



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL “PEDRO KOURÍ”

Sepsis pediátrica en la unidad de cuidados intensivos. Hospital Pediátrico Docente de San Miguel del Padrón, 2011-2012.

Autor:

Antonio González Velázquez. Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral.
Especialista de 1er Grado en Medicina Intensiva y Emergencias Pediátricas.

Tutores:

Denis Verdasquera Corcho. Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Enfermedades
Infecciosas. Especialista de 2do Grado en Higiene y Epidemiología. Profesor Auxiliar.
Investigador Titular.

Lilia María Ortega González. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales.
Especialista de 2do Grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias.
Profesora Auxiliar. Investigadora Auxiliar.

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MÁSTER EN INFECTOLOGÍA
Y ENFERMEDADES TROPICALES.**

La Habana 2013

A Adrian y Sheila, por ser mi fuente de inspiración

A Belkis, por su apoyo y ayuda incondicional

A los pacientes pediátricos

AGRADECIMIENTOS

- A mis tutores, en especial al Dr. Denis Verdasquera Corcho, por su paciencia, profesionalidad y sencillez.
- A las trabajadoras del archivo del Hospital Pediátrico Docente de San Miguel del Padrón.
- A todos los profesores del IPK, que colaboraron en mi aprendizaje sobre Infectología y Enfermedades Tropicales.
- A mi familia, por su apoyo.
- A mis compañeros de la maestría por los malos y buenos momentos que pasamos juntos.
- A todos los que de una forma u otra han contribuido a la realización de este trabajo.

RESUMEN

La sepsis en la edad pediátrica constituye uno de los principales motivos de ingreso a las unidades de terapia intensiva en el mundo. En Cuba es notificada como una de las cinco principales causa de muerte en niños. Por tales razones se realizó un estudio de casos clínicos con el objetivo de caracterizar los pacientes con sepsis, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, del Hospital Pediátrico Docente San Miguel del Padrón, entre enero de 2011 y agosto de 2012, según variables de interés clínico, epidemiológico y microbiológico. Se determinó además, la asociación entre algunos factores de riesgo y la evolución clínica de los pacientes, mediante análisis univariado. La sepsis se diagnosticó en 73 pacientes y ocurrieron 77 eventos de sepsis, predominó el sexo masculino, color de la piel blanca y los menores de 6 años, el estado de desnutrición se relacionó con mayor frecuencia a formas más graves. La comorbilidad fue el factor de riesgo más frecuente. Las disfunciones orgánicas cardiovascular y respiratoria predominaron, la mortalidad fue proporcional al número de disfunciones. Los fluidos y antimicrobianos, se utilizaron en la totalidad de los casos. El sistema respiratorio fue el sitio más frecuente de infección. Se concluyó que el comportamiento de la sepsis en el servicio de terapia según variables sociodemográficas y factores de riesgos fue similar a lo reportado en la bibliografía médica nacional e internacional, aunque el mayor porcentaje de las infecciones no fueron confirmadas microbiológicamente, esta fue superior en las sepsis nosocomial que en las comunitarias, y el riesgo de morir por sepsis estuvo asociado mayoritariamente a la presencia de disfunción orgánica neurológica o respiratoria, estadía menor de 24 horas, disfunción de tres órganos y color de la piel negra.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

HPDSMP: Hospital Pediátrico Docente de San Miguel del Padrón

DE: desviación estándar

⁰C: grado Celsius

h: hora

<: Menor que

>: Mayor que

ug: microgramos

mEq: miliequivalentes

l: litros

seg: segundos

P/F: PaO₂/FiO₂

PaO₂: presión arterial de oxígeno

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno

PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono

mmHg: milímetros de mercurio

SatO₂: saturación de oxígeno

GCS: scores coma de Glasgow

INR: relación internacional normalizada

TLRs: toll- like receptores

SNC: sistema nervioso central

PB: partes blandas

LCR: líquido cefalorraquídeo

CVC: catéter venoso central

UCI: Unidades de Cuidados Intensivos

OMS: Organización Mundial de la Salud

INDICE

Pág.

I	Introducción.....	1
II	Objetivos.....	6
III	Marco teórico.....	7
IV	Diseño metodológico.....	21
V	Resultados y discusión.....	28
VII	Conclusiones.....	50
VIII	Recomendaciones.....	51
IX	Referencias bibliográficas.....	52
X	Anexos	

INTRODUCCIÓN

La infección ha acompañado al hombre a lo largo de la historia, quien en su afán de subsistir se ha esforzado de muchas formas por resolver esta agresión. Desde la antigüedad la presencia de hipoperfusión tisular en pacientes afectados de una infección grave, era un proceso conocido y de una gravedad manifiesta. Hipócrates de Cos ya en el siglo VI a.c (antes de cristo) describió con claridad en los “Aforismos” el cuadro de frialdad de extremidades y sudor frío que sigue a una enfermedad aguda febril ¹⁻³.

La palabra sepsis viene del griego Sepein “pudrir”, aunque esta palabra fue tomada en el siglo XIX, tras los estudios de Pasteur y Koch, para definir el proceso de fermentación o putrefacción de la materia orgánica por microorganismos ^{3,4}.

Si tuviéramos que nombrar una enfermedad como la más característica de las que se atienden en las UCI, esa sería la sepsis, la causa más frecuente de muerte en UCI no coronarias ^{3, 5, 6}. En la edad pediátrica es muy frecuente su diagnóstico y uno de los principales motivos de ingreso a las UCI en el mundo, con importante morbimortalidad para los pacientes y elevado costo para la sociedad ⁷⁻¹⁴.

A escala mundial, es la principal causa de muerte en niños. Anualmente se notifica que 1,6 millones de neonatos mueren por infección y 60 % de este total corresponden a enfermedades notificables en países en desarrollo¹⁵.

El panorama mundial en relación con la sepsis no es homogéneo. En los países desarrollados como los EUA y Europa, las vacunas redujeron 99 % de las muertes a causa de las enfermedades que previene; mientras que la problemática de los países en desarrollo es otra, lo cual está en relación con la no aplicación de intervenciones relativamente simples que han demostrado ser efectivas en su disminución ¹⁵.

Según señala la OMS, la mayoría de las muertes de menores de 5 años sigue siendo provocada por una pequeña cantidad de afecciones, entre ellas: neumonía, enfermedad diarreica aguda, malaria y sarampión. Asimismo, 80 % de las defunciones por esas causas podría atribuirse a sepsis. El problema adquiere suma importancia cuando se

considera que un gran número de esos niños vive en diferentes partes del planeta, sobre todo en países del tercer mundo, donde la disponibilidad de recursos para proporcionarles un tratamiento eficaz es muy limitada. Cada hora que el niño permanece en choque aumenta en doble la mortalidad ^{16,17}.

La sepsis severa, el choque séptico y el síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO) de causa infecciosa, constituyen la etapa final común de muchas enfermedades que llevan a la incapacidad o a la muerte a millones de niños en el mundo, esta mortalidad se incrementa desde el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), al shock séptico y según los estudios varía entre 5-55% ¹⁸⁻²⁰.

Por un lado, noticias alentadoras como el control de enfermedades virales por el uso generalizado de vacunas efectivas, contrastan con la incidencia creciente de la tuberculosis o las diarreas infecciosas, con millones de muertes anuales cada una. Del mismo modo es la aparición de gérmenes emergentes como agentes de enfermedad, muchos de ellos producto de mutaciones, algunas condicionadas por el inapropiado uso y abuso de antibióticos. Por todo lo antes expuesto es que la sepsis ya se considera como la epidemia del siglo XXI, y es definida como una enfermedad reemergente ²¹.

Esta constituye un conjunto de manifestaciones sistémicas causadas por la respuesta inmune que ofrece el huésped a la infección, la cual está destinada, en un principio, a favorecer su defensa. Puede ser causada por diferentes agentes infecciosos. Entre los más frecuentes predominan las bacterias, seguidas por los virus, parásitos y, con menor frecuencia, los hongos entre otros, de acuerdo con las características del huésped, la edad y el lugar de adquisición de la infección. Todos estos microorganismos pueden producir el mismo cuadro clínico ^{7,22}.

Los niños tienen su propio comportamiento epidemiológico y son los recién nacidos, los lactantes y los pacientes inmunocomprometidos las poblaciones donde se encuentra la más alta morbilidad y mortalidad ⁷.

En décadas anteriores se presentaba dificultad con la terminología sobre los conceptos de infección, sepsis, septicemia, síndrome séptico y estado de choque séptico. La falta de una definición precisa para estos términos creó gran dificultad para valorar la

gravedad de los procesos infecciosos y poder diferenciar las etapas clínicas producidos por estos ¹⁶.

No fue hasta agosto de 1991 que los miembros del *American Collage of Chest Physicians* (ACCP) celebraron, en los Estados Unidos, una conferencia de consenso donde delinearon los objetivos y acuerdos para una conceptualización uniforme que pudiera ser aplicada a la sepsis y sus trastornos relacionados ¹⁶. En el marco de dicha conferencia, Roger Bone ²³, resumió en diferentes etapas evolutivas y con criterios clínicos simples, la relación sepsis-choque séptico, la que quedó estratificada en los estadios siguientes: 1) Infección; 2) Liberación de endotoxinas y productos microbianos; 3) Liberación de mediadores de la inflamación; 4) Sepsis; 5) Síndrome séptico (SS) con disfunción multiorgánica (DMO) o sin esta; 6) Choque séptico con DMO o sin esta; 7) Recuperación o muerte como estado final ¹⁶.

Estos criterios, ampliamente reconocidos en el ámbito internacional, han sido adecuados a los diferentes grupos de edades por Fisher y Fanconi ²⁴, convirtiéndose en un instrumento de incalculable valor para todos los médicos, pero en particular para los que tratan niños ¹⁶.

Todos ellos constituyen distintas fases en el curso de un mismo proceso y en este contexto se debe valorar, tanto desde el punto de vista fisiopatológico y diagnóstico, como desde las acciones terapéuticas que cabe proponer ante una situación determinada ¹⁹⁻²⁷.

El reconocimiento del diagnóstico de esta entidad clínica en el niño, ha transitado por un largo camino que comenzó hace más de dos décadas, con la aparición de los trabajos de Bone ²³, en relación con una terminología unificada para designar los procesos relacionados con el síndrome séptico.

En 2002 aparece la campaña Sobreviviendo la sepsis (CSS), como un esfuerzo conjunto en el que participan tres sociedades científicas: la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos Médicos (European Society of Intensive Care Medicine), el Foro Internacional sobre Sepsis (International Sepsis Fórum) y la Sociedad de Medicina Intensiva (Society of Critical Care Medicine), apoyadas por la industria farmacéutica.

Esta campaña tenía como principal objetivo concienciar sobre el problema y conseguir una reducción de la mortalidad de la sepsis (en un 25% para el año 2009). Una de sus fases suponía el desarrollo de pautas de actuación clínica sobre sepsis grave y shock séptico. Así, fruto del consenso internacional de varias sociedades científicas se publicaron las guías sobre el manejo de sepsis grave y shock séptico en el año 2004, que han sido actualizadas en el año 2008 y 2012. Además de las recomendaciones generales, en ambas guías existe un apartado específico para la sepsis pediátrica ^{28, 29}.

Con el propósito de elaborar definiciones aplicables al paciente pediátrico, varias modificaciones fueron propuestas, hasta que aparece “La Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis en Pediatría” publicadas en 2005 ⁷, que amplió otras variables, según grupos de edades y características fisiológicas, desde recién nacidos a 18 años, que se encuentra vigente en el mundo.

Justificación del estudio

En Cuba, desde hace varios años, han ocurrido defunciones consecutivas a infecciones en niños menores de un año asociados a un cuadro de choque séptico. En el 2012, según informe del Anuario Estadístico de Salud ³⁰, la sepsis ocupó el tercer lugar entre las causas de muerte en los niños menores de 1 año, con tasas de 0,4 x 1 000 nacidos vivos ³⁰. Por la trascendencia que tiene la muerte a estas edades, esta entidad clínica se mantiene como un problema de salud.

En el HPDSMP, es atendida la población pediátrica de los municipios Habana del Este, Guanabacoa, Regla, Cotorro, San Miguel del Padrón. En este centro, la sepsis constituye la primera causa de mortalidad de los niños atendidos en la institución, especialmente los ingresados en la sala de cuidados intensivos. Solo en el año 2012, más del 80 % de los fallecidos murieron por esta causa.

Razón por la cual decidimos realizar la presente investigación, encaminada a describir las características de los casos clínicos con sepsis, que podrá ser generadora de nuevas investigaciones, sobre el tema.

Al concluir este estudio pudieran darse respuesta a determinadas interrogantes:

¿Cuáles son las características de los pacientes a los que se les diagnostica una sepsis en el servicio de cuidados intensivos?

¿Qué factores pudieran estar relacionados con la mortalidad por sepsis?

OBJETIVOS

1. Describir las características de los pacientes con sepsis, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, del HPDSMP, entre enero de 2011 y agosto de 2012, según variables de interés clínico, epidemiológico y microbiológico.
2. Determinar la asociación entre diferentes factores de riesgo y la mortalidad de los pacientes.

MARCO TEORICO

Sepsis pediátrica. Generalidades

Los griegos de la antigüedad se referían a la sepsis como pudrición, descomposición o putrefacción. Galeno y Celso describieron los signos de la inflamación como vasodilatación periférica (rubor), fiebre (calor), dolor, aumento de la permeabilidad capilar (tumor), y disfunción orgánica (funcio laesa)^{31,32}.

El concepto moderno de sepsis se ha centrado en la respuesta humana a los organismos invasores³². Infección y sepsis son dos conceptos diferentes, no obstante, frecuentemente, el uso de ambos términos es incorrecto o confuso³³, pues a pesar de que todos los pacientes con sepsis tienen una infección, lo contrario no es necesariamente cierto, es decir, no todos los pacientes con infección tienen sepsis³². Definiéndola por consenso en 1991, como la respuesta inflamatoria del huésped a la infección.

Para simplificar, se definió SRIS sobre la base de 4 variables: temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, y recuento de glóbulos blancos^{31, 32}. Para que un paciente cumpla con los criterios de SRIS solo se requiere la presencia de anomalías menores de estas variables^{31, 32}. Estos criterios clínicos simples permitieron a los investigadores identificar a los pacientes que podían participar en los ensayos de sepsis y fueron adoptados rápidamente^{31,32}.

Una segunda Conferencia de Consenso en 2001 intentó revisar los criterios de SRIS, pero no pudo llegar a concretar una lista de variables que definan la sepsis. Si los delegados ampliaban la lista de posibles criterios clínicos corrían el riesgo de que la definición resultara menos específica. También trataron de enumerar criterios mayores y menores, como la endocarditis, pero no pudieron identificar ninguno significativo³².

Los criterios de SRIS son tan sensibles que algunos reportes informan que hasta el 90% de los pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos cumple con esos criterios^{31, 32, 34}. El SRIS puede estar ocasionado por muchos procesos clínicos no

infecciosos, como los traumatismos graves, las quemaduras, la pancreatitis y los episodios de reperfusión isquémica.

Mientras que la sepsis en los niños, es la causa mayor de muerte en países industrializados, donde existe acceso a Unidades de Cuidados Intensivos, la mortalidad global por sepsis severa, es mucho más baja que en los adultos, estimada en 2 a 10%³⁵⁻³⁷.

En Estados Unidos la mortalidad hospitalaria por sepsis grave en niños previamente sanos es del 2%, mientras en niños con enfermedades crónicas es cuatro veces superior³⁵.

Las definiciones de sepsis, sepsis severa, shock séptico y síndrome de disfunción múltiple de órganos, son similar a las definiciones de adultos, diferenciándose en los parámetros cardiovasculares, respiratorios y del conteo de células blancas⁷.

Infección:

Infección sospechada o probada (por cultivo positivo o reacción cadena polimerasa) causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos en el examen clínico, imagen, o pruebas de laboratorio (como presencia de leucocitos en líquido normalmente estéril, perforación visceral, radiografía compatible con neumonía, exantema petequeal o purpúrico o púrpura fulminante)⁷.

La infección se acompaña de una respuesta del huésped y, de hecho, es un componente importante para diferenciar la infección de la mera colonización. Casi cualquier infección, incluso una enfermedad viral menor, típicamente se asocia con fiebre y otras alteraciones como la taquicardia, cierto grado de hiperventilación y leucocitosis. Esta respuesta del huésped tiene aspectos beneficiosos; la reducción o ausencia de dichos signos de respuesta podrían sugerir que el individuo está inmunocomprometido³².

Descifrar el papel de la infección en la patogénesis del SRIS ha sido difícil porque la inflamación estéril (presente, por ejemplo en el trauma grave, las quemaduras y la pancreatitis) y la infección pueden provocar signos clínicos de inflamación sistémica

aguda similares. Por otra parte, en cualquier paciente podrían estar presentes simultáneamente varios factores de estrés ³¹.

Generalmente, la infección bacteriana se puede diagnosticar mediante métodos convencionales (cultivo, sensibilidad) y el sitio de la infección puede ser identificado por los hallazgos clínicos, complementados con exámenes radiográficos.

Las infecciones micóticas y parasitarias se sospechan por el contexto clínico. Las infecciones virales pueden ser un desafío diagnóstico fuera de una epidemia o pandemia epidemiológicamente definidas, pero los nuevos análisis basados en los ácidos nucleicos están permitiendo un diagnóstico más rápido y preciso ³¹.

Bacteriemia:

Presencia de bacterias viables en sangre. No se debe considerar sinónimo de sepsis porque la bacteriemia puede ser transitoria y asintomática o sin una repercusión clínica importante para el enfermo. Además, bacterias viables en sangre pudieran solo ser encontradas en el 50% de los casos de sepsis graves y shock sépticos. ³²

Los microorganismos que causan infección se diseminan usualmente a partir del sitio primario de su localización, utilizando la vía hematógena o linfática (bacteriemia, presencia de microorganismos en sangre), de aquí la importancia particular que adquiere la positividad de la muestra de sangre para declarar a un paciente en estado séptico.

Los microorganismos causantes de sepsis difieren entre los países, en los que influyen factores como el nivel de desarrollo, la zona geográfica y las prácticas terapéuticas aplicadas ³³.

SRIS: (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)

Respuesta a una variedad de insultos como: infección, pancreatitis, isquemia, politraumas, daño tisular, shock hemorrágico, lesión por inmunocomplejos y administración de mediadores.

El SRIS se definirá por la presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, uno de los cuales debe ser alteración de la temperatura o recuento leucocitario (criterios pediátricos anexos 1 y 2), no explicables por otras causas:

1. Temperatura corporal central $> 38,5^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$ (rectal, vesical, oral o sonda central).
2. Taquicardia, definida como una elevación > 2 DE (desviaciones estándar) de la media para su edad en ausencia de estímulos externos, medicación o estímulo doloroso; o elevación persistente inexplicable durante 0,5-4 horas; o por debajo del año de edad, bradicardia $<$ percentil 10 para su edad en ausencia de estímulo vagal, medicación beta-bloqueante o cardiopatía congénita o disminución de la frecuencia inexplicable durante más de 0,5 horas.
3. Taquipnea: frecuencia respiratoria > 2 DE sobre la media para la edad, o ventilación mecánica para un proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular o anestesia general.
4. Recuento leucocitario elevado o disminuido para su edad (no secundario a quimioterapia) o $>10\%$ (mayor de 10%) de neutrófilos inmaduros.

Sepsis:

SRIS en presencia, o como resultado, de infección sospechada o confirmada. Los hallazgos de SRIS no deben ser explicados por otras causas.

Varios procesos infecciosos que se asocian con la lesión tisular aguda y la activación inmunitaria innata pueden inducir un síndrome clínico similar a la sepsis, incluyendo el politraumatismo, la pancreatitis, el rechazo del trasplante y la enfermedad autoinmune³³.

La sepsis difiere de la inflamación estéril, no por la naturaleza de las vías de respuesta activadas por el huésped, o por los tipos de disfunción de órganos, sino por la presencia de un proceso infeccioso subyacente³³. Por lo tanto, la prioridad en el manejo de un

paciente con sepsis es identificar el foco de infección invasiva. La gama de infecciones que pueden inducir la sepsis es amplia, y el fenotipo clínico está, al menos en parte, determinado por el organismo infectante³³.

En la sepsis, las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias coexisten y pueden llevar a la inmunosupresión. La respuesta que predomina en el fenotipo clínico varía entre los pacientes y a lo largo del tiempo en cada paciente³².

Sepsis Grave:

Sepsis más disfunción de: disfunción cardiovascular o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$, infiltrado bilateral agudo, no evidencia de fallo cardíaco izquierdo) o dos o más disfunciones del resto de órganos (respiratoria, renal, neurológica, hematológica o hepática)⁷.

Shock Séptico:

Sepsis y disfunción orgánica cardiovascular (anexos 3). La definición de shock séptico persiste probablemente como el punto más problemático. Hasta este último consenso pediátrico se definía como “hipotensión arterial (Presión Arterial ≤ 2 DE para la edad) y/o hipoperfusión periférica, manifestada por relleno capilar lento”. No obstante, en este último consenso se define por la presencia de disfunción cardiovascular. Esto es debido a que una de las principales diferencias en el shock séptico entre adultos y niños es que los niños pueden estar gravemente enfermos y mantener al mismo tiempo cifras de tensión arterial normales hasta fases muy avanzadas^{7, 29, 38-41}.

SDMO:

Según criterios de disfunción del consenso internacional⁷. Este incluye seis disfunciones de sistemas como sigue: cardiovascular, respiratorio, renal, neurológico, hematológico y hepático (anexos 3).

Disfunción cardiovascular:

Después de la administración de bolo de fluido isotónico ≥ 40 ml/kg (mayor o igual a 40 ml por kg) en una hora.

- Hipotensión $< p$ 5 (menor percentil 5) para la edad o PA (presión arterial) sistólica < 2 DS para la edad.

- Necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal (dopamina > 5 ug/Kg/min o Dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis).
- Dos de los siguientes:
 - Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base > 5.0 mEq/l.
 - Aumento del lactato arterial > 2 veces del valor normal.
 - Oliguria: diuresis < 0.5 ml/kg/h.
 - Relleno capilar: > 5 seg
 - Diferencia de temperatura central/ periférica > 3 °C

Los mediadores inflamatorios involucrados en la disfunción cardiovascular son: prostaglandina E2 (PGE2), prostaciclina y el tromboxano A2 (TxA2), que producen taquicardia. Factores depresores del miocardio como el óxido nítrico (NO), factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), interleuquinas 1 y 6 (IL1 - IL6). La hipotensión se debe a la caída del gasto cardíaco generada por el factor activador plaquetario (PAF) y a los factores depresores del miocardio ¹⁶.

Disfunción respiratoria:

- $PaO_2/FiO_2 < 300$ en ausencia de enfermedad cardíaca cianótica o enfermedad pulmonar preexistente.
- $PaCO_2 > 65$ torr o 20 mmHg mayor del valor basal de $PaCO_2$.
- Aumentos de requerimientos de O_2 o más de 50% de FiO_2 para mantener $SatO_2$ 92%.
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva

La taquipnea y la hiperventilación son provocadas por el TxA2, la PGE2 y la prostaciclina. El aumento de la permeabilidad alveolocapilar es causada por el TNF alfa, IL1, interleuquina 8 (IL8), PAF, las fracciones activadas del sistema de complemento C3a y C5a, la bradiquinina, la histamina, la serotonina, la elastasa de los leucotrienos y el TxA2 ¹⁶.

Disfunción neurológica:

- Score de coma de Glasgow (GCS) < 11
- Cambios agudos del estado de conciencia con disminución de ≥ 3 puntos de GCS basal.

Aunque existen datos que sugieren que las citoquinas proinflamatorias suprimen la función de este sistema, los efectos acumulativos de la hipotensión y la hipoxemia pueden ser los responsables de los cambios agudos en el estado mental ¹⁶.

Disfunción hematológica:

- Plaquetas < 80.000/mm³ o disminución del 50% del recuento plaquetario previo más alto en últimos tres días (para pacientes hemato/oncológicos crónicos).
- INR > 2.

La IL 1 y el factor estimulante de colonias de neutrófilos (FECN), estimulan la liberación de neutrófilos por la médula ósea que deriva en leucocitosis y desviación izquierda. La acumulación de los neutrófilos en los diferentes órganos diana, seguida de su activación y degranulación, es responsable de la leucopenia ¹⁶.

Disfunción renal:

- Creatinina sérica \geq dos veces del límite normal para la edad o aumento al doble del valor basal.

Disfunción hepática:

- Bilirrubina sérica \geq 4 mg/dl (no aplicable a recién nacido).
- Alanina transaminasa dos veces mayor del límite normal para la edad.

La disfunción hepática, renal y son provocadas por la toxicidad del NO, que inhibe la respiración mitocondrial y produce una alteración de la utilización tisular de oxígeno. El estado de shock, junto con las acciones del TxA₂, PGE₂ y la prostaciclina, son los responsables de la acidosis láctica ¹⁶.

La citólisis producida por la activación del sistema del complemento y el edema intersticial. Este último es consecuencia del aumento de la permeabilidad capilar producido por el TNF alfa, la IL1, la IL8, el PAF, las fracciones del complemento C3a y C5a, la bradiquinina, los leucotrienos LTB₄ y LTC₄, el TxA₂ ¹⁶.

El sistema reticuloendotelial del hígado, que actúa como filtro mecánico e inmunológico de la sangre que proviene del sistema portal en los pacientes séptico, suele ser

disfuncional y esto trae como consecuencia el paso de neutrófilos y citoquinas desde la microcirculación hepática hasta la circulación sistémica donde se produce la adhesión, acumulación y degranulación de los mismos órganos diana con la consecuente potenciación de la respuesta inflamatoria sistémica ¹⁶.

Sepsis pediátrica en Cuba

Antes de 1985, se recomendaba a todos los lactantes febriles menores de 2 meses, hospitalización y antibióticos parenterales luego de una evaluación completa para sepsis, sin embargo, este enfoque presentaba la desventaja de hospitalizaciones innecesarias, infecciones nosocomiales, uso indiscriminado de antibióticos, aparición de resistencia bacteriana, y efectos adversos de los antibióticos ^{42, 43}.

A finales de la década de 1980 y principios de 1990, los investigadores cambiaron sus estrategias y apuntaron a identificar a los pacientes según los riesgos, apareciendo los que podrían ser tratados con observación (ambulatoria u hospitalaria) y sin tratamiento antibiótico ⁴³. Los factores de riesgo anuncian el peligro de que se rompa el equilibrio que representa la salud y favorecen al desequilibrio que es la enfermedad ⁴².

La vulnerabilidad de una comunidad, grupo de individuos, familias o individuos a sufrir enfermedad, accidentes y muertes prematuras está determinada por la presencia de estos factores de riesgo ⁴².

En Cuba la identificación de los factores de riesgo en el niño, determina la evolución desfavorable del paciente y deciden su ingreso hospitalario independiente de la gravedad de su cuadro.

En Cuba, aunque tenemos ausente hace más de una década, muchas enfermedades prevenibles por vacunación, logrando tener tasas de mortalidad infantil inferior a países desarrollados, no se reportan muertes por muchas enfermedades, entre ellas la polio, el sarampión y la malaria, sin embargo la sepsis se mantiene dentro de las cinco primeras causas de muerte en la edad pediátrica ³⁰. Por la trascendencia que tienen los fallecimientos a estas edades, esta entidad clínica se mantiene como un problema de salud.

A finales de la década de 1990 se implementó un programa donde se intentaba estratificar los pacientes pediátricos con sospecha o diagnóstico de sepsis, dividiéndose los riesgos en sociales y biológicos, influyendo positivamente en el manejo, seguimiento y resultados de la atención de estos pacientes. El programa impactó en los resultados positivos de la atención de la madre y el niño (programa de reducción de la mortalidad infantil y materna).

Fisiopatología de la respuesta inmune frente a una infección bacteriana

La evolución de una enfermedad infecciosa en un individuo involucra toda una secuencia de interacciones entre el microorganismo y el huésped, que incluyen la entrada del agente, la invasión y colonización de los tejidos, la evasión del sistema inmune y el daño hístico o alteración funcional de los tejidos ⁴⁴.

La enfermedad infección es el resultado de la propia respuesta del hospedero frente a las bacterias y sus productos, determinada genéticamente y que en última instancia decidirá la severidad de esta respuesta y de la enfermedad, en interacción con la virulencia del agente y el tamaño del inóculo ^{44, 45}.

La defensa contra bacterias esta mediada por la inmunidad natural y adquirida. Diferentes tipos de bacterias estimulan distintas respuestas linfocitarias y diversos mecanismos efectoros.

La principal respuesta inmune protectora contra las bacterias extracelulares consiste en la producción de anticuerpos específicos, que opsonizan las bacterias para facilitar la fagocitosis y activan el sistema del complemento. Las toxinas producidas por estas bacterias son también neutralizadas y eliminadas por anticuerpos ⁴⁴.

La inmunidad contra las bacterias intracelulares, es principalmente celular, y consiste de linfocitos T-CD4⁺ que activan los macrófagos y de linfocitos T-CD8⁺ citolíticos ⁴⁴.

Los patrones moleculares de los agentes microbianos son identificados por los receptores de los patrones de reconocimiento (toll-like receptores-TLRs) presentes en las células inmunes del huésped que interactúan con estas moléculas de los

microorganismos con cierta especificidad a través de los adaptadores de estos receptores para los ligandos bacterianos ^{46, 47}.

Los patrones moleculares de los agentes microbianos actúan como detonantes de la respuesta inmune y son los responsables directos de los efectos deletéreos que pueden tener las enfermedades infecciosas en el organismo ⁴⁶.

Los detonantes incluyen a las moléculas de superficie como: las endotoxinas, lipoproteínas, proteínas de membrana externa, flagelinas, fimbrias, peptidoglicanos, lipoproteínas relacionada con ácido lipoteicoico y peptidoglicanos, ácido muránico entre otros, y los producidos por la lisis de las bacterias como las proteínas de choque térmico o fragmentos de ácido desoxirribonucleótidos ⁴⁶.

Secundariamente a esta interacción entre las bacterias y el huésped ocurren eventos intracelulares secuenciales en las células inmunitarias, el epitelio, el endotelio y el sistema neuroendocrino, con liberación de los mediadores o citoquinas inflamatorias que median la ejecución y ampliación de la respuesta inmune a los microorganismos invasores y que controlan esta respuesta ⁴⁵⁻⁴⁷.

Las citoquinas durante el proceso infeccioso se dividen en dos grandes grupos. Las proinflamatorias: factor de necrosis tisular (FNT), interleucina (IL)1, 6, 8, y las contrarreguladoras o antiinflamatorias: IL4, 10, 13, antagonistas del receptor de la IL1 (IL1r), receptores solubles de FNT (FNYrs) y Fc de linfocitos T ⁴⁶⁻⁴⁸.

Las citoquinas proinflamatorias aparecen en las primeras 4 a 6 horas de la infección de los monocitos y células endoteliales activadas, son llamadas de “avanzada” y dan los primeros indicadores de respuesta a la infección como: fiebre, taquicardia, taquipnea e inician la activación del resto de los sistemas implicados y las citoquinas antiinflamatorias que tratan de controlar la respuesta inflamatoria excesiva, la hiperproducción de citoquinas, sus efectos adversos y la unión de las citoquinas proinflamatorias con las células dianas ⁴⁸.

Las bacterias y sus detonantes, toxinas ó productos son considerados pirógenos exógenos, sustancias que provienen del exterior del cuerpo y estimulan la síntesis de los

pirógenos endógenos por diversas células como: monocitos sanguíneos circulantes, macrófagos tisulares, células de Kupffer del hígado, linfocitos, células sinoviales, células del sistema nervioso central, células del músculo liso vascular y endotelial ^{45, 46, 49}.

Otras sustancias producidas en el interior del organismo no son pirógenas, pero son capaces de estimular a los pirógenos endógenos y producir fiebre; estas sustancias son: los complejos antígenos y anticuerpos en presencia del complemento, los componentes del complemento, los productos linfocitarios, los ácidos biliares y los metabolitos de los esteroides andrógenos. La variedad de sustancias que pueden producir fiebre explica las múltiples causas de esta respuesta adaptativa de casi todos los vertebrados, que se activa como parte de la reacción de fase aguda de la respuesta inmune y se explica por un cambio en el umbral de regulación de la temperatura en el sistema hipotalámico ⁵⁰.

La interleucina (IL) 1- β es conocida como un pirógeno endógeno por excelencia, al igual que la IL-6, el factor de necrosis tumoral (FNT- α) y el interferón (IFN) β e IFN- γ secretadas por los mastocitos sanguíneos, macrófagos tisulares y otras células durante la respuesta inmune frente a una bacteria ⁴⁹.

Estos pirógenos endógenos estimulan directamente a las células del endotelio del hipotálamo por medio de los órganos circunventriculares próximos al hipotálamo que carecen de barrera hematoencefálica y permiten el contacto con los pirógenos endógenos a través de los capilares fenestrados ⁴⁹.

El hipotálamo estimulado produce prostaglandinas E2 (PG-E2) que actúan sobre las neuronas termosensibles del hipotálamo anterior o preóptico reajustando el termostato corporal por encima del punto prefijado con incremento de la conservación y la generación de calor, la que eleva de este modo la temperatura corporal central ^{49, 51}.

La hipótesis actual sobre la patofisiopatología de la sepsis indica que las citoquinas proinflamatorias desencadenan el SRIS e inducen la liberación de las citoquinas antiinflamatorias con el objetivo de limitar la respuesta inflamatoria ^{47, 52}. Estas respuestas coexisten y pueden llevar a la inmunosupresión. La respuesta que predomina en el fenotipo clínico varía entre los pacientes y a lo largo del tiempo en cada paciente.

Se ha llegado a plantear en el Fórum del 2010 que "La sepsis es una condición que amenaza la vida y aparece cuando la respuesta corporal a una infección daña a sus propios tejidos y órganos".

Las citoquinas poseen una gama de efectos biológicos que los definen como mediadores primarios de los cambios hemodinámicos, inmunológicos y metabólicos del SRIS ⁴⁶.

El exceso de citoquinas proinflamatorias o antiinflamatorias desencadenan el SRIS en las primeras, el síndrome antiinflamatorio compensador (SACI) en las segundas y el síndrome mixto de las respuestas antagonistas (SAIM) cuando no se trata de una respuesta puramente proinflamatoria o antiinflamatoria y finalmente el "CHAOS" resultante de estos desequilibrios, donde *C* es compromiso cardiovascular (Shock), predominio del SRIS, *H* homeostasis (equilibrio entre SRIS y SACI), *A* apoptosis (muerte celular con mínima inflamación), *O* disfunción orgánica (predominio del SRIS) y *S* supresión del sistema inmunitario (predominio SACI) ⁴⁷.

El equilibrio dinámico entre proinflamatorio y antiinflamatorio es vital para mantener la homeostasis del organismo y el éxito de la respuesta inmune contra una bacteria, localizar el proceso infeccioso, evitar la sepsis y sus graves consecuencias y lograr la curación de la infección.

Los eventos fisiopatológicos que ocurren en el huésped, después de una infección por una bacteria, no controlada por los mecanismos de la respuesta inmune, se expresan clínicamente en diferentes enfermedades o complicaciones que pueden comprometer la vida de los pacientes y en los cuales es de vital importancia el diagnóstico en las primeras horas.

Factores de riesgo de sepsis.

Entre los factores de riesgo de sepsis figuran los biológicos y los sociales.

Biológicos:

- Prematuridad (cobra importancia en el menor de 3 meses).
- Desnutrición proteicoenergética.
- Enfermedades crónicas subyacentes.

- Egreso hospitalario de menos de 7 días.
- Antibioticoterapia inespecífica de menos de 48 horas de impuesta.
- Factores genéticos.

Sociales:

- Bajo nivel socioeconómico familiar.
- Bajo nivel cultural familiar.
- Mala calidad de la atención familiar al niño.
- Poca accesibilidad a la asistencia médica.
- Imposibilidad del seguimiento por el médico de familia.

Todos estos factores tendrán que investigarse siempre durante la evaluación individual de cada paciente pediátrico con sepsis, influyendo en la conducta final tomada ¹⁶.

Tratamiento.

La conducta frente a un paciente con sepsis, estado de shock séptico o ambos, debe incluir de forma ideal, tres aspectos terapéuticos diferentes. Estos se basan en la estabilización hemodinámica y oxigenación tisular, el control de la infección y la modulación de la reacción inflamatoria del huésped, esta última puede estar en fase de investigación experimental y clínica ¹⁶.

1. Estabilización hemodinámica y oxigenación tisular.
 - a) Terapia hidroelectrolítica: soluciones cristaloides (lactato Ringer, solución salina normal), soluciones coloidales (plasma, albúmina) u otros.
 - b) Suministro de oxígeno.
 - c) Drogas vasoactivas o inotrópicas (dopamina, Dobutamina, adrenalina, noradrenalina, amrinonona, vasodilatadores).
2. Control de la infección.
 - a) Agentes antimicrobianos (de acuerdo a protocolos implementados en cada centro de salud, sala de hospitalización u asistencia de pacientes).
 - b) Drenaje de abscesos.
 - c) Remoción de cuerpos extraños o catéteres infectados.

3. Modulación de la reacción inflamatoria del huésped.
- a) Anticuerpos contra: productos bacterianos, citoquinas, receptores de adhesión en leucocitos o endotelio.
 - b) Esteroides según la entidad.
 - c) Pentoxifilina.
 - d) Estatinas.
 - e) Recolectores de los radicales libres del oxígeno.
 - f) Bloqueadores del óxido nítrico.

DISEÑO METODOLOGICO

Se realizó estudio de casos clínicos. El universo estuvo constituido por 73 pacientes pediátricos con diagnóstico de sepsis, durante el período de enero de 2011 a agosto de 2012 ingresados en la UTIP del HPDSMP.

Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes ingresados a las UTIP, en el período señalado, que presentaron sepsis en la admisión a la unidad o durante su hospitalización en la misma.
- Edades entre 1 mes y 18 años.

Criterios de exclusión:

- Pacientes terminales o con cuidados paliativos exclusivos o limitación de esfuerzo terapéutico.
- Pacientes a los que se les realiza un diagnóstico alternativo que excluye sepsis.

Definición de caso de sepsis:

Se definió la sepsis según el consenso internacional dado a conocer en el año 2005, para los pacientes pediátricos⁷, a través del cual se rige el servicio de terapia intensiva del centro.

La sepsis se define como un SRIS en presencia, o como resultado, de infección sospechada o confirmada. El espectro clínico de la sepsis comienza cuando una infección sistémica (bacteriemia, viremia, fungemia) o una infección localizada (ejemplo: meningitis, neumonía, pielonefritis, etc.) producen una afectación sistémica, y pueden progresar desde una sepsis, a sepsis grave, shock séptico, SDMO y por último a la muerte³⁵⁻³⁷. Actualmente se define por consenso de expertos⁷.

Para dar cumplimiento a los objetivos trazados, se analizaron variables de tipo cualitativas (categóricas) y cuantitativas.

Operacionalización de las Variables según objetivos:

Para dar cumplimiento a los objetivos trazados se estudiaron las siguientes variables.

Variables	Operacionalización de las variables.		
	Naturaleza de la variable	Escala de clasificación	Definición de categorías de la escala
Variables socio demográficas.			
Género	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Definido según sexo biológico.
Edad	Cuantitativa continua	1 mes-1 año 2-5 años 6-12 años 13-18 años	Edad según fecha de nacimiento en la historia clínica. (grupos de edades por consenso) ⁷
Color de la piel	Cualitativa nominal	Blanca Negra Mestiza	Según registro de historia clínica.
Epidemiología			
Clasificación epidemiológica de la sepsis en Cuba ^{3, 16, 53, 54} .	Cualitativa nominal	Grupo I Grupo II Grupo III	Grupo I (sin factor de riesgo conocido previo), grupo II (con factor de riesgo conocido), grupo III (infección intrahospitalaria o nosocomial, más reciente conocida como asociada a la asistencia sanitaria).
Variables clínicas.			
Estadio clínico de la Sepsis	Cualitativo ordinal	Sepsis Sepsis severa Shock séptico SDMO	Según registro de historia clínica (clasificación de consenso) ⁷

Eventos de sepsis	Cuantitativa ordinal	Numérica desde: 1, 2, 3,4, 5....	Según historia clínica. (El paciente puede presentar más de un evento).
Disfunción orgánica			
Presencia de disfunción cardiovascular	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según historia clínica. (Se realizó teniendo en cuenta el consenso internacional de la sepsis pediátrica) ⁷ .
Presencia de disfunción respiratoria	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según historia clínica. (Se realizó teniendo en cuenta el consenso internacional de la sepsis pediátrica) ⁷ .
Presencia de disfunción neurológica	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según historia clínica. (Se realizó teniendo en cuenta el consenso internacional de la sepsis pediátrica) ⁷ .
Presencia de disfunción hematológica	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según historia clínica. (Se realizó teniendo en cuenta el consenso internacional de la sepsis pediátrica) ⁷ .
Presencia de disfunción renal	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según historia clínica. (Se realizó teniendo en cuenta el consenso internacional de la sepsis pediátrica) ⁷ .
Presencia de disfunción hepática	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según historia clínica. (Se realizó teniendo en cuenta el consenso internacional de la sepsis pediátrica) ⁷ .
Tratamiento			
Utilización de fluidos cristaloides en el tratamiento	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según historia clínica. (se consideró fluidos cristaloides a la solución Salina fisiológica al 0.9% y

			la solución de Ringer lactato)
Utilización de fluidos coloides (gelatinas)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según historia clínica. (se consideró fluido coloide al gelafusín)
Utilización de hemoderivados: glóbulos	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según historia clínica. (se consideró la transfusión de glóbulos)
Utilización de Albumina	Cualitativa nominal dicotómica	Si N	Según historia clínica. (se consideró la utilización de albumina humana al 20%)
Utilización de corticoides bajas dosis	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según historia clínica. (se consideró la utilización de hidrocortisona a 50mg/m ² /24 horas en shock septico o shock septico con SDMO)
Utilización de drogas vasoactivas	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según historia clínica. (se consideró el uso de Dobutamina, dopamina, adrenalina, norepinefrina o vasopresina)
Utilización de soporte ventilatorio mecánico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según historia clínica. (se consideró la utilización de ventilación mecánica)
Utilización de Inmunoestimuladores. (Factor de transferencia)	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según historia clínica. (se consideró el uso de factor de transferencia)
Utilización de antimicrobianos	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según historia clínica (se consideró la utilización de antibióticos, antivirales y antimicóticos por vía

			parenteral)
Características de la infección.			
Infección confirmada microbiológicamente	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según historia clínica (si afirmación incluye sitio de aislamiento y microorganismo)
Procedencia de la infección	Cualitativa nominal dicotómica	Comunidad Hospital	Según historia clínica. (infección adquirida en la comunidad e infección adquirida en el hospital o relacionada con la asistencia sanitaria)
Localización de la infección	Cualitativa nominal dicotómica	Sin localización (sepsis clínica) Con localización	Según historia clínica. Sin localización: sepsis clínica Con localización: Respiratorio, Gastrointestinal, Sistema nervioso central, Piel y partes blandas, Osteomioarticular.
Estadía en UTIP	Cuantitativa continua	Menos 24 horas 24 a 71 horas 3 a 7 días Más de 7 días	Según registro de historia clínica. (se consideró menos de 24 hrs, 24- 71 hrs, 3 -7 días, más de 7 días)
Estado al egreso	Cualitativa nominal dicotómica	Vivo Fallecido	Según historia clínica.

Variables microbiológicas			
Inicio de aislamiento	Cualitativa nominal	Urocultivo. Coprocultivo. Hemocultivo. Líquido cefalorraquídeo. (LCR) Líquido pleural. Catéter profundo.	Según historia clínica. (Cultivo de: orina, heces, sangre, LCR, líquido pleural, catéter profundo).
Gémenes identificados	Cualitativa nominal	Germen específico	Según historia clínica. (cultivo positivo de germen específico)

Los factores de riesgo analizados fueron de naturaleza biológica, según programa de atención materno infantil (PAMI) (se excluyen factores genéticos) ^{3, 16, 53,54}.

- Comorbilidades: presencia de un o más trastornos (enfermedades) además de la sepsis, se especifican sistemas orgánicos.
- Prematuridad (de importancia en el menor de 3 meses): nacimiento antes de las 37 semanas de embarazo.
- Uso de antimicrobianos inespecíficos menos de 48 horas.
- Reingreso menor de 7 días: reingreso antes de cumplir 7 días de egresar de institución de salud.
- Estado nutricional: valoración según peso/talla para edad ⁵⁵. Si es \geq del 3er percentil se considerara adecuado, si $<$ será considerado desnutrido.

Estas cinco variables son consideradas cualitativas nominal, dicotómicas y se utiliza como escala de clasificación la presencia (si) o ausencia (no), para las cuatro primeras.

Técnicas y procedimientos.

1. Técnica de recogida de la información:

Se consultaron las historias clínicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de sepsis, registradas en el departamento de archivo y estadística del hospital, además el libro de registro de pacientes sépticos del servicio de terapia intensiva. Para la recogida de los datos primarios, se utilizó un formulario de recogida de datos (anexo 4).

2. Técnicas de análisis de la información:

Para el análisis de la información se confeccionó una base de datos en Microsoft Access 2007, de Windows XP, se utilizaron como medidas de resumen las frecuencias absolutas y relativas. Los resultados se presentan en tablas y gráficos, lo que facilitó la comprensión y discusión de los resultados.

Para determinar la asociación entre los diferentes factores de riesgo y el estado al egreso de los pacientes se realizó un análisis univariado, calculando el valor de la oportunidad relativa (OR), considerando significativo valores de OR superiores a 1 y estimando el intervalo de confianza (IC) de 95%.

Consideraciones éticas.

La investigación se realizó de acuerdo a cuatro principios básicos: la beneficencia, la no maleficencia, el respeto a la persona y la justicia. Considerando las normas éticas institucionales y regionales de la medicina moderna.

Por tratarse de datos en historias clínicas que no comprometen al sujeto y por no requerir de exámenes adicionales no fue necesario someter el protocolo de investigación al Comité de Ética del Hospital; con vista a la obtención del consentimiento informado para la inclusión en el estudio.

Toda la información utilizada en este estudio se conservó bajo los principios de máxima confiabilidad y en ningún caso se reflejó la identidad de las personas. El uso de la misma será únicamente con fines científicos.

En todos los casos los pacientes pediátricos resultarán beneficiados, al poderse conocer las características de la enfermedad, generando futuras interrogantes investigativas en la atención, evolución y pronóstico de los pacientes pediátricos con sepsis.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Este estudio permitió conocer las principales características de los pacientes ingresados en el servicio de cuidados intensivos del hospital pediátrico docente San Miguel del Padrón. De igual forma se determinaron las principales causas de sepsis y los principales factores de riesgos que pudieron estar asociados a la mortalidad de los mismos.

Durante el período de estudio, fueron internados en el servicio de terapia intensiva 1132 pacientes. De ellos, 73 (6,4%) presentaron el diagnóstico de sepsis. Fueron notificados 77 eventos de sepsis, para una prevalencia de 6,8 eventos por cada 100 ingresos. Predominó el sexo masculino (53,4%), el color de la piel blanca (84,9%) y más del 86% eran menores de 6 años, resultados estos que se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Casos notificados con sepsis según variables sociodemográficas. UTIP, HPDSMP, enero de 2011-agosto de 2012.

Variables	No.	%
Sexo		
Masculino	39	53,4
Femenino	34	46,6
Total	73	100,0
Color de la piel		
Blanca	62	84,9
Mestiza	8	11,0
Negra	3	4,1
Total	73	100,0
Edad		
1mes- 1 año	56	76,7
2 - 5 años	7	9,7
6 - 12 años	5	6,8
13 – 18 años	5	6,8
Total	73	100,0

Los resultados obtenidos coinciden con las características sociodemográficas de algunos estudios de sepsis pediátrica de Cuba, realizados en diferentes regiones y centros hospitalarios ^{3, 56-61}, donde predomina el sexo masculino y las primeras edades de la vida (principalmente el primer año de vida), los reportes varían desde 51 a 78%. Ninguno de ellos describe las características del color de la piel como variable, y los grupos de edades seleccionados, son de acuerdo a los informes estadísticos anuales cubanos, Encontramos dos estudios (UTIP del este de la capital ³ y del centro del país ⁶¹), que seleccionan los grupos de edades, basado en consenso de sepsis⁷.

En investigaciones realizadas en Brasil ^{62, 63}, Panamá ⁶⁴, Venezuela ⁶⁵ y Colombia ⁶⁶ los resultados encontrados en cuanto al sexo y la edad fueron similares a los obtenidos en la presente investigación. Sin embargo, en un estudio de cohorte prospectivo realizado en Argentina ⁶⁷, predominaron pacientes del sexo femenino (53%). Otros países como Canadá y Estados Unidos ^{19, 68}, han publicado los estudios más grandes de carácter nacional sobre la epidemiología de la sepsis pediátrica con resultados similares a los obtenidos en la presente investigación. En la India ⁶⁹, Malasia ⁷⁰ y China ⁷¹ se registran igualmente similares datos.

En los estudios realizados en latinoamérica no se describe el color de la piel. El color de la piel solo es descrito en estudio (de 1979 a 1994- 15 años- más de 10 millones de casos) sobre la epidemiología de la sepsis en Estados Unidos, donde reportaron aumento de la frecuencia del color de la piel negra ⁷².

Estos resultados pudieran ser explicados por el hecho ya publicado y demostrado, que a pesar que en las etapas tempranas del embarazo comienzan a desarrollarse los mecanismos defensivos del hombre; la quimiotaxis neutrófila, la actividad bactericida intracelular, vía alterna del complemento y síntesis de inmunoglobulinas están disminuidas, existe inmadurez para la formación de anticuerpos IgG con propiedades opsonizantes y las funciones de las células T, son insuficientes, hasta los 6 años aproximadamente en que se alcanza la madurez ⁷³.

Actualmente no está definido que existan factores humorales, genéticos, inmunológicos o de otra índole que se expresen de forma predominante en uno u otro sexo y en diferentes colores de piel, que provoquen este comportamiento en niños.

Los desequilibrios nutricionales de déficit, constituyen un factor de riesgo de las enfermedades infecciosas en todas las etapas de la vida. En la presente investigación, más del 60% de los pacientes se encontraban en estadios clínicos iniciales. Llama la atención que el 72,7% de los niños con desnutrición, presentaron cuadros de mayor gravedad (9,0% sepsis severa, 27,3% shock séptico y 36,4% shock séptico con SDMO). Sin embargo, el 66,1% de los pacientes con estado nutricional adecuado presentaron episodios iniciales de sepsis menos graves, tabla 2.

Tabla 2. Distribución de pacientes con sepsis según estado nutricional y estadio clínico. UTIP, HPDSMP, enero de 2011-agosto de 2012.

Estadio Clínico	Estado Nutricional					
	Adecuado		Desnutrición		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sepsis	41	66,1	3	27,3	44	60,3
Sepsis Severa	6	9,7	1	9,0	7	9,6
Shock Séptico	9	14,5	3	27,3	12	16,4
Shock Séptico con SDMO	6	9,7	4	36,4	10	13,7
Total	62	100,0	11	100,0	73	100,0

En todas las investigaciones nacionales relacionadas con la sepsis pediátrica revisadas, existe elevada frecuencia del factor desnutrición en los pacientes con sepsis, variando de un 7 al 66%^{3, 55, 56, 59, 73- 75}. Con relación a los estadios clínicos, algunas provincias orientales han reportado 51 al 75% de las formas de mayor gravedad^{56, 57, 60, 75, 77}, sin embargo en occidente se registran cifras inferiores al 50% (12 a 43 %)^{3, 58, 59, 76}.

En el mundo desarrollado el déficit nutricional también es sinónimo de riesgo en los eventos de sepsis, aunque no se reporta como problema de salud nacional, si lo constituye en los sectores más pobres y discriminados⁷⁸, a diferencia de los países subdesarrollados donde la desnutrición constituye un problema de salud⁷⁹. Estos varían

desde 42,2% al 71,1% según país, región o ciudad ^{62, 64, 65}. Internacionalmente los reportes relacionados con los estadios clínicos informan amplio rango de 19 a 80% de las formas de mayor gravedad ^{19, 63, 64, 66, 67, 70, 71}.

En Cuba hace más de 15 años el PAMI ^{16, 53} incluye la desnutrición dentro de los factores de riesgo biológico de las enfermedades infecciosas, aunque los estados nutricionales “de déficit o carenciales” no constituyen un problema de salud nacional, pero se asocian como factor de riesgo importante en los pacientes con enfermedades provocadas por microorganismos.

Los pacientes sépticos tienen una situación de metabolismo acelerado (con aumento del gasto energético estimado en 40 a 50% sobre el basal) ⁸⁰ e hipercatabolia (con degradación proteica incrementada). Esta situación se ha descrito por diferentes autores y ha sido denominada “autocanibalismo séptico” por algunos de ellos.

La persistencia de ambas circunstancias (metabolismo acelerado e hipercatabolia) puede llevar a los pacientes a una situación de “desnutrición aguda postagresiva” en un corto espacio de tiempo (días), si no se toman las medidas adecuadas. Las repercusiones de estos cambios dependerán, lógicamente, de otros factores como el estado nutricional previo (la desnutrición aumenta el gasto energético estimado en 50 a 100% sobre el basal) ⁸⁰ y la gravedad del proceso infeccioso.

De acuerdo con el PAMI^{16, 53}, entre los factores de riesgo de la sepsis figuran los biológicos y sociales. Biológicos son considerados la prematuridad (que cobra importancia en el menor de 3 meses), desnutrición proteico calórica, enfermedades crónicas subyacentes (comorbilidades), egreso hospitalario menor de 7 días (reingreso antes de 7 días), antibioticoterapia inespecífica de menos de 48 horas de impuesta y factores genéticos (no incluidos en el estudio). Sociales se consideran el bajo nivel socioeconómico familiar, bajo nivel cultural familiar, mala calidad de la atención familiar al niño, poca accesibilidad a la asistencia médica e imposibilidad del seguimiento sistemático por el médico de familia.

Solo incluimos los factores biológicos, exceptuando los genéticos (por imposibilidad tecnológica y de costo), se conoce que tanto el riesgo de adquirir la infección como el

de desarrollar complicaciones graves, están determinados por diferentes factores, entre ellos los genéticos del huésped. Estos incluyen defectos de genes únicos que afectan a receptores celulares; variantes genéticas que alteran la función de distintos mediadores inmunológicos, metabólicos, polimorfismos del ADN, específico de determinadas regiones genéticas ⁸¹.

El 42,5% (31 pacientes) tenían algún riesgo biológico asociado. Las enfermedades crónicas subyacentes (comorbilidades) y la desnutrición proteica calórica constituyeron los de mayor frecuencia. Las comorbilidades fueron del sistema respiratorio (9 pacientes), sistema nervioso central (7 pacientes), neuromuscular, metabólica e inmunológico (1 paciente cada una). Estos resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Distribución de pacientes con sepsis según factores de riesgo biológico. UTIP, HPDSMP, enero 2011-agosto 2012.

Factores de riesgo biológico	No	%
Comorbilidades	16	51,6
Desnutrición	11	35,5
Antimicrobianos inespecíficos antes de las primeras 48 horas	8	25,8
Prematuridad (en el menor de 3 meses)	3	9,7
Reingreso antes de 7 días	2	6,4

Diferentes estudios presentan resultados dependiendo de las características del hospital y de la población atendida. En la provincia de Granma ⁷⁵ informaron 94,2% de riesgos en los niños estudiados con sepsis, en Santiago de Cuba ^{56, 57, 60} del 50 al 67,9%, Matanzas ⁸² el 30,7%. Con relación a los riesgos biológicos de mayor frecuencia coincidimos (comorbilidades y desnutrición), mientras en Villa Clara ⁸³ solo reportaron 7.2% de desnutridos, en un estudio de pacientes con shock séptico.

En estudios internacionales, como es la investigación más amplia y detallada sobre epidemiología de sepsis pediátrica publicado (EEUU) ⁶⁸, el 49% presentaba comorbilidades (especialmente neuromusculares, cardiovasculares, respiratorias y tumorales). Estos mismos autores plantean que alrededor del 30% de los niños que ingresan por sepsis en las UCIP son desnutridos.

En investigaciones desarrolladas en otros países (Brasil, Panamá y Venezuela)^{62, 64, 65}, anteriormente ya citados, la desnutrición es el factor de riesgo más frecuente. Otros autores como Kutko¹⁸, Jaramillo-Bustamante⁶⁶ y Jabornisky⁶⁷, encontraron 50,8 a 86,5% de comorbilidades. Estos resultados se asemejan a lo reportado con sus particularidades según centro hospitalario, país y región.

En Cuba se divide epidemiológicamente a la sepsis pediátrica en tres grupos, sin relación previa conocida de riesgos (grupo I), los relacionados con el conocimiento de riesgo (biológico o social, grupo II) y la sospecha o evidencia de infección nosocomial (más recientemente conocida como infección relacionada con la asistencia sanitaria, grupo III)^{3, 57-60, 84}.

En la literatura mundial el riesgo para adquirir una infección en una UTIP, tiene un rango de posibilidad con cifras tan bajas como el 5% hasta llegar a tan altas como el 32%⁸⁵. En estos servicios se diagnostican entre la cuarta y la quinta parte de todas las infecciones nosocomiales del hospital. En especial las que tienen mayor impacto en la evolución de los pacientes, como son las neumonías y las bacteriemias, muchas de las cuales se relacionan con la utilización de dispositivos que alteran las barreras defensivas naturales y favorecen la transmisión cruzada de los agentes patógenos. Otras ocasiones se presentan en brotes epidémicos, cuyos orígenes son la presencia de reservorios inanimados (ventiladores mecánicos, nebulizadores, sistemas de monitorización) y portadores crónicos entre trabajadores sanitarios⁸⁶.

El 45,2% de pacientes fueron clasificados con riesgo y sospecha o evidencia de infección nosocomial (infección relacionada con la asistencia sanitaria). Más de la mitad de estos se encontraban en los estadios más graves (sepsis severa, shock séptico y shock séptico con SDMO), que se relacionan generalmente con pronósticos fatales, de este último (shock septico con SDMO), el 80% pertenece al grupo II y III. Tabla 4

Tabla 4. Distribución de pacientes con sepsis según clasificación epidemiológica y estadios clínicos. UTIP, HPDSMP, enero de 2011– agosto de 2012.

Grupos	Sepsis		Sepsis severa		Shock séptico		Shock con SDMO		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
	I	28	38,4	4	5,5	6	8,2	2	2,7	40
II	10	13,7	3	4,1	3	4,1	7	9,6	23	31,5
III *	6	8,2	0	0,0	3	4,1	1	1,4	10	13,7
Total	44	60,3	7	9,6	12	16,4	10	13,7	73	100,0

* Sospecha o evidencia de Infección intrahospitalaria o relacionada con asistencia sanitaria.

Investigaciones de centros pediátricos de la capital ^{3, 58, 59} donde utilizaron esta clasificación reportan 34,8 a 66,8% de los grupos II y III, mientras en Santiago de Cuba ^{57, 60} estudios informaron 57,7% y 85,8% de riesgos en los mismos grupos.

Como podemos observar los riesgos acompañan en más de un tercio la aparición de la sepsis en pediatría. Los presentes resultados coinciden con los reportes donde se utilizó esta clasificación epidemiológica, estos pudieran estar relacionados con el excelente programa materno infantil y el conocimiento por parte de los especialistas de los factores de riesgo, signos y síntomas de la sepsis en la población pediátrica cubana.

En 1973 Nicolás Tilney y colaboradores describen por primera vez, un síndrome clínico caracterizado por la falla progresiva y secuencial de múltiples órganos. Este se producía en el postoperatorio de pacientes intervenidos quirúrgicamente con reparación de aneurismas de la aorta abdominal, donde existía pérdida masiva de sangre y shock ^{87, 88}. La secuencia se originaba generalmente con falla circulatoria, seguida precozmente de falla ventilatoria y más tardíamente por falla hepática, gastrointestinal y metabólica.

Posteriormente dos años más tarde, Arthur Baue, al analizar autopsias de pacientes sometidos a períodos de reanimación prolongada en cuidados intensivos, estableció la existencia de elementos anatómicos comunes en aquellos que cursaban con falla de múltiples órganos. Destacando que dichas alteraciones se encontraban relacionadas unas con otras, pero su mecanismo era en ese entonces aún desconocido.

En 1975 se utilizó el término fracaso orgánico secuencial y más tarde se introduce el término de insuficiencia de múltiples órganos ⁸⁹.

El SDMO se caracteriza por ser un proceso agudo, con disfunción de órganos y sistemas alejados del sitio de la patología de origen. Puede ser de forma secuencial, sin orden predeterminado y muchas veces simultánea, con posibilidad de recuperación del órgano o sistema afectado ⁸⁹.

La etiología puede ser infecciosa o no infecciosa ⁸⁹. La infección es responsable del 70-80% de los casos. El fracaso se puede definir como primario (producido por la propia infección y que aparece precozmente) o secundario (debido a la respuesta inflamatoria por parte del huésped que se desarrolla en los días siguientes).

El fallo primario es mucho más frecuente que el secundario. La mortalidad de este último es 6,5 veces mayor ⁹⁰.

Se describen diferencias en la cronología del SDMO del niño y en los pacientes adultos. En niños, los órganos fracasan rápidamente, apareciendo la mayor afectación en los primeros tres días ⁹⁰.

En la serie estudiada el 41,1% de los pacientes presentaron disfunción cardiovascular, falleciendo el 26,7% de ellos. Solo una quinta parte (20%) de los que presentaron disfunción neurológica logró sobrevivir, en cambio la totalidad (100%) de pacientes con disfunción renal y hematológica fallecieron.

Con una disfunción orgánica no existieron fallecimientos, mientras que con tres o más disfunciones la mortalidad siempre fue superior al 70%. Tabla 5

Tabla 5. Distribución de pacientes con sepsis asociada a disfunción de órganos y evolución al egreso. UTIP, HPDSMP, enero de 2011- agosto de 2012

Variables	Evolución al egreso					
	Vivo		Fallecido		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Disfunción orgánica						
Cardiovascular	22	73,3	8	26,7	30	100,0
Respiratoria	4	44,4	5	55,6	9	100,0
Neurológica	1	20,0	4	80,0	5	100,0
Renal	0	0,0	4	100,0	4	100,0
Hematológica	0	0,0	2	100,0	2	100,0
Número de disfunciones orgánicas						
Disfunción de un órgano	30	100,0	0	0,0	30	100,0
Disfunción de dos órganos	3	50,0	3	50,0	6	100,0
Disfunción de tres órganos	1	25,0	3	75,0	4	100,0
Disfunción de cuatro órganos	0	0,0	2	100,00	2	100,0

Estudios realizados en diferentes provincias y centros hospitalarios pediátricos sobre SDMO, encontraron la disfunción cardiovascular y respiratoria como las más frecuentes^{83, 88, 91}. En relación a las disfunciones y la evolución al egreso los resultados son variables, Rovira Rivero en la provincia Villa Clara encontró fallecidos en 87,5% de los enfermos con disfunción renal, así como 84,7% con cuatro o más órganos en fallo⁸³, Ponce Martínez en La Habana describe que el 75,7% de los pacientes fallecieron con disfunción neurológica y 86,6% con cuatro o más órganos en fallo⁸⁸. Conclusiones similares ofrecen Moreno Pena en Camagüey, Álvarez Andrade en La Habana y Bilbao González en Villa Clara, con 80,9%, 85% y 100% de fallecidos con cuatro o más sistemas en disfunción⁹¹⁻⁹³.

Watson, Carcillo y colaboradores⁶⁸ al examinar una extensa base de datos encontraron que el riesgo de muerte aumentaba progresivamente conforme aumentaba el número de órganos en falla (7% con un solo órgano; 53,1% con 4 o más órganos). Khilnani y colaboradores⁶⁹ informó los sistemas más frecuentemente alterados el cardiovascular (95,5%), respiratorio (90%), hematológico (84%), neurológico (54%), renal (45,5%) y

hepático (28%); además de la sepsis como causa de SDMO, reportó malaria, dengue, falla hepática fulminante, postquirúrgico cardíacos e intoxicaciones graves. Goh y colaboradores ⁷⁰ encontró como disfunciones más frecuentes la respiratoria (69%), neurológica (65%), cardiovascular (36%) y hematológica (21%), con incremento de la mortalidad a medida que incrementaba el número de órganos en falla (44% para dos órganos, 62% para tres, y 92% para cuatro o más).

Pudimos observar que las disfunciones de mayor frecuencia reportadas fueron de los sistemas cardiovascular y respiratorio (evento que se reporta desde los inicios de la descripción del SDMO en 1973) y que con el incremento del número de disfunciones orgánicas, aumenta la frecuencia de desarrollar una evolución fatal, observación que es descrita por numerosos autores y utilizando diferentes diseños de investigación ^{68-70, 83, 88, 91-93}.

La conducta frente a un paciente con sepsis, siempre involucra tres aspectos terapéuticos diferentes, estabilización hemodinámica y oxigenación tisular, control de la infección y modulación de la respuesta inflamatoria del huésped ^{16, 94}.

La primera estrategia incluye la terapia con fluidos (diferenciándose en cristaloides o coloides), suministro de oxígeno y drogas vasoactivas o ionotrópicas. El segundo objetivo se alcanza con la utilización de agentes antimicrobianos, drenaje de colecciones y remoción de cuerpos extraños o catéteres infectados. La modulación de la reacción inflamatoria del huésped, por lo general se encuentra en fase de investigación experimental o clínica, que puede incluir anticuerpos específicos, recolectores de los radicales libres de oxígeno, bloqueadores del óxido nítrico, esteroides ¹⁶.

En esta investigación la totalidad de los pacientes recibieron fluidos cristaloides y antimicrobianos (100%). Las drogas vasoactivas fueron utilizadas en los pacientes con disfunción cardiovascular (shock séptico y shock séptico con SDMO) (29,9%). La necesidad de asistencia ventilatoria mecánica fue bajo, inferior al 15%, tabla 6

Tabla 6. Modalidades de tratamientos utilizados en la atención a los pacientes con sepsis. UTIP, HPDSMP, enero de 2011- agosto de 2012

Tratamientos	No	%
Antimicrobianos	77	100,0
Fluidos cristaloides	77	100,0
Fluidos gelatinas	22	28,6
Drogas vasoactivas	23	29,9
Glóbulos transfundidos	22	28,6
Inmunoestimulantes	10	13,0
Soporte ventilatorio mecánico	9	11,7
Albumina	5	6,5
Corticoides bajas dosis	1	1,3

Estudios en otras unidades pediátricas de terapia intensiva del país, reportaron similares resultados. Utilización de fluidos en 65,2 al 96,6%; uso de drogas vasoactivas 33,3 al 41%, antimicrobianos 91,3 al 94% y soporte ventilatorio mecánico 27,5 al 31,5%, en pacientes con sepsis ^{3,59}.

En Latinoamérica un estudio multicentrico realizado en Argentina, encontró 85% de resucitación con fluidos (cristaloides), 58% uso de drogas vasoactivas, 90% soporte ventilatorio mecánico, 18% uso de albumina y 15% uso de corticoides a bajas dosis ⁶⁷.

En China una investigación realizada en cuatro UTIP, describió la utilización de fluidos en el total de pacientes, antimicrobianos 59,5%, uso de drogas vasoactivas 55,6% y esteroides a bajas dosis 21,0% ⁷¹.

Los resultados encontrados en la presente investigación, coinciden con los estudios donde se describe la terapéutica utilizada en la atención de pacientes pediátricos con sepsis, predominando la utilización de fluidos, antimicrobianos y drogas vasoactivas, los cuales unidos al diagnóstico precoz, continúan siendo primordiales en la disminución de la mortalidad ⁹⁵⁻¹⁰⁵.

La baja frecuencia de la utilización de asistencia ventilatoria mecánica en la serie, pudiera estar en relación con diferentes factores, entre ellos la imposibilidad del centro donde se realizó el estudio, de asistencia médico quirúrgica a pacientes con patologías complejas, que tienen con frecuencia sepsis en su evolución, como son el gran quemado, politraumatizado y pacientes con cirugías complejas.

A pesar del gran número de investigaciones y publicaciones efectuados sobre sepsis en los últimos años, y del indiscutible avance en el mejor entendimiento de su patogénesis, el tratamiento inicial de la sepsis sigue siendo solamente de soporte ⁹⁵.

En niños el tratamiento agresivo precoz de la sepsis con una antibioterapia adecuada, expansión con líquidos y fármacos vasoactivos es de los factores más importantes para disminuir la mortalidad ⁹⁶.

Los antimicrobianos pueden tener más utilidad en el tratamiento del estadio precoz de la sepsis, antes de que los mediadores del huésped hayan alcanzado estadios muy avanzados en la cascada séptica ⁹⁵.

La confirmación de una infección por medios diagnósticos es una de las prácticas más difícil en una investigación, pues influyen muchos factores, tanto técnicos como humanos, los cuales al final determinan la frecuencia de la positividad en el diagnóstico.

Los procesos infecciosos pudieron ser confirmados microbiológicamente en solo el 15,6% (12 de 77 eventos de sepsis), de ellos la mitad correspondieron a las infecciones hospitalarias (infecciones asociadas a la asistencia sanitaria), a pesar de ser estas mucho menos frecuentes (16,9%). Tabla 7

Tabla 7. Distribución según características de la infección de los eventos de sepsis. UTIP, HPDSMP, enero 2011- agosto 2012.

Características de la infección	Procedencia					
	Comunitaria		Hospitalaria		Total	
	No	%	No	%	No	%
Con confirmación microbiológica	6	7,8	6	7,8	12	15,6
Sin confirmación microbiológica	58	75,3	7	9,1	65	84,4
Total	64	83,1	13	16,9	77	100,0

Los resultados en la confirmación microbiológica de la infección, de la presente investigación, son inferiores a los reportes nacionales e internacionales. En Cuba, las provincias orientales (Santiago de Cuba, Granma) y del centro (Villa Clara), reportan infección probada superior al 23% (23,1 a 72,8%)^{56, 75, 83, 107}. Las infecciones comunitarias también se reportan como las más frecuentes en la sepsis pediátrica (67,9 a 80,3%), mientras las hospitalarias solo se registran en 19,7 a 32,1%^{75, 83, 107}.

Internacionalmente estudios en diferentes continentes sobre sepsis, informan mayor confirmación microbiológica en el diagnóstico. Asia (China, India, Malasia, Pakistán), América (Argentina, Brasil, Colombia, EUA, Panamá) y Europa (España), con diseños variados, han informado infección probada en 24 a 68%^{63, 64, 66, 67, 69, 70, 108-111}. También reportan a las infecciones comunitarias (55 a 85,6%) más frecuentes que las hospitalarias (14,4 a 45%)^{64, 67, 108}.

Rodríguez Fernández en Villa Clara¹⁰⁷, reportó demostración de la infección comunitaria en un 11,01%, mientras que la hospitalaria fue confirmada en el 72,4%, aunque fue mucho menos frecuente (19,8%).

En Valencia España (Bou Monterde)¹⁰⁸, también encontró mayor confirmación microbiológica de la infección hospitalaria (81,8%).

Los resultados de la confirmación microbiológica de la infección pudieran estar influenciados por las limitaciones de los recursos materiales y los problemas económicos que determinan demoras e interrupciones en el diagnóstico^{33,112}, entre otras causas.

No obstante, también influyen los factores técnicos y humanos, como pudieran ser la falta de estandarización de los procedimientos utilizados, la ausencia de normas y programas para el control de la calidad, la inadecuada capacitación del personal y el poco acceso a la información actualizada, unido a la falta de interrelación entre el laboratorio y el médico de asistencia. Estas condicionan la toma de decisiones terapéuticas no pocas veces desacertadas y que determinan el uso inadecuado de los agentes antimicrobianos^{33, 112}.

Que exista mayor frecuencia en la confirmación microbiológica de las infecciones hospitalarias (infecciones nosocomiales o relacionadas con la asistencia sanitaria), aun cuando estas son menos frecuentes en todos los estudios revisados y en la serie, pudiera sugerir interés superior por su confirmación.

La localización de los procesos infecciosos, siempre ha sido un factor que preocupa al personal que se encarga de la atención de los pacientes críticos, pues muchas veces se tiene conocimiento de la rapidez y gravedad de su evolución hacia la muerte.

En las edades pediátricas los orígenes probables de la sepsis, de forma general, van de la mano con las enfermedades prevalentes en la niñez, y las estadísticas de salud que se registran en cada país^{30, 66, 106}.

Las infecciones respiratorias (38%) y gastrointestinales (29%), constituyeron los focos primarios de sepsis más frecuentes (67% entre ambos). Mientras que no encontramos localización (sepsis clínica) en 8%. Figura 1

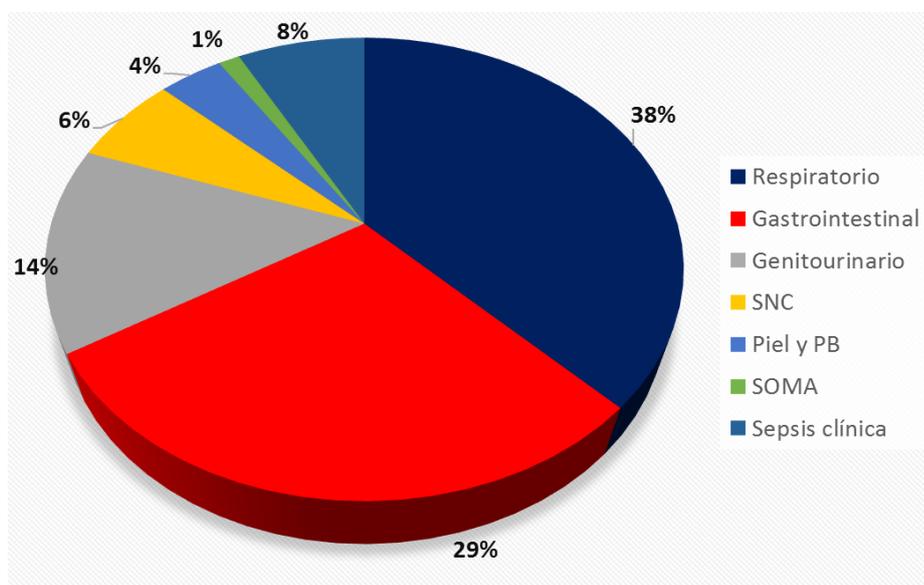


Figura 1. Distribución según localización de la infección. UTIP HPDSMP, enero de 2011- agosto de 2012.

En Cuba los resultados reportados son semejantes a los encontrados. Sistema respiratorio (20,8 a 47,8%) y gastrointestinal (13,9 a 28,3%)^{3, 56, 57, 59, 107}. Los reportes sobre sepsis sin localización (sepsis clínica 16,7 a 42,7%)^{3, 56, 59, 75, 83, 107}, son superiores a los encontrados en la serie, exceptuando reporte de Valverde Torres (7,5%)⁵⁷, que es similar. Mientras en estudio donde solo se incluía el primer año de vida (Arias Ortiz⁷⁵), encontraron la piel como localización más frecuente (29,1%).

En el ámbito internacional se reportan resultados similares. Localización respiratoria de 13 a 71,8%^{62, 64- 66, 68, 108, 110, 111} y gastrointestinal de 9 a 48,8%^{62, 64- 66}. La sepsis clínica varía de un 20 a 76%^{64, 66, 68, 108, 111}.

Las enfermedades respiratorias y gastrointestinales continúan siendo las causas más frecuente de atención médica en la edad pediátrica en nuestro medio, así lo afirman los registros nacionales durante años³⁰.

La estadía hospitalaria siempre ha sido objeto de estudio por su influencia en los costos y las posibilidades de incrementar las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.

El 80.8% de los pacientes tuvo una estadía superior a las 72 horas en la UTIP. Sin embargo, la mortalidad fue superior en aquellos casos con menos de 24 horas de haber sido internados en el servicio de terapia. Tabla 8

Tabla 8. Distribución según estadía y mortalidad. UTIP, HPDSMP, enero de 2011-agosto de 2012.

Estadía en UTIP	Estado al egreso					
	Vivo		Fallecido		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Menos de 24 horas	1	1,5	4	50,0	5	6,9
24-72 horas	8	12,3	1	12,5	9	12,3
3- 7 días	34	52,3	2	25,0	36	49,3
Más de 7 días	22	33,9	1	12,5	23	31,5
Total	65	100,0	8	100,0	73	100,0

Encontramos escasos estudios que analicen las variables estadía y mortalidad en la UTIP. En Cuba, Fernández Villalon ⁶⁰ y Ponce Martínez ⁸⁸, reportaron 100% de mortalidad con 24 horas de estadía, Rovira Rivero ⁸³ 23,9% de fallecidos con más de 10 días de estadía, mientras que Álvarez Andrade ⁹² y López Medina ¹¹³, no encontraron relación en estudio sobre SDMO, solo al analizar elementos clínicos de mayor gravedad, relacionados con la intensidad del cuadro de disfunción de órganos.

A escala internacional, se realizó un estudio de cohorte en Sao Pablo Brasil ¹¹⁴, donde se informó 15,6% de fallecidos a las 24 horas. En España una investigación multicéntrica ¹¹⁵ y EUA (Watson, Carcillo y colaboradores) ⁶⁸, describen que el 14,8% y 19,7% de mortalidad ocurrió en las primeras 48 horas, respectivamente.

Estos resultados pudieran estar asociados a varios factores como el estadio clínico y la intensidad del cuadro al ingreso, los factores de riesgo asociados, grado de disfunción

orgánica alcanzado o extensión del daño fisiológico que provoca la enfermedad que lo desencadenó.

La sepsis es una entidad "tiempo-dependiente" (con estrecho margen temporal para una intervención efectiva, y por eso tiene su "hora dorada", que es el momento preciso para llevarla a cabo) ¹¹⁶. Su diagnóstico precoz en el niño se fundamenta en elementos sutiles en los momentos iniciales. Estos podrán identificarse si se capacita para desplegar una "fuerte sospecha clínica" de sepsis a los profesionales de la salud y a las personas a cargo del niño ¹¹⁶.

El diagnóstico clínico de la sepsis en el niño es difícil, pues los signos iniciales pueden ser mínimos e indistinguibles de otros procesos no infecciosos ³³, fundamentalmente en las primeras edades, donde es mucho más frecuente. Por consiguiente, el hallazgo de los microorganismos en muestras importantes (como pudieran ser la sangre y el líquido cefalorraquídeo), constituye evidencia real de sepsis ³³.

La microbiología clínica es una parte integral de la Medicina Intensiva. La dinámica de las infecciones en terapia intensiva es compleja, y depende de la interacción entre las condiciones del huésped, el agente infeccioso y el ambiente ¹¹⁷.

Las muestras diagnósticas se obtienen cuando existe un cuadro clínico sospechoso. Generalmente a partir de sitios que son normalmente estériles, tales como las vías aéreas inferiores, vejiga, espacio subaracnoideo o sangre, a fin de determinar la causa microbiológica de la inflamación ¹¹⁷.

El sitio de aislamiento de muestras diagnósticas más frecuentes fue la orina, con la mitad de los aislamientos. Mientras en muestras de sangre, líquido pleural y catéter venoso central (CVC) fue inferior al 10%. Figura 2

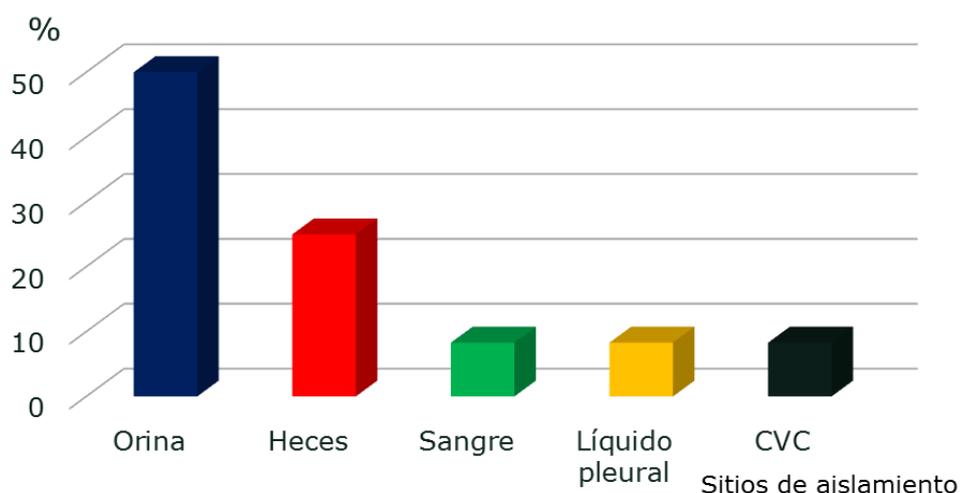


Figura 2. Principales lugares de aislamiento microbiológico. UTIP, HPDSMP, enero de 2011-agosto de 2012.

Encontramos pocas investigaciones nacionales sobre sepsis, donde estudien las variables microbiológicas y describan los sitios de aislamientos. Fernández Hernández ¹²⁰, en un estudio realizado en Sancti Espíritus, reportó que la localización más frecuente fue el tubo endotraqueal (37,3%), hemocultivo (cultivo de sangre 25,3%) y catéter venoso central (19,4%). Ortiz ⁷⁵, en la provincia Granma, planteo como sitio más frecuente la sangre.

En otras regiones y países los informes varían. Goh (Malasia 1999) ⁷⁰, encontró el cultivo de sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural y lavado broncoalveolar como los sitios de aislamiento microbiológico más frecuentes, mientras Khilnani (India 2006) ⁶⁹, solo el cultivo de sangre. Curiel (Venezuela 2003) ⁶⁵, coprocultivos, hemocultivo, urocultivo, Bou (España 2007) ¹⁰⁷, hemocultivo, urocultivo, cultivo de LCR, Gaines (EUA 2012) ¹¹¹ hemocultivo, urocultivo, aspirado traqueal y CVC.

Estos resultados pudieran estar influenciados por múltiples factores, que pueden involucrar la frecuencia de presentación de una u otra causa infecciosa, razones técnicas y económicas de recolección, transporte y conservación de la muestra, uso previo de antimicrobianos y por último la imposibilidad en la utilización de sistemas

automatizados que incrementan la positividad y rapidez de los resultados, los cuales no están al alcance de todos los laboratorios ³³.

La sepsis en el niño puede ser producida por bacterias, hongos, virus y rickettsias, aunque la etiología más frecuentemente reportada es la bacteriana. La etiología varía según la edad y su origen comunitario o nosocomial ⁹⁶.

Los bacilos Gram negativos de la familia *Enterobacteriaceae* (*Proteus*, *E Coli*, *Enterobacter*) ¹¹⁸ constituyeron más de la mitad de los microorganismos bacterianos más frecuentemente aislados. Es esta familia la que más se reporta en los cultivos de orina en diferentes series ^{107, 119-122}. Es notable señalar el aislamiento de un tercio de levaduras (*Candida spp*) en las muestras. Figura3

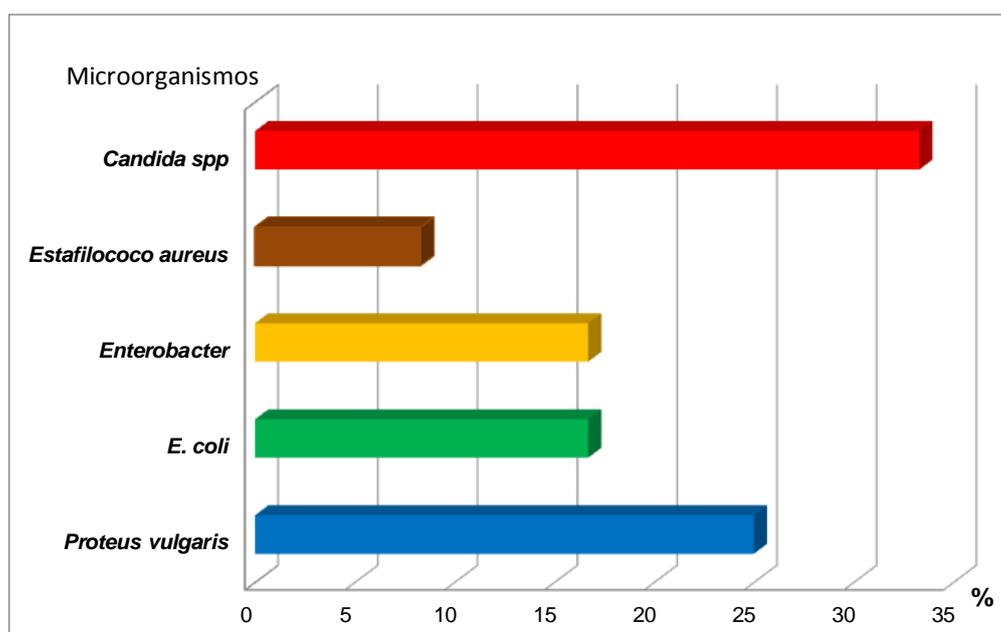


Figura 3. Microorganismos aislados en muestras de pacientes con sepsis. UTIP, HPDSMP, enero de 2011-agosto de 2012.

Estos resultados difieren de los de investigaciones realizadas en diferentes períodos, provincias y centros hospitalarios pediátricos. En Sancti Espíritus (2007) ¹²⁰, se informan como microorganismos más frecuentes el *Estafilococo Aureus*, *Pseudomona Aeruginosa*, *Acinetobacter*. Holguín (2003) ¹¹⁹, la *E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterobacter*. Granma (2004) ⁷⁵, el *Estafilococo coagulasa negativa*, *Estafilococo*

Aureus, *Pseudomona Aeruginosa*, *E. Coli*. Ciego de Avila (2006) ¹²³, el *Estafilococo Aureus*, *Enterobacter*, *E. Coli*. Villa Clara (2011) ¹⁰⁷, el *Estafilococo Aureus*, *E. Coli*, *Estafilococo coagulasa negativa*, Levaduras. Santiago de Cuba (2012) ⁵⁶, el *Estafilococo Aureus*, *Streptococo Pneumoniae* y bacterias no fermentadoras.

En otras regiones y países los informes varían. Khilnani (India 2006) ⁶⁹, como microorganismos más frecuentes el *Acinetobacter*, *Pseudomona* y *Klebsiella*. Curiel (Venezuela 2003) ⁶⁵ la *Klebsiella Pneumoniae*. Bou Monterde (España 2007) ¹⁰⁷, la *E. Coli* Blanco (España 2008) ¹¹⁵, los Bacilos gram negativos (*E. Coli*, *Pseudomona*, *Acinetobacter*), Cocos gram positivos (*Estafilococo Aureus*, *Streptococo Pneumoniae*, *Enterococo*), Hongos (*Candida Albicans*). Betancur Franco (Colombia 2008) ¹²⁴, el *Estafilococo coagulasa negativa*. Jaramillo (Colombia 2012) ⁶⁶, la *E. Coli*, *Pseudomona Aeruginosa*, *Klebsiella*. Ribeiro y Moreira (Brasil 1999) ⁶², el *Estafilococo Aureus*. Porto (Brasil 2012) ¹²⁵, el *Enterococo Fecalis* y *E. Coli*. Watson y Carcillo (EUA 2003) ⁶⁸, el *Estafilococo sp.* Greenhow (EUA 2012) ¹²⁶, la *E. Coli*. Gaines (EUA 2012) ¹¹¹, el *Estafilococo coagulasa negativa*, *Pseudomona*, *Estafilococo Aureus*, *Klebsiella* en pacientes con comorbilidades y catéter central; el *Estafilococo Aureus*, *Neumococos* y *Streptococos del grupo B* en pacientes previamente sanos.

Las diferencias pueden deberse a diversos factores del paciente y del cumplimiento correcto de las técnicas microbiológicas (incluye muestras idóneas, obtención, volumen, número, medio de transporte, condiciones de almacenamiento y técnica de cultivo). Está demostrado que el perfil de microorganismos patógenos puede variar entre países, provincias, hospitales y servicios específicos de una institución, pero además en un centro la situación puede modificarse con el tiempo ¹¹⁹.

Al analizar la asociación de los diferentes factores de riesgos y la mortalidad por sepsis (tabla 9), se obtuvo que los pacientes con disfunción neurológica, estadía menor de 24 horas en el servicio, disfunción de tres órganos, disfunción respiratoria y color de la piel negra tuvieron mayor probabilidad de fallecer que el resto de los pacientes (OR, 64,0; 38,4; 25,4 y 21,3 respectivamente).

Otros factores asociados a la mortalidad fueron las infecciones del SNC, disfunción de dos órganos, desnutrición, el uso de antimicrobianos inespecíficos en menos de 48 horas y la transfusión de glóbulos.

Tabla 9. Asociación entre factores de riesgo y mortalidad de pacientes con sepsis. UTIP, HPDSMP, enero de 2011- agosto de 2012.

Variables	Total	Vivos	Fallecidos	OR	IC- 95%
Disfunción neurológica	5	1	4	64,0	5,7-714
Estadía menor de 24 horas	5	1	4	64,0	5,7-714
Disfunción de tres órganos	4	1	3	38,4	3,3-440
Disfunción respiratoria	9	4	5	25,4	4,7-137
Color de la piel negra	3	1	2	21,3	1,6-271
Infección del SNC	5	2	3	18,9	2,9-120
Disfunción de dos órganos	6	3	3	12,4	2,2-70.9
Estado de desnutrición	11	7	4	8,2	1,8-38.1
Uso de antimicrobianos inespecíficos menos de 48 horas	8	5	3	7,2	1,4-36.6
Transfusión de glóbulos	22	17	5	4.7	1.1-19.8

Estudios realizados donde se asociaron diferentes factores al desenlace fatal, de acuerdo a las características de la investigación y las variables analizadas, presentaron informes variados.

En Cuba, González ³ reportó como factores de riesgo la procedencia hospitalaria, la presencia de shock séptico y SDMO. Fernández Villalon ⁶⁰, publico que los principales factores fueron la estadía menor de 24 horas y Bilbao González ⁶¹, la ventilación mecánica. Rovira Rivero ⁸³, la estadía mayor de 7 días, la infección nosocomial y la ventilación mecánica.

En latinoamérica, Jaramillo-Bustamante ⁶⁶, informo como principales factores asociados a la mortalidad la edad menor de 2 años, la procedencia del área rural, el shock septico, SDMO y bacterias gram negativas, Jabornisky ⁶⁷, procedencia rural, la presencia de

trauma, las comorbilidades, el shock séptico, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y la utilización de plasma y esteroides.

En países desarrollados como EUA⁶⁸, plantean la comorbilidad, primeros dos días de estadía, la presencia de endocarditis infecciosa, de infecciones del sistema nervioso central y disfunciones orgánicas. Stoll⁷², refiere el sexo de pacientes masculinos y de la raza negra. Proulx (Canada)¹⁹, la presencia de shock séptico y SDMO. Bou Monterde (España)¹⁰⁸, la infección del sistema nervioso central.

Podemos encontrar diferentes reportes que pueden variar en el tiempo y entre instituciones hospitalarias, países y regiones, al analizar la asociación de diferentes variables y la mortalidad en la sepsis pediátrica; que pudieran estar influenciados por diferentes factores, en nuestra serie las asociaciones observadas también pudieran ser debidas al azar.

Algunos de los factores con posibilidades de modificación, como pudieran ser los retrasos en el diagnóstico (diagnósticos tardío), que facilitan el avance a estadios donde las probabilidades de sobrevida disminuyen, el retraso y deficiencia en la resucitación con fluidos y el tratamiento antimicrobiano adecuado¹¹⁵, son estos tres factores los que más frecuentemente han evidenciado, variación en los desenlaces fatales.

CONCLUSIONES

- El comportamiento de la sepsis en el servicio de terapia según variables sociodemográficas y factores de riesgos fue similar a lo reportado en la bibliografía médica nacional e internacional.
- Aunque el mayor porcentaje de las infecciones no tuvieron confirmación microbiológica, esta fue superior en las sepsis nosocomial que en las comunitarias, lo que pudiera sugerir mayor interés por el diagnóstico microbiológico de esta forma de sepsis.
- El riesgo de morir por sepsis estuvo asociado mayoritariamente a la presencia de disfunción neurológica o respiratoria, estadía menor de 24 horas, disfunción de tres órganos y color de la piel negra.

RECOMENDACIÓN

- Discutir con las autoridades de salud del centro los principales resultados de esta investigación, con vista a trazar estrategias a corto plazo que permitan perfeccionar el trabajo diario en la Unidad de Terapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aforismos. En “Tratados Hipocráticos”, traducción del Griego de Carlos García Gual, Editorial Gredos, Madrid 1983: 243
2. P. Torrabadella de Reynoso. Sepsis y Shock Séptico. Aspectos generales de la Sepsis y el shock séptico: diagnóstico y epidemiología. Hospital Universitario Germans Trias Pujol. Badalona. Ed Barcelona 2003; 1: 1-2
3. González Velázquez A, Valdés Armas F, Reverón Fernández F, Ardisana Cruz O, Álvarez González AI, Francisco Pérez JC. Comportamiento de las sepsis en terapia intensiva pediátrica. Rev Cub Med Int Emerg [internet] 2007 [citado el 2 junio 2012]; 6(3):857-870. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol6_3_07/mie_08_307.htm
4. Langmuir AD, Woorthern TD, Solomon J, et al. The Thucydides syndrome. A new hypothesis for the cause of plague of Athens. N Engl J Med 1985, Oct 17; 313(16): 1027-30
5. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP. Septic shock: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. Ann Intern Med 1990; 113: 227-42
6. Palencia Herrejon Eduardo. Curso de Sepsis Grave. Definiciones. Epidemiología de la Sepsis. REMI [internet] 2004 [citado el 16 de mayo de 2012]; C1- 4. Disponible en: <http://www.medicina-intensiva.com/2012/05/remi.html>
7. Goldstein B, Giroir B, Randolph, A. International Consensus Conference on Pediatrics Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatric Crit Care Med [internet] 2005 [citado el 9 de marzo de 2012]; 6(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/B6A1>
8. Proulx F, Joyal JS, Mariscalco MM, Leteurtre S, Leclerc F, Lacroix J. The pediatric multiple organ dysfunction syndrome. Pediatric Crit Care Med 2009; 10:12-22
9. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B; EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe Sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med [internet] 2004 [citado el 15 de marzo de 2012]; 30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/icm.html>
10. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe Sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and

- associated costs of care. *Crit Care Med* [internet] 2001 [citado 15 de marzo de 2012]; 29: S109-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/Angus DC. Epidemiology of severe Sepsis in the United States>
11. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. ANZICS Clinical Trials Group Sepsis Investigators. Adult-population incidence of severe Sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* [internet] 2004 [citado el 15 de marzo de 2012]; 30 (4): 589-596. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/Finfer S. Clinical Trials Group Sepsis Investigators>
 12. Silva E, de Almeida M, Beltrami AC, et al. Brazilian Sepsis epidemiologic study (BASES study). *Crit Care* [internet] 2004 [citado 15 de marzo de 2012], 8: R251-60. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/Silva E. Brazilian Sepsis epidemiologic study \(BASES study\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/Silva E. Brazilian Sepsis epidemiologic study (BASES study))
 13. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe Sepsis occurring in the first 24 hours in intensive care units in England, Wales and Northern Ireland. *Crit Care Med* [internet] 2003; 31: 2332-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/Padkin A. Epidemiology of severe Sepsis>
 14. Levy MM, Fink JC, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* [internet] 2003 [citado 15 de marzo de 2012]; 31(4):1250-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12682500>
 15. Paganini HR. Tratamiento de la sepsis en pediatría: ¿qué debemos hacer? *Arch Argent Pediatr*. 2003; 101(5):406-14
 16. Fariñas Vilela AH, Dáger Haber Amarilis. Sepsis y trastornos relacionados. *MEDISAN* [internet] 2012 [citado el 15 de marzo de 2012; 16(6): 932-48. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_16_6.html
 17. World Health Organization. The World Health report 2004. Geneva: WHO; 2004: 39
 18. 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* [internet] 2003 [citado 16 de marzo de 2012]; 4 (3): 333-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/Kutko MC. B 4>
 19. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* [internet] 1996 [citado 16

- de marzo de 2012]; 109: 1033-7. Disponible en: <http://chestjournals.org/cgi/content/abstract/109/4/1033>
20. Carcillo J. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin* [internet] 2003 [citado 16 de marzo de 2012]; 19: 413-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/Carcillo J. 19>
21. Montalván González G. Sobreviviendo la sepsis. *Rev Cubana Pediatr* [internet] 2007 [citado 16 de marzo de 2012]; 79(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php/sci_issuetocpid0034-753120070001iso
22. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. *Tratado de pediatría*. 15 ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 1997: 881-4
23. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions. *Ann Intern Med* [internet] 1991 [citado 17 de marzo de 2012]; 114(4):332-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/Bone RC. B 114>
24. Fisher J, Fanconi S. Systemic inflammatory response syndrome (SRIS) in pediatric patients. In: Tiwoel E, Vander V eds. *Intensive Care in Childhood a Challenge to the future*. Springer – Verlag. Berlín, Heidelberg 1996: 239 – 54
25. Fiser R, Darville T. Systemic inflammatory response syndrome. En: Levin DL. *Essential of pediatric intensive care*. 2 ed. New York: Churchill Livingstone; 1997: 266-79
26. Roca Goderich R, Smith Smith VV, Paz Presilla E, Losada Gómez J, Bertha Serret Rodríguez, Llamas Sierra N. *Temas de medicina interna*. 4 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas t III; 2002: 538-50
27. Bone RC. Sepsis, sepsis síndrome, and the systemic inflammatory response syndrome (SRIS). *Gulliver in Laputa .JAMA* [internet] 1995 [citado 17 de marzo de 2012]; 273(2):155-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ Bone RC 3A>
28. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. *Surviving Sepsis Campaign: internacional guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock*. *Intensive Care Med* [internet] 2008 [citado el 18 de marzo de 2012]; 34 (1): 17-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18058085>
29. Dellinger RP, Mitchell ML, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SO, et al. *Surviving Sepsis Campaign: Internacional guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock*. *Crit Care Med* [internet] 2013 [citado 20 de febrero de 2013]; 41(2): 580-637. Disponible en: <http://journals.lww.com/ccmjournal>

30. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2012. La Habana: MINSAP; 2013: 53
31. Intramed.net [internet]. Vincent J-L, M Opal Steven, Marshall JC, Tracey KJ Momento de cambio. Definiciones de sepsis [citado el 10 de abril de 2013]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=79531>
32. Vincent Jean-Louis, M Opal Steven, Marshall John C, Tracey Kevin J. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013; 381:774–5
33. Espino Hernández María H. Resistencia bacteriana: Sinergismo in vitro y eficacia clínica del tratamiento antimicrobiano en neonatos [tesis de doctor en ciencias médicas]. La Habana: IPK; 2008: 8-32
34. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, Gerlach H, Fielden J, Groba CB, Payen D. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med* [internet]. 2006 [citado el 16 de mayo de 2012] Mar; 32(3):421-7. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00134-005-0039-8>
35. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL: Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 2007; 119:487-94
36. Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM, et al: Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:562–70
37. Kisson 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
38. Enrione MA, Powell Kliegman KR. Sepsis, Septic Shock, and Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Nelson Textbook of Pediatrics*, chapter 176, 18th ed. Saunders, An Imprint of Elsevier. 2007. 951-5
39. Carcillo JA, Fields AI. American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* [internet] 2002 [citado el 24 de marzo de 2012]; 30:1365-78. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3B303A>
40. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*

[internet] 1995 [citado 24 de marzo de 2012]; 273:117–23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/A117-23>

41. Guzman-Cottrill J, Nadel S, Goldstein B. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Sepsis, and Septic Shock. Long: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3rd ed. Churchill Livingstone, an Imprint of Elsevier. 2008:123
42. Alvarez Rodríguez A. Categorías de riesgo de infección bacteriana severa: un procedimiento predictivo para evaluar los niños febriles [tesis de doctor en ciencias médicas]. Mayabeque. Hospital General Docente “Aleida Fernández Chardiet”. 2011: 12-24
43. Huppler AR, Eickhoff JC, Wald ER. Criterios de bajo riesgo en lactantes febriles. *Pediatric*. 2010 Feb [citado 3 May 2010]; 125(2): 228-33. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=65448&uid=511038>
44. Ochoa Azze RF, Leiva Sánchez TA. Capítulo 17 Mecanismos de defensa frente a las infecciones bacterianas. En: Llop Hernández A, Valdés-Dapena Vivanco Ma M, Zuazo Silva JL. *Microbiología y Parasitología Médica*. Ciudad de la Habana: Ciencias Médicas; 2001 [citado 16 de mayo 2013]; Vol 1: 147-52. Disponible en: http://bvs.sld.cu/libros_texto/microbiologia_i/microcap17.pdf
45. Buckley RH. T Lymphocytes, B Lymphocytes, and Natural Killer Cells. En: Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 ed. Philadelphia: Saunders; 2004; Vol. 1: 683–8
46. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet*. 2005 [citado 10 de mayo 2012]; 365: 63-78. Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2804%2917667-8>
47. Stormorken A, Powell KP. Sepsis and Shock. En: Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 ed. Philadelphia: Saunders; 2004; Vol. 1: 846–50
48. Guzmán Rubín E, Mena Miranda VR, Guzmán Rodríguez E, Fernández Reverón E. Capítulo 59 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y/o sepsis. En: Riverón Corteguera RL, Mena Miranda VR, Guzmán Rodríguez E, Guzmán Rubín E, Fernández Reverón F, Castro Pacheco BL, et al. *Pediatría*. La Habana. Editorial Ciencias Médicas; 2006 [citado 14 de mayo 2012]; T 2: 754-72. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/pediatria_tomoi/parte10_cap59.pdf
49. Powell KP. Fever. En: Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 ed. Philadelphia: Saunders; 2004; Vol. 1: 839–41

50. Hirsch T. Síndrome febril sin foco. El niño hospitalizado: problemas frecuentes [Internet] [Citado 25 de mayo 2012]. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/pediatriaHosp/SindromeFebrilFoco.html>
51. Lazarus M, Yoshida K, Coppari R, Bass CE, Mochizuki T, Bradford Lowell B, et al. EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses. *Nature Neuroscience*. 2007 Sep [citado 30 mayo 2012]; 10(9). Disponible en: <http://hinari.gw.who.int/whalecomwww.nature.com/whalecom0/neuro/journal/v10/n9/pdf/n1949.pdf>
52. Piñero Hernández R, González Solares J, García Quiros C. Lactante gravemente enfermo. *Revista 16 de Abril*. 2006 Sep [citado 4 Junio 2012]; 62(6). Disponible en: <http://www.16deabril.sld.cu/rev/220/articulo3.html>
53. Velásquez Acosta JC. Diagnóstico y manejo inicial de la sepsis. En: Ministerio de Salud Pública. Taller Territorial sobre la Sepsis y Salud Reproductiva. Ciudad de la Habana: MINSAP; 1998: 3-4
54. Guzmán Rubín E, Rodríguez E, Velásquez Acosta JC, Fernández Reverón F. Guías prácticas clínicas. Terapia intensiva pediátrica. Sepsis. La Habana: Editora Política, 2001; 1: 89-102
55. Díaz Sánchez ME. Métodos, cifras de referencia e indicadores del estado nutricional. Referencias cubanas de la población infantil y adulta. En: colectivo de autores, ed. Alimentación, nutrición y salud. La Habana. Cámara del Libro; 2011. 84-92
56. Fariñas Vilela AH, Barrueco Suárez OI, Carnero Echarte M. Caracterización clinicoepidemiológica de niñas y niños con sepsis en un hospital pediátrico. *MEDISAN* 2012 [citado el 27 de marzo 2012]; 16(7):1105-13. Disponible en : http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_16_7_12.html
57. Valverde Torres Y. Aspectos epidemiológicos y clínicos de la sepsis en niños ingresados en unidades de cuidados intensivos. *MEDISAN* [internet] 2010 [citado el 27 de marzo de 2012]; 14(5):675-84. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_14_5_10.html
58. Crespo Barrios AI, Cruz Alvarez Canto I, Alvarez Montalvo D. Mortalidad por Sepsis en UCIP. 2006 [citado 4 de junio de 2012]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/168_-mortalidadporsepsisenlaucip.pdf
59. Machado Betarte C, Alonso González E, Francisco Pérez JC, Pérez Moure RF, González Rodríguez M. Sepsis. Enfoque actual en una unidad de terapia intensiva pediátrica. 2004 [citado 4 de junio de 2012]. Disponible en:

<http://files.sld.cu/urgencia/files/2010/09/trabajos-cientificos-urgrav-2004-cuidados-intensivos-pediatricos.pdf>

60. Fernández Villalón Migdalia, Novas Moncada Leonardo. Sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Infantil Sur Docente. MEDISAN [internet] 2009 [citado 5 de junio 2012]; 13(6). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_13_6_09/san13609.htm
61. Bilbao González Katya, Cartaya Irastorga JM, González Luzardo W, García Padron J, Martell Betancourt NL, Segredo Molina Y. Evolución de niños con choque séptico según la aplicación del tratamiento hemodinámico. Acta Médica del Centro [internet] 2012 [citado 5 de junio 2012]; 6(3). Disponible en: http://www.actamedica.sld.cu/r3_12/indice63.htm
62. Ribeiro AM, Moreira JL. Sepsis in childhood: epidemiological profile and microbiologic diagnosis. J Pediatr (Rio J) [internet] 1999 [citado 5 de junio 2012]; 75 (1): 39-44. Disponible en: <http://www.jpmed.com.br/conteudo/99-75-01-39/port.asp>
63. Carvalho PRA, Feldens L, Seitz EE, Rocha TS, Soledade MA, Trotta EA. Prevalencia das síndromes inflamatórias sistêmicas em uma unidade de tratamento intensivo pediátrica terciária. J Pediatr (Rio J) [internet] 2005 [citado 5 de junio de 2012]; 81 (2): 143-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3B3A>
64. Sáez-Llorens X, Vargas S, Guerra F, Coronado L. Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections. Pediatr Infect Dis J. 1995; 14: 557-61
65. Curiel M, Morillo I, Zavahra M, Garrido E. Sepsis en pacientes pediátricos en el Hospital Universitario de Caracas. Arch Venez Pueric Pediatr 2003. 66 (2): 18-22.
66. Jaramillo-Bustamante Juan C, Marín-Agudelo Alejandro, Fernández-Laverde Mauricio, Bareño-Silva José. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: First Colombian Multicenter Study. Pediatric Critical Care Medicine. 2012 [citado 6 de octubre de 2012]. 13(5): 501-8. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Epidemiology of sepsis in Pediatric intensive care units First Colombian Multicenter Study](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Epidemiology+of+sepsis+in+Pediatric+intensive+care+units+First+Colombian+Multicenter+Study). Jaramillo-Bustamante Juan C
67. Jabornisky R, Sáenz S, Vassallo JC, Cernadas C, Berrueta M, Landry L, Capocasa P, Jaen R, Moreno P, Rufach D, Santos S, Sarli M, Carcillo J. Grupo de Investigación en Emergencias y Terapia Intensiva Pediátrica Sociedad Argentina de Pediatría. Estudio Epidemiológico de Sepsis Severa Pediátrica en Argentina (Estudio

ESSPED). Jornadas nacionales del centenario. Sociedad Argentina de pediatría. Buenos Aires. 2011: 9-16

68. Watson RS, Carcillo JA, Linde- Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J and Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 695-701. Disponible en: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200207-682OC>

69. Khilnani P, Sarma D, Zimmerman J. Epidemiology and peculiarities of pediatric multiple organ dysfunction syndrome in New Delhi, India. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 1856-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16977482>

70. Goh A, Chan P, Lum LCS. Sepsis, severe sepsis and septic shock in paediatric multiple organ dysfunction syndrome. *J Paediatric Child Health.* 1999; 35: 488-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10571765>

71. Zhonghua Er Ke Za Zhi. Collaborative Group for the Study of Sepsis in PICUs in Shanghai Area. Hospital epidemiology, management and outcome of pediatric sepsis and severe sepsis in 4 PICUs in Shanghai. *Chinese Journal of Pediatrics.* 2012; 50 (3): 172-7. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/pubmed/22801196>

72. Stoll BJ, Holman RC, Schuchat A. Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994. *Pediatrics [internet]* 1998 [citado 9 de junio de 2012]; 102 (2) e 18. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/102/2/e18.full.pdf>

73. Guyatt G, Gutterman D, Baumann M, Addrizzo D, Hylek E, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines. *Chest* 2006; 129 (1):174-81. Disponible en: <http://www.asipp.org/PDF/010810A/13REF48.pdf>

74. Legón Blasco Pilar, Álvarez Andrade María Elena, Blasco Casanova Pilar, Rubens Quesada Mercedes. Sepsis Procedente de la Comunidad en Cuidados Intensivos. Factores de riesgo. *Rev Cubana Pediatr [internet]* 2000 [citado 10 de junio de 2012]; 72 (1):40-6. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v72n1/ped07100.pdf>

75. Arias Ortiz Y, Rosales Arias K, Álvarez González L, Valdés Orozco L, Martínez Benítez IJ. Sepsis en lactantes en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. 2001-2002. *Hospital Pediátrico Docente "General Milanés". Bayamo.* 2004 [citado 10 de junio de 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/urgencia/files/2010/09/trabajos-cientificos-urgrav-2004-cuidados-intensivos-pediatricos.pdf>

76. Machado Betarte C, Alonso González E, Francisco Pérez JC, González Velázquez A, Urrutia Mora O. Manejo nutricional en pacientes con sepsis [citado 10 de junio de 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/urgencia/files/2010/09/trabajos-cientificos-urgrav-2004-cuidados-intensivos-pediatricos.pdf>
77. Urrutia Mora O, Rivas Domingo DE, Alonso González E, Francisco Pérez JC. Evaluación y desenlace de la sepsis en la terapia intensiva del Hospital Pediátrico de Moa. 2002-2003 [citado 10 de junio de 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/urgencia/files/2010/09/trabajos-cientificos-urgrav-2004-cuidados-intensivos-pediatricos.pdf>
78. Valdés Martín S, Gómez Vasallo A. et al. Malnutrición y Avitaminosis: Desnutrición proteicoenergética. En: Valdés Martín S, Gómez Vasallo A., ed. Temas de pediatría. La Habana. Ecimed. 2006 [citado 10 de junio de 2012]: 52-60. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/temas_pediatria_nuevo/cap5.pdf
79. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of causes of death in children. Lancet. 2005 [citado 12 de junio de 2012]; 365: 1147-52. Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2805%2971877-8/fulltext>
80. Guzman Rubin E, Guzman Rodríguez E, Fernández Reverón F. Alimentación o nutrición artificial. Capítulo 57. En: De la Torre Montejo E, Pelayo González Posada EJ., ed. Pediatría Tomo II. La Habana. Ecimed; 2006 [citado 13 de junio de 2012]: 722-39. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/pediatria_tomoi/parte10_cap57.pdf
81. Boldrick JC, Alizadeh AA, Diehn M, Dudoit S, Liu CL, Belcher CE, et al. Stereotype and specific gene expression programs in human innate immune responses to bacteria. Proc Natl Acad Sci. 2002; 99(2): 972-7
82. Chavez La Rosa Y, González Arencibia A. Comportamiento de la sepsis en el niño en el hospital "Julio Aristegui" de Cárdenas. RevMed. 2005 [citado 14 de junio de 2012]; 2. Disponible en: http://www.revmatanzas.sld.cu/revistamedica/ano2005/vol2_2005/tema01.htm
83. Rovira Rivero LE, Castro Monterrosa TM, Cartaya Irastorza JM, Segredo Molina YA, Álvarez González I, Hernández Pereira O. Factores relacionados con la mortalidad por choque séptico pediátrico. Acta Médica del Centro. 2011 [citado el 26 de marzo de 2012]; 5(4). Disponible en: http://www.actamedica.sld.cu/r4_11/indice54.htm

84. Valverde Torres Y. Fundamentos epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos de la sepsis en la población infantil. MEDISAN [internet] 2011:8 [citado el 27 de marzo de 2012]; 14(5):675-84. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_15_8.htm
85. Guzman Rubin E, González Alemán M, Guzman Rodríguez E, Fernández Reverón F. Infecciones en la unidad de cuidados intensivos polivalentes pediátrica. Capítulo 58. En: De la Torre Montejo E, Pelayo González Posada EJ., ed. Pediatría Tomo II. La Habana. Ecimed; 2006 [citado 14 de junio de 2012]: 739-54. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/pediatrica_tomoi/parte10_cap58.pdf
86. Alvarez Lerma F. Curso en internet de sepsis grave. Vigilancia de la Infección nosocomial en pacientes críticos: programa ENVIN. REMI [Internet] 2004 [citado 9 de agosto de 2012]; 4 (8). Disponible en: <http://remi.uninet.edu/2004/08/REMIC16.htm>
87. Tilney NI, Bailey GL, Morgan AP. Sequential Systems failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: An unsaved problem in postoperative care. Ann Surg 1973 [citado 9 de agosto de 2012]; 178: 117-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1355616/pdf>
88. Ponce Martínez LM, Machado Betarte C, Cabrera Solís L, Escalona Gutiérrez I, Pérez Moure RF. Caracterización de la disfunción múltiple de órganos en una UCIP. 2006 [citado 14 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/057.pdf>
89. Bécquer García E. Síndrome de disfunción múltiple de órganos. En: Caballero López A, editor. Terapia Intensiva. 2da edición. La Habana: Ecimed; 2006 [citado 14 de septiembre de 2012]: 5251-316. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/terapia_intensiva04/cap109.pdf
90. Fernández Reverón F, Guzman Rubin E, Guzman Rodríguez E. Fracaso multiorgánico (FMO) o síndrome de disfunción multiorgánico (SDMO). Capítulo 62. En: De la Torre Montejo E, Pelayo González Posada EJ., ed. Pediatría Tomo II. La Habana. Ecimed; 2006. 791-5. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/pediatrica_tomoi/parte10_cap62.pdf
91. Moreno Pena LA, Rodríguez Pérez LE, García de Varona R, Fernández Chin LM, Valcárcel Díaz Y. Síndrome de disfunción múltiple de órganos. Comportamiento en una unidad terapia intensiva. 2006 [citado 14 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/166.pdf>
92. Álvarez Andrade María Elena, Tejeda Hernández Olga O, Valdivia Álvarez Ileana, Reyes Pulles José M. Evaluación Cuantitativa de la Disfunción Múltiple de

- órganos por Sepsis. *Rev Cubana Pediatr.* 1998 [citado 14 de septiembre de 2012]; 70 (2): 67-72. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v70n2/ped01298.pdf>
93. Bilbao González K, Segredo Molina Y, San Blas Valdés RE, González Luzardo W, Serrano Perdomo S, Lázaro Martell N. PELOD score, un predictor de mortalidad en niños con Shock Séptico. 2006 [citado 14 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/155.pdf>
94. El-wiher N, Cornell TT, Kisson N, Shanley Th P. Management and Treatment Guidelines for Sepsis in Pediatric Patients. *Open Inflamm J.* 2011 [citado 25 de mayo 2013]; 4: 101-09. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174%2F1875041901104010101>
95. Carvalho PRA. Sepsis. Clínica y terapéutica. Capítulo 82. En: Francisco Ruza Tarrío y colaboradores, ed. *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. Volumen II* tercera edición. Madrid. Norma – Capitel. 2003. 1637-42
96. Lopez – Herce Cid J. Curso en internet de sepsis grave. Diagnóstico y tratamiento de la sepsis grave en el niño REMI [internet] 2004[citado 10 septiembre de 2012]; 4(8). Disponible en: <http://www.medicina-intensiva.com/2012/09/remiC30.htm>
97. 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
98. Willis BA, Dung NM, Loan HT, et al: Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:877–89
99. Dung NM, Day NP, Tam DT, et al: Fluid replacement in dengue shock syndrome: A randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis* 1999; 29:787–94
100. Booy R, Habibi P, Nadel S, et al; Meningococcal Research Group: Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child* 2001;85:386–90
101. Maat M, Buysse CM, Emonts M, et al: Improved survival of children with sepsis and purpura: Effects of age, gender, and era. *Crit Care* 2007; 11:R112
102. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al: Implementation of goal directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* 2011; 127:e758–66
103. Kanter RK, Zimmerman JJ, Strauss RH, et al: Pediatric emergency intravenous access. Evaluation of a protocol. *Am J Dis Child* 1986; 140:132–4

104. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A: Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266:1242–45
105. Ranjit S, Kissoon N, Jayakumar I: Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: a suggested protocol. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:412–9
106. Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global regional and national causes of child mortality in 2008 A systematic analysis. *Lancet*. 2010 [citado 21 septiembre de 2012]; 375:1969–87. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/20466419>
107. Rodríguez Fernández MA, Gómez García N, González Luzardo W, Lorenzo González BC, Veitia cabeza II, Martell Betancourt NL. Variables clinicoepidemiológica de la sepsis grave en el niño. *Medicentro* 2011 [citado 21 septiembre de 2013]; 15(1): 58-65. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/2011/v15n1a11.htm>
108. Bou Monterde R, Alfonso Diego J, Ferrando Monleón S, Sánchez-Villanueva Bracho L, Aguilar Escriva A, Ramos Reig P. Incidencia estimada y análisis de la sepsis en un área de Valencia. *An Pediatr*. 2007; 66(6): 573-7
109. Khan MR, Maheshwari PK, Masood K, Qamar FN, Haque AU. Epidemiology and outcome of sepsis in tertiary care PICU of Pakistan. *Indian J Pediatr*. 2012. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/pubmed/22392263>
110. Zhonghua Er Ke Za Zhi. Clinical study on sepsis in 2 pediatric intensive care units in Beijing. *Chinese Journal of Pediatrics*. 2012; 50(3): 178-83. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/pubmed/22801197>
111. Gaines NN, Patel B, Williams EA, Cruz AT. Etiologies of septic shock in a pediatric emergency department population. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 [citado 12 de mayo 2013]; 31 (11): 1203-5. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/pubmed/23073317>
112. Archibald L.K., Reller B. *Clinical Microbiology in developing countries*. CDC Atlanta 2001 [citado 16 mayo 2013]; 7. Disponible en: <http://www.cdc.gov/incided/eid/vol7no2/Archibald.htm>
113. López Medina O, Perea Corral J, Serret M, Castro Pacheco BL, Frías M. Evaluación del fallo multiórgano en fallecidos. Estudio de cinco años. *Rev Cubana Pediatr*. 1988; 60 (6): 1103-11
114. Oliveira et al. Time- and Fluid-Sensitive Resuscitation for Hemodynamic Support of Children in Septic Shock: barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a

pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care*. 2008 Dec; 24(12):810-15

115. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, Collado J, García-Labattut A, Carriedo D, Valledor M, De Frutos M, López MJ, Caballero A, Guerra J, Alvarez B, Mayo A, Villar J. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*. 2008 [citado 19 de mayo de 2013]; 12(6):R158. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091069>

116. Montalván González Guillermo Luis. Sepsis severa y shock séptico en el niño. Aún no todo está dicho. *Rev Panam Salud Pública*. 2009 [citado 22 de mayo de 2013]; 26 (6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892009001200014>

117. Lovesio Carlos. Patología Crítica Infecciológica: La infección en Terapia Intensiva. En: Lovesio Carlos, editor. *Medicina Intensiva* [Internet]. Argentina: El Ateneo; 2006 [citado 9 de julio de 2008]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=59602>

118. Valdés-Dapena Vivanco MM. Enterobacterias. En: Llop Hernandez A, Valdés-Dapena Vivanco MM, Zuazo Silva JL, ed. *Microbiología y Parasitología Médicas*. Cap 25. Tomo I. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001. 251-80

119. Urrutia Mora O, Fernández Reverón F, Alonso González E, Francisco Pérez JC, Pérez Moure RF, López Hernández J. Comportamiento de la resistencia antibiótica en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Rev Cub Med Int Emerg* 2003 [citado 28 de octubre 2012]; 2: 17-25. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol2_1_03/miesu103.htm.

120. Fernández Hernandez TM, Martínez Toyos M, Villareal Pérez PR, Castillo Bandomo R. Sepsis nosocomial. *Gaceta Médica Espirituana* 2007 [citado 28 de octubre de 2012]; 9(1). Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/sum.9.\(1\).htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/sum.9.(1).htm)

121. Sun B, Xu Feng, Yu Wenliang. Sepsis and septic shock study in pediatric critical care: An overview of recent Chinese literature. *J Pediatric Infectious Diseases* 2009; 4: 147-52

122. G.Y. Zhang, Y. Wei, X.L. Wang et al., Analysis of epidemic distribution and drug resistance of the clinically-isolated bacteria in intensive care unit of Chengdu Children's Hospital from 2002–2006, *Chin Pediatr Emerg Med* 2007; 14 : 313–16

123. Ferrer Machín M, Dueñas Rosquete L. Enfermedades Infecciosas y resistencia bacteriana en una unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. 2006. [citado 30 de octubre de 2012]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/139.pdf>
124. Betancur Franco LA, Jiménez Blanco K, Galindo Hernández A, Cornejo Ochoa JW. Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas y mortalidad de neonatos con sepsis comprobada en el Hospital Universitario San Vicente de Paul 2003-2004. IATREIA 2008; 21 (1) S-13
125. Porto JP, Mantese OC, Arantes A, Freitas C, Gontijo Filho PP, Ribas RM. Nosocomial infections in a Pediatric intensive care unit of a developing country: NHSN surveillance. Rev Soc Bras Med Trop. 2012; 45 (4): 475-9
126. Greenhow TL, Hunt YY, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. Pediatric. 2012; 129 (3): e590-6

ANEXOS

Anexo 1. Grupos de edad pediátrica para definición de sepsis, signos vitales y variables de laboratorio por grupos de edad (se considera el p5 para valores bajos de frecuencia cardiaca, recuento leucocitario y presión arterial sistólica, y p95 para valores elevados de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria o recuento leucocitario).⁷

Grupo de edad		Frecuencia cardiaca Latidos/minuto		Frecuencia respiratoria	Cuenta leucocitaria	Presión sanguínea
		Taquicardia	Bradycardia	Respiraciones/ minuto	Leucocitos x 10 ³ /mm ³	sistólica, mm/Hg
Recién nacido	0 día a 1 semana	>180	<100	>50	>34	<65
Neonato	1 semana a 1 mes	>180	<100	>40	>19,5 o <5	<75
“Infant” (lactante)	1 mes a 1 año	>180	<90	>34	>17,5 o <5	<100
Preescolar	2-5 años	>140	NA	>22	>15,5 o <6	<94
Escolar	6-12 años	>130	NA	>18	>13,5 o <4,5	<105
Adolescente y adulto joven	13 hasta 18 años	>110	NA	>14	>11 o <4,5	<117

NA: no aplicable.

Anexo 2. Definiciones de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), infección, sepsis, sepsis severa y shock séptico.⁷

SRIS^a

Presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, de los cuales **temperatura o recuento leucocitario deben ser anormales:**

- Temperatura central^b > 38,5°C o < 36°C.
- Taquicardia: frecuencia cardíaca > 2 DS para la edad, en ausencia de estímulos externos, drogas de uso crónico o estímulos dolorosos, o elevada persistencia inexplicada por más de 0,5 a 4 horas, o para niños < 1 año **bradicardia: < p10 para la edad en ausencia de estímulos vagales, β bloqueantes o cardiopatía congénita u otra causa inexplicable por más de 0,5 horas.**
- Polipnea: frecuencia respiratoria > 2 DS para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general.
- Leucocitos elevados o disminuidos para la edad (no secundario a quimioterapia) o > 10 % de neutrófilos inmaduros.

Infección

Infección sospechada o probada (por cultivo positivo, muestra de tejido o test de reacción en cadena de polimerasa causada por cualquier patógeno o un síndrome clínico asociado a una elevada probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen clínico, estudios de imágenes, o test de laboratorio (glóbulos blancos en un fluido corporal normalmente estéril, radiografía de tórax consistente con neumonía, rash purpúrico o petequial o púrpura fulminante).

Sepsis

SRIS en presencia o como resultado de una infección sospechada o comprobada.

Sepsis severa

Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o SDRA o, dos o más disfunciones de órganos definida en la tabla 3.

Shock séptico

Sepsis y disfunción cardiovascular definida en la tabla 3.

b- La temperatura central debe ser medida a nivel rectal, vesical, oral o por catéter central. En negrita las diferencias con las definiciones de adultos.

Anexo 3. Criterios de Disfunción Múltiple de Órganos.⁷

Disfunción cardiovascular

Después de la administración de bolo de fluido isotónico ≥ 40 ml/kg en una hora

- Hipotensión $< p5$ para la edad o PA sistólica < 2 DS para la edad,
 -
- Necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal (dopamina > 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis),
 -
- Dos de los siguientes:
 - Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base $> 5,0$ mEq/l
 - Aumento del lactato arterial > 2 veces del valor normal
 - Oliguria: diuresis < 0.5 ml/kg/h
 - Relleno capilar > 5 seg
 - Diferencia de temperatura central/periférica $> 3^\circ\text{C}$

Disfunción respiratoria^b

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ en ausencia de enfermedad cardíaca cianótica o enfermedad pulmonar preexistente,
 -
- $\text{PaCO}_2 > 65$ torr o 20 mm Hg mayor del valor basal de pCO_2 ,
 -
- Aumento de requerimientos de O_2 o más de 50 % de FiO_2 para mantener $\text{SatO}_2 \geq 92$ %,
 -
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva^d.

Disfunción neurológica

- Score de coma de Glasgow < 11 ,
 -
- Cambios agudos del estado de conciencia con disminución de ≥ 3 puntos de GCS basal.

Disfunción hematológica

- Plaquetas $< 80.000/\text{mm}^3$ o disminución del 50 % del recuento plaquetario previo más alto en últimos tres días (para pacientes hemato/oncológicos crónicos),
 -
- INR > 2 .

Disfunción renal

- Creatinina sérica \geq dos veces del límite normal para la edad o aumento al doble del valor basal.

Disfunción hepática

- Bilirrubina total ≥ 4 mg/dl (no aplicable a recién nacido),
 -
- Alanina transaminasa dos veces mayor del límite normal para la edad.

^b Síndrome de distrés respiratorio agudo $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mm Hg, infiltrados bilaterales, inicio agudo, y no evidencia de falla cardíaca izquierda. Injuria pulmonar aguda $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ puede ser ≤ 300 mm Hg; necesidad probada de O_2 asume requerimientos que son testeados por la disminución del flujo y el subsiguiente aumento del flujo cuando son requeridos; ^d En el postoperatorio, pacientes con ventilación mecánica, que imposibilita su extubación, no deben ser incluidos.

Anexo 4.

Formulario (Sepsis- “BALEAR”)

HC_____FN_____Sex: F__M__ Edad:_____ C piel_____

F Ingr UTIP_____ F Egr UTIP_____ Est UCIP_____ Est Hosp_____

Egreso: Vivo__ Fallec__

Proced: Comun_____ Hosp_____ (UCIP, Sala, otro Hosp)

Estado Nutricional: adecuado__ desnutrición__

Evento Sepsis: 1__ 2__ 3__ 4__5__

Enfermedades Comórbidas: Si__ No__ (si+ Resp__ Gast__ Genitour__ Neurom__

Piel-P blan__ Osteom__ Inmunolog__Cardiov__ Hemat__ Endoc-Metab__

Cromos__ Otros__)

Estado Clínico: Sepsis__ Sepsis severa__ Shock Sep__ Shock Sep y SDMO__

Riesgos Biológicos: ATB inesp < 48Hrs: __ Egreso < 7 días: __

Pretermino < 3 meses: __ Desnutrición__ Comorbilidad__

Disfunción de Órganos: Cardiovascular (shock) __ Respiratorio__ Hematológico__

Renal__ Sistema Nervioso Central__ Hepático__ Total disfunciones_____

Modalidades terapéuticas: ATB__ Fluidos Cristaloides__ Gelatinas__Glóbulos__

Albumina__ Inmunoestimulantes__ Drogas Vasoactivas__ Soporte Ventilatorio

Mecánico__

Clasificación Epidemiológica: grupo I__ grupo II__ grupo III__

Confirmación microbiológica: ____ **Sitio de aislamiento:** Cult secrec__cult catéter

venoso central__ Hemocult__Urocultivo__ coprocultivo__LCR__

Localización de la infección: respiratorio__ gastrointestinal__ Genitourinario__

SNC__ piel y PB__ SOMA__ Sepsis clínica__