

SEPSIS, SEPSIS SEVERA Y SHOCK SÉPTICO

RESUMEN

La sepsis es un grave problema de salud en la población pediátrica, tanto en países subdesarrollados como industrializados. Sin embargo, es una enfermedad prevenible y tratable.

La 70ª Asamblea Mundial de la Salud (AMS), llevada a cabo en mayo de 2017 en Ginebra, resolvió "Mejorar la prevención, el diagnóstico y la gestión de sepsis, haciendo de la sepsis una prioridad de salud mundial". Esto marca un salto cualitativo en la lucha global contra la sepsis.

La comprensión de la epidemiología y la patogénesis de la sepsis, shock séptico y fallo multiorgánico en pediatría ha evolucionado con el conocimiento, mejorando la calidad y sobrevida de todos los niños, tanto sanos como crónicamente enfermos.

Un estudio prospectivo observacional multicéntrico realizado en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos de Sudamérica (LAPSES) mostró que la prevalencia de sepsis, sepsis severa y shock séptico era de 42,6%, 25,9% y 19,8% respectivamente, y la mortalidad asociada del 14,2%, aumentando considerablemente a mayor severidad del cuadro (4,4% para sepsis, 12,3% para sepsis severa y 23,1% para shock séptico).

Esta actualización destaca la importancia de que el reconocimiento precoz y el tratamiento agresivo en los primeros 60 minutos en la sala de emergencia son una premisa básica y esencial en el manejo inicial de esta patología. Esta evidencia es concluyente, dado que modifica la evolución natural y el pronóstico de una patología potencialmente letal, sin la necesidad de la espera del ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

PALABRAS CLAVES: sepsis, sepsis severa, shock séptico, guías, definiciones, pediatría.

AUTORES:

ADRIANA BORDOGNA

Especialista en Pediatría, Neonatología y Terapia Intensiva Pediátrica. Médica del Servicio de Terapia Intensiva del Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata. Instructora y Coordinadora Docente del Centro de Simulación Clínica - Hospital El Cruce, Florencio Varela. Instructora de Residentes de Terapia Intensiva Pediátrica. Miembro del Comité de Sepsis y Shock Pediátrico de la SATI.

Correspondencia a: abordogna@yahoo.com.ar

DANIEL BERGNA

Especialista Consultor en Terapia Intensiva Pediátrica. Especialista Consultor de Clínica Pediátrica. Ex Jefe y actual Médico del Servicio de Terapia Intensiva del Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata. Ex Instructor de Residentes de Terapia Intensiva.

Correspondencia a: bergnad@gmail.com

SEPSIS, SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

SUMMARY

Sepsis is a serious health problem in the pediatric population, in both developing and industrialized countries; however, it is a preventable and treatable disease. The 70th World Health Assembly (WHA), held in May 2017 in Geneva, resolved to "Improve the prevention, diagnosis and management of sepsis", making sepsis a global health priority. This marks a quantum leap in the global fight against sepsis. The understanding of the epidemiology and pathogenesis of pediatric sepsis, septic shock, and multiple organ failure (MOF) has evolved with knowledge improving the quality of life and survival of all children, both healthy and chronically ill. A prospective multicenter observational study conducted in Pediatric Intensive Care Units of South America (LAPSES) showed that the prevalence of sepsis, severe sepsis and septic shock were 42.6%, 25.9% and 19.8% respectively and sepsis related mortality was 14.2% and was consistently higher with increased disease severity (4.4% for sepsis, 12.3% for severe sepsis and 23.1% for septic shock). This update highlights the importance that early recognition and aggressive treatment in the first 60 minutes in the emergency room are essential in the initial management of this disease. This evidence is conclusive, modifying the natural history and the outcome of a potentially lethal disease, without waiting for the admission to the intensive care unit.

KEY WORDS: sepsis; severe sepsis; septic shock; guidelines; definitions; pediatrics

INTRODUCCIÓN

La sepsis, definida como la respuesta sistémica a la infección (1,2), es una importante causa de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica. La susceptibilidad a la infección depende de la edad y la preexistencia de condiciones médicas, como desórdenes inmunológicos, cáncer, trastornos neurológicos del desarrollo y enfermedad cardíaca congénita. Tanto en niños como en adultos, la mortalidad aumenta progresivamente desde el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica al shock séptico, variando según los estudios entre un 5% y un 55% (3-5).

La sepsis puede evolucionar a fallo multiorgánico (FMO), siendo la causa más frecuente de este en los niños críticamente enfermos. El FMO puede ser 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 subsiguientes) (6).

Un examen físico meticuloso y reiterado es esencial para el diagnóstico y valoración de la respuesta al tratamiento.

El avance en los cuidados intensivos y las terapéuticas dirigidas por metas, definidas por el American College of Critical Care Medicine en el año 2014, han mejorado el pronóstico (7).

DEFINICIONES

El Grupo de Trabajo de las Definiciones de Sepsis (Sepsis Definitions Task Force) ha publicado recientemente un consenso con las definiciones actualizadas de sepsis y shock séptico (SEPSIS-3), redefiniendo la sepsis como la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta disregulada del huésped a la infección y disfunción orgánica en términos de un cambio en la puntuación basal SOFA (siglas del inglés de: evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica), eliminándose los términos SRIS y sepsis grave (8). Estas definiciones aún no son aplicables a la población pediátrica, ya que el score SOFA no ha sido diseñado para su utilización en niños, por lo que aún continuamos utilizando las definiciones del 2005 (9).

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS) (TABLA I) (9)

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

- Temperatura central $>38,5^{\circ}\text{C}$ o $<36,0^{\circ}\text{C}$.
- 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 petequiral 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 II.

Shock séptico

Sepsis y disfunción cardiovascular definida en la Tabla II, que no responde a una adecuada reanimación con fluidos.

Síndrome de disfunción multiorgánica

función anormal de los órganos en pacientes críticos donde la homeostasis está alterada y la vida no puede ser sostenida sin tratamiento de soporte.

- Renal
- Respiratoria
- Hepática
- Hematológica
- Sistema nervioso central
- Cardiovascular

FISIOPATOLOGÍA

La sepsis es la culminación de una interacción compleja entre el microorganismo y la respuesta inmune, inflamatoria y de coagulación del huésped (10). Tanto las respuestas del huésped como las características del microorganismo influyen en el resultado de la sepsis. La sepsis con fallo multiorgánico ocurre principalmente cuando la respuesta del huésped a la infección es inadecuada.

La sepsis desencadena una respuesta inflamatoria que, directa e indirectamente, causa una lesión tisular diseminada. Las bacterias, virus y hongos tienen moléculas en su pared celular que son reconocidas por receptores que se encuentran en la superficie de las células inmunes: receptores toll-like (TLRs) (11).

La unión a estos receptores desencadena la activación del factor nuclear kappa-B (NFKB1) que aumenta la transcripción de citoquinas como el factor de necrosis de tumoral α (TNF- α), interleuquina-1 β e interleuquina-10 (12), TNF- α y la interleuquina-1 β son citoquinas proinflamatorias que activan la respuesta inmune, pero también pueden producir daño, tanto directo como indirecto. La sepsis aumenta la síntesis de óxido nítrico (NO), un vasodilatador potente. Las citoquinas activan las células endoteliales por medio de receptores de adhesión y lesionan estas células haciendo que neutrófilos, monocitos, macrófagos y plaquetas se adhieran a ellas. Estas células liberan mediadores como proteasas, oxidantes, prostaglandinas y leucotrienos que conducen al daño endotelial, aumentando la permeabilidad, generando vasodilatación y alteración del equilibrio procoagulante-anticoagulante. Las citoquinas también activan la cascada de la coagulación (13).

La activación de la cascada de la coagulación, y sobre todo de los factores Va y VIIIa, conduce a la formación de trombina, que convierte fibrinógeno en fibrina. La fibrina se adhiere a las plaquetas formando trombos en la microvasculatura. Los trombos aumentan la injuria por liberación de mediadores y por la obstrucción microvascular, que causa isquemia distal e hipoxia tisular. Las consecuencias clínicas de esto son la presencia de coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico (14,15).

La resolución de la inflamación tras la infección grave no es solo un proceso pasivo de debilitamiento de las vías inflamatorias, sino que incluye un conjunto coordinado de procesos celulares y un nuevo reconocimiento de señales moleculares. Una vez eliminados los microorganismos del huésped, se deben eliminar las células dañadas y los leucocitos infiltrantes, función llevada a cabo por los macrófagos, una vez que las células sufren apoptosis.

Respuesta hemodinámica del organismo en la sepsis

El shock séptico en pediatría está asociado a una marcada hipovolemia, reducción de la disponibilidad de oxígeno y bajo gasto cardíaco (GC).

Habitualmente se observa un patrón hemodinámico inicial de bajo GC y altas resistencias vasculares sistémicas (RVS) que evoluciona a un empeoramiento del GC. Estos patrones se modifican en las primeras 48 horas y algunos pueden evolucionar a alto GC y bajas RVS.

El bajo gasto cardíaco es el que se asocia a mayor mortalidad (7).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evaluación clínica es fundamental para arribar al diagnóstico y para valorar si el tratamiento es exitoso. (7)

Las manifestaciones para tener en cuenta son:

- Temperatura: hiper o hipotermia central. La medición del gradiente entre la temperatura central (por ej. rectal) y la superficial (por ej. axilar) es un índice efectivo de la perfusión tisular. Gradientes mayores a 3°C indican trastornos de la perfusión tisular.
- Taquicardia/bradicardia: la taquicardia en ausencia de causas evidentes (deshidratación, hipovolemia, fiebre, dolor, drogas), o desproporcionada a la causa (por ej. fiebre) puede ser un signo precoz de shock séptico y es uno de los principales indicadores clínicos de respuesta al tratamiento.
- Patrón respiratorio: taquipnea, apnea o hiperpnea como manifestación de acidosis metabólica.
- Signos de hipoperfusión: debido al aumento de la permeabilidad capilar y vascular que genera hipovolemia, entre ellos extremidades frías y pálidas (respuesta adrenérgica, acidosis metabólica), acrocianosis (por enlentecimiento circulatorio y no por hipoxemia), enlentecimiento del relleno capilar (>3 segundos), discrepancia entre la temperatura central (rectal) y la periférica > 3°C, disminución del ritmo diurético, alteración del sensorio (confusión, obnubilación, irritabilidad).(15)
- Tensión arterial: inicialmente se produce taquicardia y aumento del gasto cardíaco para mantener la presión arterial periférica y la perfusión de los órganos sistémicos. La disminución de la diferencia entre la presión sistólica y diastólica puede ser el primer signo de claudicación de los mecanismos compensadores, previo a la caída de la presión diastólica y luego de la sistólica, momento en el cual el daño en órganos vitales puede ser irreversible y no responder a las medidas terapéuticas.

LABORATORIO

En el paciente séptico se requiere de la ayuda del laboratorio para confirmar el diagnóstico, evaluar la severidad del shock, la extensión del compromiso orgánico y dirigir el tratamiento. La realización de cultivos iniciales ayudará a confirmar el diagnóstico y ajustar el tratamiento antimicrobiano.

Podemos hallar: alteración de los glóbulos blancos (> 12000 o < 4000 o más de 10% de formas inmaduras), aumento de enzimas hepáticas y bilirrubina, trastornos de la coagulación (CID, plaquetopenia, prolongación del KPTT), aumento de la creatinina, acidosis metabólica, aumento del ácido láctico > 2 mEq/L, PCR > 2 DS y procalcitonina >2DS.

El lactato es un marcador de perfusión tisular. Se recomienda su medición seriada para guiar, monitorear y valorar la respuesta al tratamiento. (16,17)

DIAGNÓSTICO DE SHOCK SÉPTICO EN PEDIATRÍA

El Colegio Americano de Medicina de Cuidados Críticos (CAMC) elaboró los parámetros de práctica clínica para el soporte hemodinámico en el shock pediátrico y neonatal, definiendo los 5 elementos fundamentales en el manejo de la primera hora de la sepsis (7).

- 1) Reconocimiento: cada institución debe contar con una herramienta de detección del paciente séptico.
- 2) Colocar acceso EV/intraóseo en menos de 5 minutos.
- 3) Realizar una adecuada resucitación con fluidos en 30 minutos.
- 4) Iniciar antibióticos (ATB) de amplio espectro en menos de 60 minutos.
- 5) Iniciar infusión de inotrópico periférico o central ante la falta de respuesta a fluidos (18).

Reconocimiento

Se debe contar con una herramienta de detección del paciente séptico (ver Anexo), brindar atención rápida (dentro de los 15 minutos) una vez detectado el paciente en riesgo e inicio del algoritmo de manejo de la sepsis en el caso del paciente con shock séptico.

Diagnóstico

Debemos pensar en shock séptico ante:

- 1) Sospecha de infección + SIRS.
- 2) Signos clínicos de inadecuada perfusión tisular: alteración del estado de conciencia y disminución del ritmo diurético ($< 1 \text{ ml/kg/h}$) + relleno capilar > 2 segundos, pulsos débiles y extremidades frías y moteadas (shock frío) o relleno capilar acelerado, pulsos periféricos saltones, presión de pulso amplia (shock caliente).

TRATAMIENTO

La primera hora de tratamiento es esencial y debe llevarse a cabo en la sala de emergencias, luego de lo cual, y una vez estabilizado el paciente, se debe trasladar a Terapia Intensiva (7).

A. Resucitación en la primera hora

Como en todo paciente crítico, es esencial priorizar el ABC. Por lo tanto, se debe mantener o restaurar la vía aérea, la oxigenación y la ventilación, mantener o restaurar la circulación y frecuencia cardíaca, debiendo ser reevaluadas en forma continua (7).

1) Vía aérea y ventilación: es esencial la administración de oxígeno (O₂) a alto flujo (máscara con reservorio) para optimizar su aporte. Se intubará cuando haya aumento del trabajo respiratorio (el 40% del gasto cardíaco se utiliza en el trabajo respiratorio), hipoventilación o alteración de la conciencia (7).

Durante la intubación puede ser necesario administrar líquidos endovenosos por el riesgo de hipotensión.

Las drogas de elección para sedación/inducción son ketamina, atropina y benzodiazepinas a bajas dosis, ya que estas no producen depresión miocárdica, vasodilatación perifé-

rica y liberación de catecolaminas como otras drogas inductoras (19,20).

2) Circulación: se debe colocar acceso venoso periférico rápidamente, (si no se logra en 2 minutos o 2 intentos, colocar acceso intraóseo) (21-23) para infundir líquido, hasta que mejore la perfusión o se detecten rales, hepatomegalia o ritmo de galope (24). Los líquidos para utilizar son cristaloides (solución fisiológica o ringer lactato), y la dosis, inicialmente, es de 20-60 ml/kg (25-27).

Ante la falta de respuesta, iniciar adrenalina a bajas dosis (0,05-0,3 mcg/kg/min), y si no responde aumentar la dosis en el shock frío o iniciar noradrenalina en el shock caliente (0,05 mcg/kg/min) (28,29).

Ambos pueden ser usados por vía periférica diluidos en un volumen 10 veces mayor al utilizado por vía central. Solo utilizar dopamina si no se cuenta con adrenalina o noradrenalina (30-32).

3) Tratamiento antibiótico: la antibioticoterapia debe ser iniciada inmediatamente, en forma simultánea con los demás tratamientos, dentro de la primera hora del diagnóstico, debiéndose tomar muestras para cultivos previamente. Si el estado del paciente es crítico, iniciar el tratamiento aun sin haberlos realizado.

Si el tratamiento antibiótico se administra luego de las 6 horas de iniciado el cuadro, la posibilidad de sobrevivida disminuye del 80% al 30%.

La elección del fármaco empírico debe ajustarse a la epidemiología del lugar y sospecha de foco de origen. Se recomienda el uso de clindamicina y tratamientos con antitoxinas para los síndromes de shock tóxico con hipotensión resistente y el control temprano y agresivo de la fuente de infección. La colitis por *Clostridium difficile* debe tratarse con antibióticos enterales si son tolerados (33).

4) Monitoreo: el monitoreo mínimo incluye oximetría y electrocardiograma continuo, medición de presión arterial frecuente, temperatura horaria, evaluación de la diuresis, control del calcio iónico y glucemia (34-36).

5) Tratamiento con corticoides: cuando el shock no responde a catecolaminas y el paciente tiene riesgo de insuficiencia adrenal absoluta (37) o fallo del eje hipofisario-adrenal, iniciar hidrocortisona (intermitente o infusión continua) 2 - 50 mg/kg/día (38-40).

B. Estabilización luego de la primera hora

El tratamiento posterior debe ser llevado a cabo en la Unidad de Terapia Intensiva y está dirigido a optimizar la disponibilidad y minimizar el consumo de oxígeno. Es esencial optimizar la precarga, poscarga y contractilidad.

Se deberá colocar acceso venoso central para infundir adrenalina y noradrenalina a altas dosis (32).

Para ello se deben monitorear variables más específicas:

- Índice Cardíaco (IC) > 3.3 y < 6 L/min/m² medido por ecocardiograma (41) o PICCO (42-44).
- Presión de perfusión 60 mmHg [Tensión arterial media (TAM) - Presión venosa central (PVC) o TAM - Presión intrabdominal (PIA)].
- Saturación venosa central de O₂ (ScvO₂) > 70% (45-47) y diferencia entre CO₂ venosa

y arterial < 6 mmHg.

- Normalizar RIN, anión gap y lactato, marcador indirecto de la entrega de energía a los tejidos que debe ser controlado frecuentemente.
- Mantener concentraciones de hemoglobina > 10g/dl y saturación de oxígeno adecuadas a través de un juicioso criterio de transfusión (48,49).
- Mantener una glucemia por debajo de 180 mg/dl (32-34).
- Hipervolemia: se recomienda el uso de diuréticos para revertir la hipervolemia cuando el shock se ha resuelto, y de ser insatisfactorio, hemofiltración venovenosa continua (CVVH) o diálisis intermitente para prevenir una hipervolemia de peso corporal total mayor a 10% (33,50,51).

Se guiará el tratamiento de acuerdo a los resultados obtenidos de estas variables (ver ALGORITMO).

CONCLUSIONES

- La sepsis es una enfermedad prevenible y tratable.
- La primera hora es esencial, ya que el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno determinan la evolución y pronóstico del paciente.
- La evaluación clínica junto al monitoreo no invasivo son fundamentales para arribar al diagnóstico y para valorar la respuesta al tratamiento.
- No se debe esperar la presencia de hipotensión para diagnosticar shock. El tratamiento debe ser dirigido a restaurar una adecuada perfusión tisular.
- Se debe administrar oxígeno a alto flujo, independientemente de la saturación inicial.
- Comenzar la infusión de bolos a 20-60 ml/kg con solución isotónica hasta que mejore la perfusión o se detecten rales, hepatomegalia o ritmo de galope.
- No se debe esperar el establecimiento de una vía central para comenzar el goteo de inotrópicos.
- Cuanto más tiempo se tarde en alcanzar las metas terapéuticas clínicas y hemodinámicas, mayor será la mortalidad.
- Los antibióticos deben ser administrados en la primera hora del tratamiento.
- Los vasopresores y/o inotrópicos se adecuarán al patrón hemodinámico del paciente teniendo en cuenta que puede variar a lo largo de las horas.

TABLA I

ALGORITMO PARA EL MANEJO DEL SOPORTE HEMODINÁMICO EN LACTANTES Y NIÑOS



Nota: Recuperado de "American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock", Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al, 2017, Crit Care Med, 45:1061

ANEXO - TABLA II
HERRAMIENTA PARA DIAGNOSTICAR SHOCK SÉPTICO

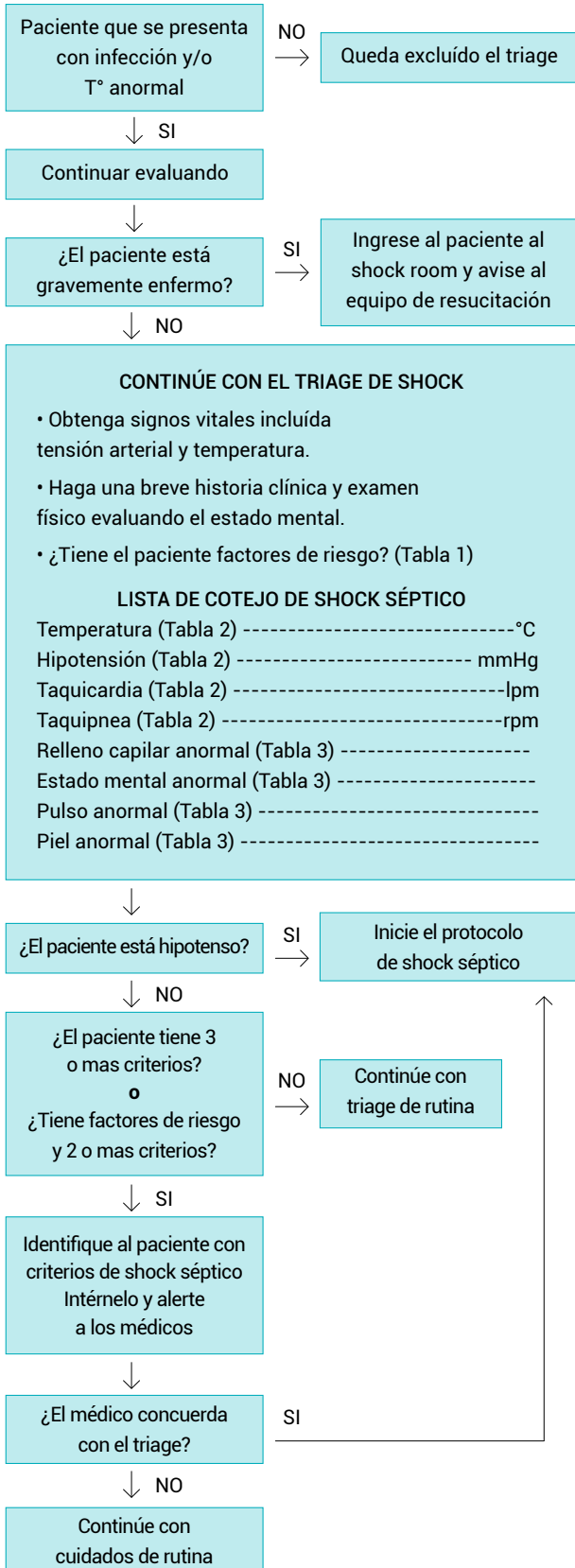


TABLA 1 - CONDICIONES DE ALTO RIESGO

- Malignidad
- Asplenia
- Trasplante de médula ósea
- Catéter central o implantable
- Trasplante de órgano sólido
- Inmunodeficiencia o inmunosupresión

TABLA 2 - SIGNOS VITALES (PALS)

Edad	FC	FR	T°	PAS
RN - 1 m	> 205	> 60	< 36 o > 38	< 60
≥ 1 - 3 m	> 205	> 60	< 36 o > 38	< 70
≥ 3 m - 1 a	> 190	> 60	< 36 o > 38.5	< 70
≥ 1 - 2 a	> 190	> 40	< 36 o > 38.5	< 70 + (edadx2)
≥ 2 - 4 a	> 140	> 40	< 36 o > 38.5	< 70 + (edadx2)
≥ 4 - 6 a	> 140	> 34	< 36 o > 38.5	< 70 + (edadx2)
≥ 6 - 10 a	> 140	> 30	< 36 o > 38.5	< 70 + (edadx2)
≥ 10 - 13 a	> 100	> 30	< 36 o > 38.5	> 90
> 13 a	> 100	> 16	< 36 o > 38.5	> 90

TABLA 3 - ANORMALIDADES EN EL EXÁMEN

	Shock frío	Shock caliente	No específico
Pulsos	Disminuidos o débiles	Saltones	
Relleno capilar	≥ 3 seg.	< 1 seg	
Piel	Fría, moteada	Roja, eritrodermia	Petequias del tronco hacia abajo, púrpura
Estado mental			Disminuido, irritabilidad, confusión, letargo.

Nota: Recuperado de "American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock", Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al, 2017, Crit Care Med, 45:1061.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Saez-Llorens X, McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr*. 1993; 123: 497–508.
2. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2003; 4: 333–337.
3. Carcillo J. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin*. 2003; 19:413–440.
4. Ribeiro AM, Moreira JL. Sepsis in childhood: epidemiological profile and microbiologic diagnosis. *J Pediatr (Rio J)*. 1999; 75: 39–44.
5. De Souza DC, Shieh HH, Barreira ER, Ventura AM, Bousso A, Troster EJ; LAPSES Group. Epidemiology of Sepsis in Children Admitted to PICUs in South America. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; Aug 17(8):727–34.
6. 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; 14:557–561.
7. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017; 45:1061.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 801–10.
9. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005; 6(1):2–8.
10. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348:138–150.
11. Modlin RL, Brightbill HD, Godowski PJ. The toll of innate immunity on microbial pathogens. *N Engl J Med*. 1999; 340:1834–1835.
12. Brown MA, Jones WK. NF-kappaB action in sepsis: the innate immune system and the heart. *Front Biosci*. 2004; 9:1201–1217.
13. Liaw PC, Esmon CT, Kahn moui K, et al. Patients with severe sepsis vary markedly in their ability to generate activated protein C. *Blood*. 2004; 104:3958–3964.
14. James A, Russell M. D. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 2006; 355:1699–1713.
15. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003; 112:793–799.
16. Kim YA, Ha EJ, Jhang WK, et al. Early blood lactate area as a prognostic marker in pediatric septic shock. *Intensive Care Med*. 2013; 39:1818–1823.
17. Jat KR, Jhamb U, Gupta VK. Serum lactate levels as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *Indian J Crit Care Med*. 2011; 15:102–10718.
18. Han YY, Kisson N, Carcillo JA, et al. The Global Pediatric Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(suppl):15–16.
19. Yamamoto LG. Rapid sequence intubation. In: *Textbook of Pediatric Emergency Care*. Ludwig S and Fleisher GR (Eds). Philadelphia, PA, Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
20. Tobias J, Martin LD, Wetzel RC. Ketamine by continuous infusion for sedation in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 1990; 18:819–821.
21. Kanter RK, Zimmerman JJ, Strauss RH, et al. Pediatric emergency intravenous access. Evaluation of a protocol. *Am J Dis Child*. 1986; 140:132–134.
22. Voigt J, Waltzman M, Lottenberg L. Intraosseous vascular access for in-hospital emergency use: A systematic clinical review of the literature and analysis. *Pediatr Emerg Care*. 2012; 28:185–199.
23. Idris AH, Melker RS. High flow sheaths for pediatric fluid resuscitation: A comparison of flow rates with standard pediatric catheters. *Pediatr Emerg Care*. 1992; 8:119–122.
24. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 346:1368–1377.
25. Stoner MJ, Goodman DG, Cohen DM, et al. Rapid fluid resuscitation in pediatrics; testing the ACCM guidelines. *Crit Care Med*. 2005; 33:A68
26. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004; 32: S451–S454.
27. Deep A, Goonasekera CD, Wang Y, et al. Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children. *Intensive Care Med*. 2013; 39:1602–1609
28. Lampin ME, Rousseaux J, Botte A, et al. Noradrenaline use for septic shock in children: Doses, routes of administration and complications. *Acta Paediatr*. 2012; 101:e426–e430.
29. Morimatsu H, Singh K, Uchino S, et al. Early and exclusive use of norepinephrine in septic shock. *Resuscitation*. 2004; 62: 249–254.
30. Ventura AM, Shieh HH, Bousso A, et al. Double-blind prospective randomized controlled trial of dopamine versus epinephrine as first-line vasoactive drugs in pediatric septic shock. *Crit Care Med*. 2015; 43:2292–2302

BIBLIOGRAFÍA:

31. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, et al. Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidence based review. *Crit Care Med.* 2004; 32(Supl11):S455–S465.
32. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: Pediatric basic and advanced life support. *Pediatrics.* 2006; 117: e955–e977.33.
33. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43:304.
34. Lin JC, Carcillo JA. Increased glucose/ glucose infusion rate ratio predicts aniongap acidosis in pediatric sepsis. *Crit Care Med.* 2004; 32 (Suppl20):A5.
35. Macrae D, Grieve R, Allen E, et al. CHiP Investigators: A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *N Engl J Med.* 2014; 370:107–118.
36. Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA, et al. Hypocalcemia in critically ill children. *J Pediatr.* 1989; 114: 946–951.
37. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock, incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med.* 1995; 98: 266–271.
38. Indyk JA, Candido-Vitto C, Wolf IM, et al. Reduced glucocorticoid receptor protein expression in children with critical illness. *Horm Res-Paediatr.* 2013; 79:169–178.
39. Menon K, McNally D, Choong K, et al. A systematic review and meta-analysis on the effect of steroids in pediatric shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14:474-480.
40. Markovitz BP, Goodman DM, Watson RS, et al. A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: What is the role of steroids? *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6: 270–274.
41. Mohan UR, Britto J, Habibi P, et al. Noninvasive measurement of cardiac output in critically ill children. *Pediatr Cardiol.* 2002; 32:58–6.
42. Pollack MM, Fields AI, Ruttimann UE. Distributions of cardiopulmonary variables in pediatric survivors and nonsurvivors of septic shock. *Crit Care Med.* 1985; 13: 454–469.
43. Simo Segovia S, Ruzza Tarrió F. Medición continua del gasto cardíaco mediante técnica PICCO. En: *Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos.* Ruza y cols. Ed. Norma-Capitel. 2003; p. 342-348.
44. Ranjit S, Aram G, Kissoon N, et al. Multimodal monitoring for hemodynamic categorization and management of pediatric septic shock: A pilot observational study. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15:e17–e26.
45. Fernandez EG, Green TP, Sweenet M. Low inferior vena caval catheters for hemodynamic and pulmonary function monitoring in pediatric critical care patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2004; 5: 14–18.
46. De Oliveira CF, De Oliveira DS, Gottschald AF, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: An outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med.* 2008; 34:1065–1075.
47. Sankar J, Sankar MJ, Suresh CP, et al. Early goal-directed therapy in pediatric septic shock: Comparison of outcomes “with” and “without” intermittent superior venacaval oxygen saturation monitoring: A prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15:e157–e167.
48. Lacroix J, Hébert PC, Hutchinson JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med.* 2007; 256:1609-1619.
49. Karam O, Tucci M, Ducruet T, et al. Canadian Critical Care Trials-Group; PALISI Network: Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12:512–518.
50. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: The prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55:316–325.
51. Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Renal Replacement Therapy Study Investigators: Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 361:1627–1638.