

Epidemiología de la sepsis en pediatría: primer estudio colombiano multicéntrico

Epidemiology of sepsis in pediatrics: First colombian multicenter survey

JUAN CAMILO JARAMILLO-BUSTAMANTE¹, ALEJANDRO MARÍN-AGUDELO¹, MAURICIO FERNÁNDEZ-LAVERDE², JOSÉ BAREÑO-SILVA³
Forma de citar: Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Bareño-Silva J. Epidemiología de la sepsis en pediatría: primer Estudio Colombiano Multicéntrico. Rev CES Med 2009;23(1):85-92

RESUMEN ■

En el año 2002 la campaña *Sobreviviendo a la Sepsis* estableció algunos lineamientos para disminuir la elevada mortalidad en el mundo por la sepsis. Entre estos lineamientos se encuentra la recomendación para reconocer que la sepsis es una enfermedad que causa probablemente muchas muertes y un alto costo de atención en las unidades de cuidado intensivo pediátrico. Conocer sobre el comportamiento de este padecimiento probablemente sea el primer paso para poder impactarla. En el mundo hay pocos estudios de la epidemiología de la sepsis en niños y, en Colombia, menos aun. Quizá el estudio realizado en Estados Unidos en los años noventa sea de los más representativos. En Latinoamérica, especialmente en Brasil, se han desarrollado también algunos estudios sobre la epidemiología de la enfermedad. Los autores se proponen iniciar un estudio multicéntrico sobre la epidemiología de la sepsis pediátrica en Colombia, por lo que se ha diseñado una página en Internet www.sepsisencolombia.com, para la recolección de los datos y la actualización permanentemente a la comunidad científica local en este tema.

PALABRAS CLAVES ■

Sepsis

Choque séptico

¹ Residente Especialización Cuidado Intensivo Pediátrico Universidad CES. juancajara@une.net.co

² Especialista Cuidados Intensivos Pediátricos. Pediatra Hospital Pablo Tobón Uribe, Clínica Medellín. Coordinador Programa de Especialización Cuidado Intensivo Pediátrico Universidad CES

³ MD. Magíster en Epidemiología. Grupo de investigación en Epidemiología y bioestadística. Universidad CES.

Recibido: enero 19 de 2009. Revisado: abril de 2009. Aceptado: mayo 7 de 2009.

ABSTRACT

In 2002, the Surviving sepsis campaign defined a strategy that aimed to reduce the high mortality due to sepsis. One point of this strategy was a recommendation to recognize that the sepsis is an important cause of deaths and high economic costs in the pediatric intensive care units. Knowledge of the disease is the first step to impact it. There are few studies of the sepsis epidemiology in the world children, and even less in Colombia. Maybe, the most important study in this field was developed in the United States in the nineties. In Latin-America there are others studies, especially in Brazil, but none in Colombia. The authors pretend to do a multicenter study about the epidemiology of the pediatric sepsis in Colombia. A web site has been designed to collect data and to give up-to-date information to the local scientific community about this topic: www.sepsisencolombia.com

KEY WORDS

Sepsis
Septic Shock
Children
Epidemiology
Colombia

INTRODUCCIÓN

La sepsis es un diagnóstico relativamente frecuente en la edad pediátrica y es uno de los principales motivos de ingreso a las unidades de cuidado intensivo pediátrico (UCIP) en el mundo, con una importante morbilidad para los pacientes y

un elevado costo para la sociedad (1,2). En 2002, la campaña *Sobreviviendo a la Sepsis* (3,4), mediante la *Declaración de Barcelona* (5,6) estableció algunos lineamientos esenciales para impactar la alta mortalidad por esta enfermedad en el mundo; entre ellos resaltó la necesidad de conocer las características particulares de cada región e hizo un llamado a los profesionales de la salud y sus organizaciones, a los gobiernos, agencias de salud y al público en general, para reconocer la sepsis como una de las mayores causas de enfermedad y muerte, que genera una gran carga económica y social en las comunidades y que por esto se deben desarrollar estrategias globales de acción, basadas en evidencia sólida frente a esta enfermedad, a la luz de las necesidades individuales de los países, asegurando educación continuada y apoyo logístico adecuado a los profesionales encargados de tratar a estos pacientes. Varios países desarrollados han avanzado en la descripción epidemiológica de la sepsis en pediatría, pero es claro que deben existir diferencias importantes entre los niños de estas naciones y la nuestra (1,2).

El panorama de la sepsis pediátrica

Según la Organización Mundial de la Salud cada año en el mundo mueren cerca de 11 millones de niños menores de cinco años, principalmente debido a enfermedades infecciosas como neumonía (19%), diarrea (18%), infecciones graves neonatales (10%) y malaria (8%). La desnutrición está presente como causa subyacente hasta en el 60% de estas muertes (7,8). Muchos de estos pacientes fallecen en el área rural y en los suburbios urbanos, con índices muy bajos de acceso a los centros de atención médica y dependientes de las condiciones socioeconómicas y de salubridad de la región. Para la mayoría de ellos el acceso a la UCIP es inexistente y su atención queda en manos de personal sin entrenamiento especializado y con recursos inadecuados (9). Mueren entonces a causa de deshidratación, hipoxemia y sepsis, situaciones prevenibles y recuperables con un direccionamiento racional de los recursos económicos a la suplencia de las necesidades básicas y a la atención primaria, tal y

como se propone en la *Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia* (AIEPI) (10–13). Una vez la enfermedad se establece y el paciente séptico logra acceder a un servicio de atención médica, el pronóstico vital lo determina el abordaje terapéutico esquemático, acucioso y basado en el logro de metas, enfocado a la normalización de las variables hemodinámicas generales, determinantes de la perfusión de los órganos (14).

En los últimos años se ha profundizado y avanzado mucho en el entendimiento de la sepsis; se han realizado consensos internacionales sobre la definición (1), el diagnóstico y el tratamiento (4,14,15), se han descubierto cada vez más interacciones moleculares; desarrollado nuevas estrategias terapéuticas y descrito fenotipos de susceptibilidad a la enfermedad (16). A pesar de todos estos avances, la descripción y el estudio de las características epidemiológicas de los niños con sepsis son pocos.

¿Qué sabemos sobre la epidemiología de la sepsis pediátrica en el mundo?

El principal estudio epidemiológico de sepsis pediátrica es el de Watson, Carcillo y colaboradores (17), quienes revisaron las bases de datos de los egresos en 1995 en 942 hospitales de siete estados de los Estados Unidos de Norte América (EEUU), buscando aquellas que tuvieran diagnósticos relacionados con sepsis o disfunción orgánica aguda, basados en los códigos de la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9); encontraron una incidencia anual ajustada por sexo y edad para sepsis de 0,56 por 1 000 niños, con una incidencia mayor para los menores de un año (5,16 por 1 000) y una mucho más baja para los niños entre 10 y 14 años (0,2 por 1 000). En el análisis se incluyeron neonatos (70 % de los menores de 1 año), arrojando una incidencia de sepsis de 0,3 por 100 nacidos vivos. El 49 % del total de casos tuvo enfermedades subyacentes (especialmente neuromusculares, cardiovasculares, respiratorias y tumorales). También describieron una frecuencia 15 % mayor en varones (0,6 vs. 0,52

por 1 000), con una diferencia más acentuada (20 % en los menores de 1 año (5,73 vs. 4,57 por 1 000). En cuanto a la mortalidad, de 9 675 niños con sepsis grave fallecieron 993 antes del alta (10,3 %), que ajustada por edad y por sexo corresponde a una tasa anual de 5,8 por 100 000 niños (dando cuenta del 7 % de todas las muertes pediátricas en 1 995 en los EEUU). Los varones menores de un año tuvieron una mortalidad más alta (63,9 vs. 45,1 por 100 000) que las mujeres y también fue mayor en los pacientes con comorbilidades frente a los que no las tenían. El riesgo de muerte aumentaba progresivamente conforme aumentaba el número de órganos en falla (7 % con un solo órgano vs. 53,1 % con 4 o más órganos). El 19,7 % de las defunciones ocurrieron en los 2 primeros días del ingreso. Las enfermedades más letales fueron la endocarditis (mortalidad 21,1 %) y las infecciones del sistema nervioso central (SNC) (17,1 %). Los sitios de origen de la infección más frecuentes fueron el respiratorio (37,2 %) y la bacteriemia primaria (25 %). El germen que se aisló con mayor frecuencia fue el *Staphylococcus sp* (17,5 % especialmente en los neonatos (25,7 % de todas las infecciones neonatales), seguido por el *Streptococcus sp* y los hongos. Al comparar estos resultados con los obtenidos para adultos en el mismo período de tiempo y extraídos de la misma base de datos (18) se evidenció que la mortalidad en adultos fue mayor (10 % vs. 38,4 % en >85 años), con un incremento progresivo en ellos a medida que aumentaba la edad.

Otro estudio representativo es el realizado en Canadá por Proulx y colaboradores (19), entre 1991 y 1992, de cohorte prospectivo en una UCIP en Montreal, el cual mostró una frecuencia del 82 % para síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), 23 % para sepsis, 16 % para sepsis grave y 2 % para choque séptico; al menos un hemocultivo fue positivo en el 5 % de los pacientes. La mortalidad global fue del 6 %, alcanzando el 36 % entre los pacientes con falla orgánica multisistémica (FOMS) y 52 % en aquellos con choque séptico y FOMS.

Stoll y colaboradores (20) realizaron una revisión de los certificados de defunción, desde 1979 hasta

1994, obtenidos del National Center for Health Statistics (NCHS), para identificar las muertes neonatales y en menores de un año asociadas a sepsis con base en la CIE-9. Los autores encontraron que la tasa de mortalidad neonatal por sepsis disminuyó de 50,5/100 000 en el período 1979 - 1981 a 38/100 000 en el período 1992-1994, y en los menores de un año pasó de 71,7/100 000 a 56,4/100 000 en los mismos períodos (disminución del 25 % y el 21 %, respectivamente). El riesgo de muerte asociado a sepsis neonatal fue mayor en los varones (RR= 1,3 IC 1,2-1,4) y en la raza negra (RR= 2,4 IC 2,2-2,5). La tasa de mortalidad en los pretérminos fue 10 veces mayor que en los neonatos a término.

Entre 1995 y 1996 Goh y colaboradores (21) realizaron un estudio prospectivo en una UCIP de Malasia, y encontraron 84 niños entre 1 mes y 12 años con FOMS, siendo las disfunciones más frecuentes la respiratoria (69 %), neurológica (65 %), cardiovascular (36 %) y hematológica (21 %). El 10,7 % cumplían criterios para sepsis, el 23,8 % para sepsis grave y 17,9 % para choque séptico. La mortalidad fue de 57 % frente a 0,5 % en los ingresos de ese mismo período sin FOMS, con un incremento de la misma a medida que aumentaba el número de órganos en falla (44 % para dos órganos, 62 % para tres y 92 % para cuatro o más) y siendo del 22,2 % para aquellos pacientes con sepsis, 65 % para aquellos con sepsis grave y de 80 % para los que tenían choque séptico. Los hemocultivos fueron positivos en el 30 % y en el 6 % hubo crecimiento de patógenos en otros cultivos (SNC, líquido pleural, lavado broncoalveolar).

De 1998 a 1999 Kutko y colaboradores (22) realizaron un estudio retrospectivo en una UCIP de New York con 96 pacientes, con edades comprendidas entre 1 mes y 21 años, con diagnóstico de choque séptico (70,8% con enfermedades oncológicas y 86,5% con algún tipo de comorbilidad). En el 47,9 % había neutropenia y 58,3 % tenía un catéter intravascular antes del desarrollo de la sepsis. Se presentó FOMS en el 72,9 %. La mortalidad general fue del 13,5 %, siendo

mayor en aquellos pacientes que requirieron más de un inotrópico/vasopresor frente a los que sólo requirieron un medicamento (42,9 % vs. 0 %) y en los que desarrollaron FOMS frente a los que no lo hicieron (18,6 % vs. 0 %), al punto de que la FOMS estuvo presente en el 100% de las defunciones. Los hemocultivos fueron positivos en el 50 % (27 % de ellos con crecimiento polimicrobiano).

En el período de 1998 a 2003 Khilnani y colaboradores (23) realizaron un estudio prospectivo con 1 722 ingresos consecutivos en niños entre 1 mes y 16 años en una UCIP de Nueva Delhi, India, de los cuales el 17,3 % presentaron FOMS. Tuvieron una estancia promedio en UCIP de $6,2 \pm 2,6$ días, con una mortalidad promedio de 7,9 % (en aquellos con FOMS fue del 25,8 %, cerca de la mitad de las muertes). Sólo el 32,5 % de aquellos pacientes con FOMS tuvieron hemocultivos positivos, siendo *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y *Klebsiella* los organismos más frecuentes. Los sistemas más frecuentemente alterados fueron el cardiovascular (95,5 %), respiratorio (90 %), hematológico (84 %), neurológico (54 %), renal (45,5 %) y hepático (28 %). Además de la sepsis (39,7 %), se encontraron otras causas desencadenantes de FOMS como malaria por *P. falciparum* (24,5 %), síndrome de choque por dengue (14,1 %), falla hepática fulminante (7,6 %), postquirúrgicos cardíacos (4,9 %) e intoxicaciones graves (3,8 %).

¿Qué sabemos sobre la epidemiología de la sepsis pediátrica en Latinoamérica?

En Latinoamérica, encontramos el estudio de Ribeiro y Moreira (24), en el cual se describieron las características de los pacientes admitidos entre 1993 y 1994 con diagnóstico de sepsis en el Hospital Infantil Albert Sabín en el estado de Ceará en Brasil. De 222 casos de sepsis registrados, el 56,1 % eran varones, 81,4 % eran menores de un año y 71,1 % tenían algún grado de malnutrición; los síntomas predominantes al momento del diagnóstico eran la diarrea y quejas respiratorias; la

mortalidad fue de 56,1 %. Los gérmenes más comúnmente aislados fueron *Staphylococcus aureus* (24,8 %), *Klebsiella pneumoniae* (22,6 %), *Pseudomonas aeruginosa* (15,2 %), *Enterobacter sp* (11,2 %) y *Escherichia coli* (7 %).

Sáez-Llorens y colaboradores (25) realizaron un estudio retrospectivo en la UCIP del Hospital del Niño de Ciudad de Panamá entre 1981 y 1992 en pacientes entre 1 mes y 15 años con diagnóstico de sepsis. De un total de 4 529 admisiones en los 12 años de estudio, 18 % tuvieron sepsis o choque séptico y de éstos el 26 % tuvo comprobación bacteriológica de infección; 67 % fueron varones (relación varón: mujer 2:1), 57 % tuvieron algún grado de desnutrición crónica; la mortalidad fue del 39 %, siendo mayor en los desnutridos (47,2 % vs. 28,5 % con un OR = 2,24 IC 1,65-3,05). El origen primario de la infección fue respiratorio (38 %), gastrointestinal (9 %), postquirúrgico (9 %), meníngeo (6 %), urinario (5 %) o desconocido (24 %). Las infecciones fueron adquiridas en la comunidad en el 60 % y nosocomiales en el 40 %, con una mortalidad de 36,9 % en el primer caso y de 42,5 % en el segundo. Se clasificaron con sepsis el 21 % (mortalidad 16 %), sepsis grave 61 % (mortalidad 40 %) y choque séptico 18 % (mortalidad 62 %). La frecuencia de aislamientos y mortalidad fueron: *Staphylococcus aureus* 31 % (mortalidad 35 %), *Neisseria meningitidis* 19 % (mortalidad 73 %), *Staphylococcus coagulasa negativo* 10 % (mortalidad 14 %), *Haemophilus influenzae* 9 % (mortalidad 11 %), *E. coli* 9 % (mortalidad 37 %), *Klebsiella sp* 7 % (mortalidad 40 %), *Pseudomonas aeruginosa* 6 % (mortalidad 69 %), *Enterobacter sp* 5 % (mortalidad 40 %) y *Streptococcus pneumoniae* 2 % (mortalidad 20 %). La mortalidad fue mayor entre quienes recibieron terapia antibiótica empírica inicial inapropiada para el germen aislado (52,9 % vs. 33,8 %).

Tantaleán y colaboradores (26) realizaron un estudio en la UCIP del Instituto de Salud del Niño en Lima, Perú, entre 1996 y 1997, con un total de 276 admisiones; de éstas 56,5 % tuvieron diagnóstico de FOMS en algún momento de la estancia en UCIP. La mortalidad global fue de 25,7 %, siendo de

41,6 % entre aquellos con FOMS (91,5 % de los muertos tenían FOMS) y de 5 % en quienes no la tenían. Los principales sistemas involucrados fueron el respiratorio (68,1 %), el cardiovascular (51,4 %), el neurológico (26,8 %) y el hematológico (18,1 %). A mayor número de órganos alterados se encontró mayor mortalidad (29,4 % en dos órganos, 38,8 % en tres órganos, 84,2 % en cuatro órganos y 100 % en 5 o más órganos), siendo la disfunción hepática (OR = 7,33 IC 1,99-26,9) y la neurológica (OR = 2,37 IC 1,93-4,56) las que se asociaron a mayor riesgo de mortalidad. En los casos asociados a sepsis, la mortalidad aumentó en el mismo sentido de la gravedad, siendo del 13,2 % en ausencia de SRIS, 20,6 % en presencia de SRIS, del 21 % en sepsis, 56,6 % en sepsis grave y 66,7 % en choque séptico. La mortalidad fue significativamente mayor en aquellos con FOMS asociada a sepsis que en FOMS sin sepsis (51,7 % vs. 28,9 %). La estancia hospitalaria fue mayor en quienes presentaron FOMS frente a los que no (3,4 días vs. 7 días).

Carvalho y colaboradores (27) realizaron un estudio prospectivo, transversal y observacional, en los niños admitidos a la UCIP del Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil, entre 1999 y 2000, con el fin de valorar la incidencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y su mortalidad. De las 447 admisiones, el 54 % fueron varones, con una edad media de 20 meses (1 mes a 17 años) y el 36 % poseían algún tipo de comorbilidad. La prevalencia de SRIS fue del 68 %, dos de cada tres de origen infeccioso (sepsis, sepsis grave, choque séptico) y uno de cada tres no infeccioso. La mortalidad observada fue de 12 % en los pacientes con SRIS y 5,8 % en aquellos sin SRIS, siendo mayor entre los paciente con SRIS e infección que en aquellos con SRIS sin infección (14,9 % vs. 6,3 %) y con una estancia en UCIP mayor entre los primeros que en los segundos (3 días vs. 2 días). Sólo se identificó germen en el 26 % de los SRIS infecciosos.

Curiel y colaboradores (28) realizaron un estudio retrospectivo con 45 historias de pacientes entre 1 mes y 12 años con diagnóstico de sepsis y aislamiento bacteriológico, en el Hospital Universitario de Caracas en el período de 1991 a

2001. Describen una incidencia de sepsis de 3,5 por 1 000 ingresos, una prevalencia mayor en varones que en mujeres (1,15:1) y una frecuencia mayor en los menores de un año (77 %). El 42,2 % tenía algún grado de desnutrición. Las principales manifestaciones al ingreso fueron la fiebre (78 %), alteraciones del estado de consciencia (56,3 %) y síntomas gastrointestinales (53,1 %); y los focos primarios de infección fueron gastrointestinal (48,8 %), respiratorio (15,5 %), SNC (15,5 %), piel (11,1 %), urinario (6,6 %) y cardiovascular (2,2 %). Los gérmenes más frecuentemente aislados en los hemocultivos fueron *Klebsiella pneumoniae* con 28,5 % y *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* con un 14,28 % para cada uno. El urocultivo fue positivo en el 11,1 % siendo *E. coli* (23,3 %), *Pseudomonas aeruginosa* (13,3 %) y *Klebsiella* (13,3 %) las aisladas con mayor frecuencia. El coprocultivo fue positivo en el 45,7 % de los casos (*E. coli* y *Klebsiella* fueron las más frecuentes).

¿Qué sabemos sobre la epidemiología de la sepsis pediátrica en Colombia?

Luego de realizar una búsqueda en las principales bases de datos médicas y no médicas (Pubmed, Medline, Lilacs, Scielo, Rev. Col. de Pediatría, Iatreia, CES Medicina y Google), a la fecha, no existe ningún estudio multicéntrico publicado que se ocupe de la descripción epidemiológica de los pacientes con sepsis en nuestro país. Se encuentran descripciones y algunas series de casos en unidades de cuidados intensivos locales como el estudio de Betancur, Jiménez y colaboradores (29), en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl en Medellín, donde se realizó la descripción de pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) con diagnóstico de sepsis; se encontró que ésta era el 7,43 % del total de ingresos (2 447), siendo el *Staphylococcus spp coagulasa negativa* (40,2 %) y los bacilos Gram negativos (33,6 %) los más frecuentemente aislados. Se aisló *Candida spp* en el 5,5 % de los casos. Las manifestaciones más comunes fueron la intolerancia a la vía oral y la apnea. La mortalidad fue del 6,4 % y los bacilos Gram negativos representaron el 50 % de los gérmenes asociados a muerte.

Aparte de este estudio en recién nacidos, no se encontró ninguno realizado en UCIP. Lo anterior contrasta con el número de estudios registrados en el ámbito mundial e inclusive latinoamericano, lo que refleja nuestra falta de iniciativa en este tipo de ejercicios investigativos.

CONCLUSIÓN

El tratamiento integral de todo paciente séptico debe partir de un claro conocimiento de las características epidemiológicas propias de la región, pasando por una planeación estratégica de las medidas terapéuticas y finalizando con la instauración lógica y oportuna de éstas. Desafortunadamente son pocos los estudios publicados dirigidos al conocimiento del comportamiento de la enfermedad y en nuestro país no contamos con estudios que dimensionen las características epidemiológicas más relevantes de los niños con sepsis; lo que entorpece los procesos de acercamiento terapéutico, necesarios para impactar en forma positiva su evolución. Desconocemos pues la incidencia de la enfermedad en nuestra población, no sabemos cuál es la forma de presentación usual una vez llegan a la UCIP ni qué proporción de los niños que la padecen mueren; y a pesar de contar con más de 30 UCIP y sus respectivos apoyos de laboratorio clínico, ignoramos cuáles son los gérmenes que con mayor frecuencia se relacionan con la sepsis en nuestro territorio.

Basados en lo anterior y con una clara convicción de que todo proceso terapéutico particular o colectivo, debe reposar en un juicioso análisis epidemiológico previo, hemos decidido emprender el *Primer Estudio Colombiano Multicéntrico sobre la Epidemiología de la Sepsis en niños*, proyecto a realizarse entre marzo de 2009 y febrero de 2010. Un proyecto libre de intervenciones terapéuticas y por lo tanto libre de conflictos de interés con la industria farmacéutica. El estudio pretende dar respuesta a parte de los interrogantes sobre la

epidemiología de la sepsis en Colombia, esperando que los resultados del mismo proporcionen elementos que permitan un acercamiento objetivo y acorde con el contexto local.

Los objetivos de este estudio son: recolectar información que permita conocer las características sociodemográficas de los niños con sepsis (edad, sexo, estrato socioeconómico, seguridad social, procedencia); determinar el estado nutricional de estos pacientes (peso, talla); establecer la incidencia de sepsis, sepsis grave, choque séptico y disfunción multiorgánica; detallar el sitio de origen de la infección y los principales gérmenes causantes; establecer si el origen de la infección se relaciona con la presencia de algún dispositivo invasivo (catéter intravascular, intraperitoneal, intraventricular, etc); conocer los días de estancia y la mortalidad en las UCIP por sepsis e identificar los principales antecedentes patológicos de estos pacientes.

El grupo investigador agradece la vinculación de los profesionales que se desempeñen en UCIP en el país y que deseen aportar a un mejor entendimiento de esta compleja enfermedad. Los invitamos a visitar la página <http://www.sepsisencolombia.com> para ampliar esta información y contactarnos.

REFERENCIAS

1. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and the members of the International Consensus Conference on Pediatrics Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2–8
2. Proulx F, Joyal JS, Mariscalco MM, Leteurtre S, Leclerc F, Lacroix J. The pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:12–22
3. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2004; 30: 536-555
4. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296–327
5. International Surviving Sepsis Campaign. Barcelona Declaration. Disponible en: URL: http://www.survivingsepsis.org/background/barcelona_declaration Consultado en enero de 2009
6. Montalvan J. Sobreviviendo la sepsis. *Rev Cubana Pediatr*. 2007; 79:1
7. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365: 1147–52
8. World Health Report 2005–Make every mother and child count. Statistical annex, p.190. Disponible en: URL: <http://www.who.int/whr/2005/en/>. Consultado en enero de 2009
9. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year?. *Lancet* 2003; 361: 2226–34
10. Duke T, Kissoon N, Van der Voort E. Pediatric intensive care: a global perspective. En: Nichols DG (ed). *Rogers Textbook of Pediatric Intensive Care*. Fourth Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA, 2008. 18-23
11. Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS et al. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 2003; 362: 65-71
12. Duke T, Tamburlini G, The Pediatric Quality Care Group. Improving the quality of paediatric care in peripheral hospitals in developing countries. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 563- 565
13. Duke T. Clinical care for seriously ill children in district hospitals: a global public-health issue. *Lancet* 2004; 363: 1922-1923

14. Brierley J; Choong K; Cornell T; DeCaen A; Deymann A; Doctor A et al. 2007 American College of Critical Care Medicine. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med* 2009; 37(1): 1-23
15. Carcillo JA, Fields AI, Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30:1365-1378
16. Liz W, Nadel S. New Therapies for SEPSIS. In: Nadel S. Editor. *Infectious diseases in the pediatric intensive care unit*. London; Springer 2008. p 521-557
17. 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
18. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo JA, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29:1303-1310
19. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J and Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996; 109:1033-1037
20. Stoll BJ, Holman RC, Schuchat A. Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 Through 1994. *Pediatrics* 1998;102(2) e18
21. Goh A, Chan P, Lum LCS. Sepsis, severe sepsis and septic shock in paediatric multiple organ dysfunction syndrome. *J. Paediatr. Child Health*. 1999; 35: 488-492
22. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pon S et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:333-337
23. Khilnani P, Sarma D, Zimmerman J. Epidemiology and peculiarities of pediatric multiple organ dysfunction syndrome in New Delhi, India. *Intensive Care Med*. 2006; 32:1856-1862
24. Ribeiro AM, Moreira JLB. Epidemiologia e etiologia da sepse na infância. *J Pediatr (Rio J)*. 1999; 75(1): 39-44
25. 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
26. Tantaleán JA, León RJ, Santos AA, Sánchez E. Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:181-185
27. Carvalho PRA, Feldens L, Seitz EE, Rocha TS, Soledade MA, Trotta EA. Prevalência das síndromes inflamatórias sistêmicas em uma unidade de tratamento intensivo pediátrica terciária. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(2):143-8
28. 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
29. 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

