, Rassidakis A, Roussos C*: Regional blood flow distribution in dog during induced hypotension and low cardiac output. Spontaneous breathing versus artificial ventilation. *J Clin Invest* 1983; 72: 935-47.
- 81.- *Manthous CA, Hall JB, Kushner R, Schmidt GA, Russo G, Wood LD*: The effect of mechanical ventilation on oxygen consumption in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 210.
- 82.- *Jones P, Darger S, Peters MJ*: Bradycardia during critical care intubation: mechanisms, significance and atropine. *Arch Dis Child* 2012; 97: 139-44.
- 83.- *Kanter RK, Zimmerman JJ, Strauss RH, Stoeckel KA*: Pediatric emergency intravenous access. Evaluation of a protocol. *Am J Dis Child* 1986; 140: 132-4.
- 84.- *Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A*: Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266: 1242-5.
- 85.- *Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE*: Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: Heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987; 15: 923-9.
- 86.- *Akech S, Ledermann H, Maitland K*: Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock. *BMJ* 2010; 341: c4416.
- 87.- *Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al*: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-96.
- 88.- *Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T*: Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32: S495-S512.
- 89.- *Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al*: Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010; 38: 1045-53.
- 90.- *El-Wiher N, Cornell TT, Kissoon N, Shanley TP*: Management and Treatment Guidelines for Sepsis in Pediatric Patients. *Open Inflamm J*. 2011 7; 4 (Suppl 1-M11): 101-9.
- 91.- *Kennebeck SS, Timm NL, Kurowski EM, Byczkowski TL, Reeves SD*: The association of emergency department crowding and time to antibiotics in febrile neonates. *Acad Emerg Med* 2011; 18: 1380-5.
- 92.- *Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H,*

- Samra Z, Pitlik SD*: The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998, 244: 379-86.
- 93.- *Ferrer R, Artigas A, Levy MM, et al*: Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008; 299: 2294-303.
- 94.- *Cannon CM, Holthaus CV, Zubrow MT, et al*: The GENESIS Project (GENERALized Early Sepsis Intervention Strategies): A Multicenter Quality Improvement Collaborative. *J Intensive Care Med* 2012 Aug 17. [Epub ahead of print].