

Sepsis en pediatría: nuevos criterios diagnósticos y desafíos

Pediatric sepsis: new diagnostic criteria and challenges

Daniel Cortés Guerra¹, Juan Camilo Jaramillo-Bustamante^{2,3} y Nelson Sánchez-Pinto^{4,5}

¹Hospital San Camilo, San Felipe, Chile.

²Hospital Pablo Tobón y Hospital General de Medellín Luz Castro de Gutiérrez, Medellín, Colombia.

³Departamento de Pediatría Universidad de Antioquia, Colombia.

⁴Northwestern University Feinberg School of Medicine, Estados Unidos de América.

⁵Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital, Chicago, Estados Unidos de América.

Conflictos de interés: no hubo

Recibido: 25 de mayo de 2024

ARTÍCULO POR INVITACIÓN

Resumen

La sepsis en pediatría continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Los estudios clínicos y el desarrollo de consensos han permitido comprenderla como un cuadro clínico desencadenado por una infección que genera disfunción de órganos con potencial desenlace fatal. Se presentan los nuevos criterios diagnósticos de Phoenix, elaborados por un grupo internacional de expertos que emplea tres pilares: encuesta internacional, revisión sistemática con metaanálisis y el diseño de una base de datos multicéntrica utilizada para derivar y validar el conjunto de criterios con mejor perfil predictor. Asimismo, se realiza una revisión del estado de arte de sepsis en pediatría, las proyecciones del empleo de nuevos criterios que la definen y el posible rol del empleo de medicina traslacional.

Palabras clave: sepsis pediátrica; criterios Phoenix; medicina traslacional

Abstract

Sepsis in pediatrics continues to be a worthy cause of morbidity and mortality worldwide. Clinical studies and development of consensus have allowed defining it as a clinical condition triggered by an infection leading to life-threatening organ dysfunction. Here we summarize the new diagnostic criteria (Phoenix score), which were elaborated by an international group of experts using three pillars: an international survey, a systematic review with meta-analysis, and the design of a multicenter database, which was used to derive and validate set of criteria with the best predictive profile. Likewise, we review the state of the art of sepsis in pediatrics, the projections of the use of new criteria that define it and the possible role of the use translational medicine.

Keywords: pediatric sepsis; Phoenix criteria; translational medicine.

Introducción

La sepsis continúa siendo un desafío clínico global, con relevancia en morbilidad y mortalidad pese a su larga historia en la humanidad. Las primeras descripciones de este problema se atribuyen a papiros egipcios, cercanos al año 1.600 A.C.^{1,2} mientras que el origen de la palabra es etimológicamente griega, usada para denominar “descomposición de la materia orgánica animal o vegetal” o “carne podrida y putrefacta”².

Desde esas descripciones iniciales se ha recorrido una larga historia, llevando a diversos equipos clínicos y de investigación a conformar

grupos de trabajo que permitan generar una mejor comprensión del problema³. Este recorrido no ha estado exento de problemas y dificultades, siendo uno de ellos contar con criterios uniformes que definan la sepsis. Se ha logrado consensuar que la sepsis es una infección que resulta en disfunción de órganos que puede amenazar o ser causa de muerte, lo cual constituye el eje central del concepto de sepsis tanto en adultos como –desde hace unos meses– en la edad pediátrica⁴.

El objetivo de esta revisión es presentar los nuevos criterios diagnósticos de sepsis en población pediátrica, describiendo la metodología empleada para su desarrollo y validación, así como los desafíos que

Correspondencia a:

Daniel Cortés Guerra

danielcortes.proa@gmail.com

resultan de su aplicación en la práctica clínica e investigación.

Epidemiología

La sepsis se caracteriza por tener un comportamiento epidemiológico heterogéneo a nivel mundial, tanto en los grupos etarios, así como las tasas de incidencia según estrato socioeconómico. Múltiples estudios evidencian mayor morbilidad en países de bajos y medianos ingresos económicos, así como mayor incidencia en la población bajo 5 años de edad. En este sentido, en el estudio de carga de enfermedad de 2017 se estimó que hubo 48,9 millones de casos en todo el mundo [IC 95%:38,9-62,9]; de éstos hubo 11 millones de muertes relacionadas a sepsis que representan 19,7% de las muertes globalmente⁵. De las cifras expresadas, la población infantil bajo 5 años de edad da cuenta de 20,3 millones de casos, con 2,9 millones muertes asociadas a sepsis, siendo el grupo de neonatos los más afectados. En cuanto a las causas, destacan las enfermedades neonatales, infecciones de causa respiratorias y gastrointestinales⁵.

El primer estudio epidemiológico internacional en sepsis pediátrica grave (SPROUT-Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies study), realizado entre 2013-2014, incluyó 128 unidades de cuidados intensivo pediátrico (UCIP) de 26 países, con un total de 6.925 ingresos. La prevalencia puntual en América del Sur fue más elevada (16,3% IC 95 [12,1-21,3%], con una mortalidad en UCIP de 11%⁶.

En la región latinoamericana, el estudio LAPSES, con datos de 21 UCIP en 5 países, caracterizó 464 episodios de sepsis, que representaban 43% de los motivos de ingreso en hospitales públicos y 38% en centros privados. Destaca la mayor gravedad de los pacientes en centros públicos –sustentado en criterios de gravedad– asociado a un marcado incremento en las tasas de mortalidad en estos centros con 16,5 versus 5,3%⁷.

En Colombia, Jaramillo-Bustamante y cols., describieron el primer estudio multicéntrico de la epidemiología de sepsis pediátrica en su país. De 1.051 pacientes con diagnóstico de sepsis, 48% cumplieron definición de choque séptico, con una tasa de mortalidad global de 18,2%⁸.

Con datos de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, en el periodo entre 2010 y 2018, se identificaron 3.777 pacientes con diagnóstico de sepsis, dando cuenta de 8,3% de los ingresos a terapia intensiva. La mortalidad en esta población fue de 25,4%, siendo sepsis el 27,1% del total de muertes en dichas unidades⁹.

En una muestra por conveniencia de 26 centros en 10 estados de Estados Unidos de América (E.U.A.), se obtuvieron datos de 736 pacientes, destacando alta tasa de comorbilidad (60%), con predominio de focos clínicos respiratorio y bacteriemias, con una tasa de mortalidad de 11,4%¹⁰.

Los datos presentados provenientes de diferentes estudios dejan en manifiesto la carga de enfermedad, su magnitud y el profundo impacto en la morbilidad pediátrica, con una variabilidad amplia según el contexto en el que se estudie.

Nociones fisiopatológicas

Sepsis es un cuadro clínico de naturaleza heterogénea, en el cual múltiples microorganismos –cada uno con mecanismos específicos de patogenicidad– desencadenan una respuesta en un grupo diverso de individuos, desde pacientes previamente sanos a individuos con comorbilidades¹¹. En esta diversidad radican las dificultades de conocer la amplitud de eventos fisiopatológicos que generan que una infección desencadene disfunción de órganos y sea potencialmente letal. A su vez, las alteraciones que sintetizamos se encuentran esencialmente descritas a partir de individuos que ingresan o se encuentran en un hospital con sospecha de sepsis, desconociéndose los fenómenos iniciales o premórbidos.

En muchos pacientes con sepsis ocurre un desbalance entre una respuesta inflamatoria exacerbada que concurre con fenómenos antiinflamatorios de respuesta que pueden resultar en inmunoparálisis. Lo anterior se desencadena por una interacción de los microorganismos con el sistema inmunológico, el cual suele iniciarse con el reconocimiento de éstos a través de la identificación de patrones asociados a microorganismos (PAMPs). Al ser reconocidos por nuestro sistema inmune, a través de diversos receptores, como los tipo Toll (TLR), del tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLR), de lectina de tipo C (CLR) y receptores de tipo gen inducible por ácido retinoico (RLR), desencadenan una respuesta inflamatoria mediados por el sistema del complemento, coagulación, células endoteliales, leucocitos y múltiples citoquinas liberadas por células del sistema inmune¹².

Como contraparte a esta respuesta inflamatoria incrementada, se desencadena una respuesta antiinflamatoria caracterizada por apoptosis de las células del sistema inmune, fatiga de las células T, reprogramación por cambios epigenéticos y una reducida expresión de moléculas activadoras de las células de la superficie. En la apoptosis celular mencionada se ven especialmente afectados los linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, linfocitos B, *natural killer* y células dendríticas foliculares. Estos cambios inmunosupresores estarían asociados a una susceptibilidad secundaria de nuevas infecciones bacterianas, fúngicas y reactivación de infecciones virales¹³.

Uno de los órganos afectados por este desbalance inmunológico es el endotelio vascular. Este órgano desarrolla un fenotipo proinflamatorio, protrombótico y procoagulante, viendo marcadamente modificada su permeabilidad, con extravasación, así como disfunción

del tono vascular¹⁴. En gran medida, estas alteraciones generan trastornos de la microcirculación que se asocian a daño de órgano blanco propio de la sepsis¹⁵. Una estructura que ha revestido particular interés del endotelio es el glicocálix, capa superficial que lo cubre, rica en su composición por glicosaminoglicanos, proteoglicanos y glicoproteínas, clave para la homeostasis vascular. Se ha evidenciado que no solo la respuesta inflamatoria de la sepsis modifica su estructura, sino también una de las estrategias iniciales fundamentales como son los bolos de resucitación administrados pueden generar incremento de su daño, lo cual continúa en estudio^{16,17}.

Los fenómenos fisiopatológicos dinámicos involucrados en la sepsis continúan bajo intensa investigación y su comprensión es clave para entender de mejor manera las alteraciones desencadenadas y la manera de prevenirlas, atenuarlas o modificarlas.

Necesidad de nuevos criterios

Desde 2005, con la publicación de los criterios definitorios de sepsis de la Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis Pediátrica (IPSCC por sus siglas en inglés)¹⁸, el concepto de sepsis se basó en la presencia de infección comprobada o sospechada aunado a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Este último se fundamentaba en la presencia de dos o más de los siguientes criterios: fiebre ($> 38,5^{\circ}\text{C}$) o hipotermia ($< 36^{\circ}\text{C}$); taquicardia o bradicardia para la edad; taquipnea para la edad; leucocitos aumentados o disminuidos (o presencia de desviación izquierda); donde al menos uno debía ser la anormalidad en la temperatura o de los leucocitos. Si además existía disfunción cardiovascular o respiratoria, o dos o más de las restantes disfunciones orgánicas, se hablaba del término ambiguo *sepsis grave*, y si había disfunción cardiovascular luego de expansión hídrica, se hablaba de *choque séptico*. Algo similar ocurría con la definición en adultos aplicadas desde 1991, con los consensos Sepsis-1¹⁹ y Sepsis-2²⁰.

El IPSCC mencionado fue un consenso de expertos, que usó puntos de corte arbitrarios²¹ sin validación clínica y en principio elaborado para su aplicación en investigación, como bien lo manifestaron los autores en el artículo original. Con el paso de los años, se hicieron patentes algunas debilidades de la definición y las críticas desde la medicina de adultos^{22,23} fueron haciendo eco en la pediatría^{24,25}. Su pobre valor predictor para discriminar favorablemente los pacientes en riesgo de complicaciones y muerte²⁶ y la amplia variabilidad en su aplicación por parte de los médicos clínicos, determinó una pobre utilidad de la definición basada en SIRS en los procesos de estratificación de pacientes y en la evaluación comparativa (*benchmarking*). En un análisis secundario²⁷ de la base de datos del estudio epidemiológico internacional SPROUT⁶,

se midió el grado de acuerdo en el diagnóstico de sepsis entre el sentir del médico clínico y los criterios del consenso basado en SIRS, encontrando que éste era apenas de 42,6%, viendo que de 438 pacientes en quienes se hizo el diagnóstico clínico de sepsis sólo 69% cumplían los criterios del consenso, y entre los que tenían diagnóstico por consenso, sólo 53% de los médicos lo consideraron así. En otro estudio africano prospectivo²⁸ con 1.307 niños con infección sospechada o comprobada, se encontró que 85,9% cumplían criterios de SIRS (es decir, tenían sepsis), pero se evidenció una baja especificidad (15%) para identificar pacientes en riesgo de mortalidad.

Por otro lado, el SIRS suele ser frecuente en niños con infecciones no graves (respuesta normal a la infección) y en situaciones graves no infecciosas (politrauma, pancreatitis, grandes quemados, posoperatorios cardíacos, etc.)²⁹. En un estudio norteamericano, donde se analizaron más de 40.000 atenciones pediátricas en sala de urgencias, 15,2% presentaron SIRS; sin embargo, 81,6% fue dado de alta sin necesidad de readmisión. Se observó una baja sensibilidad del SIRS para predecir ingreso a unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP)³⁰.

En 2016, con el advenimiento de Sepsis-3³¹ se dio en la medicina de adultos un cambio conceptual en la definición de sepsis donde se descartaron los conceptos de SIRS y sepsis grave y se profundizó en el mundo pediátrico el debate de mantener o descartar estas definiciones.

Desarrollo y validación de los criterios de Phoenix

En 2019, la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) conformó un grupo de expertos (*Pediatric Sepsis Definition Task Force*) para actualizar los criterios de definición de sepsis pediátrica^{32,33}, usando una aproximación desde tres perspectivas:

- la realización de una encuesta internacional³⁴,
- una revisión sistemática con metaanálisis³² y
- el diseño de una base de datos multicéntrica³⁵

para finalmente, establecer los nuevos criterios de consenso para la definición de sepsis pediátrica, usando metodología Delphi modificada con el grupo del *Task Force* para llegar a consenso³⁶.

En la fase inicial de desarrollo, la encuesta internacional, participaron un poco más de 2.800 médicos clínicos de diversas regiones del mundo (48% de países de ingresos medios altos, 38% de países de altos ingresos y 14% de países de bajos ingresos), de distintas áreas de atención (57% de UCIP, 28% de salas de hospitalización y 15% de urgencias). El 71% de los encuestados prefirieron concebir la sepsis como infección con disfunción orgánica potencialmente letal –similar a Sepsis-3 de los adultos– y no como una infección aunada a SIRS (base de los criterios de IPSCC de 2005); esta última se consideró

más útil para el reconocimiento de la enfermedad. En cuanto a la definición basada en Sepsis-3, los encuestados la consideraron más útil para la evaluación comparativa, determinar pronóstico, en investigación y para la clasificación de la enfermedad³⁴.

En la revisión sistemática y metaanálisis se identificaron 106 estudios entre 2004 y 2020 dirigidos a sepsis o choque séptico pediátrico y que incluyeran en el análisis desenlaces de importancia. Finalmente, 81 estudios cumplieron los requisitos para ser incluidos en el metaanálisis. La mayoría de los estudios fueron realizados en escenarios de altos recursos (46,2%; un 30% en escenarios de recursos medios-altos, 22,6% en recursos medios-bajos y tan sólo un estudio en escenario de bajos recursos). La mayoría fueron trabajos realizados en UCIP (70,8%) y solo 10,4% fueron en servicios de urgencias. En cuanto a la mortalidad, como era de esperarse, se encontró un gradiente ascendente conforme aumentaba la gravedad de la enfermedad (10,9% para sepsis, 23% para “sepsis grave” y 36,8% para choque séptico). Las variables que se asociaron con mortalidad fueron: la presencia de desnutrición, pacientes oncológicos, presencia de enfermedades crónicas, hipotensión arterial, uso de vasoactivos, disminución en el estado de consciencia, necesidad de ventilación mecánica, pH bajo, déficit de bases, lactato elevado, disminución del fibrinógeno, aumento en relación NU/creatinina, potasio, ALT y procalcitonina. Por otro lado, no se encontró efecto en la mortalidad con la alteración en signos vitales (frecuencia cardíaca, presión arterial media o sistólica, saturación de O₂), presión venosa central, glicemia, valor de leucocitos, hemoglobina, INR o péptido natriurético (BNP). Todo lo anterior apuntaba a que la disfunción orgánica pareciera ser el marcador clave de la sepsis³³.

Para el proceso de elaboración y validación de unos nuevos criterios diagnósticos de sepsis pediátrica³⁵ se realizó un estudio de cohorte retrospectivo usando las bases de datos electrónicas de atención de 10 hospitales en cinco países (seis instituciones de altos recursos en E.U.A. y cuatro de bajos recursos en Bangladesh, Colombia, China y Kenia), incluyendo todas las atenciones registradas en urgencias, hospitalización y UCIP de pacientes bajo 18 años de edad, entre 2010 y 2019. Se excluyeron neonatos hospitalizados desde el nacimiento y aquellos con edad gestacional corregida menor 37 semanas. Una vez obtenidos todos los datos, se llevó a cabo una armonización (escala temporal, estandarización de unidades, formatos numéricos, cálculo de variables derivadas, etc.) y revisión exhaustiva de la calidad de éstos. Posteriormente se realizó una organización temporal de los datos de cada atención para poder calcular la presencia de disfunción orgánica, usando elementos de puntajes ya conocidos y validados que definieran su presencia: IPSCC¹⁸, PELOD-2³⁷, PODIUM³⁸, Proulx³⁹, pSOFA⁴⁰, puntaje de coagulación intravascular

diseminada (DIC score)⁴¹, puntaje de vasoactivos e inotrópicos (VIS)⁴² e índice de choque (SI)⁴³. Todo lo anterior, con el fin de diseñar modelos integrados que ayudaran a predecir la mortalidad en niños con sospecha de infección, usando ocho grupos de disfunción orgánica (respiratoria, cardiovascular, coagulación, neurológica, endocrina, inmunológica, renal y hepática). Por otro lado, para definir la sospecha de infección se usó el hecho de haber recibido antimicrobianos o haber solicitado pruebas microbiológicas en las primeras 24 horas de ingreso. El desenlace primario fue la mortalidad, con lo cual se identificó la probabilidad de que una disfunción orgánica específica (o grupos de disfunción orgánica), en el contexto de una sospecha de infección, pusiera en riesgo la vida; esto se realizó usando modelos de regresión apilados, que buscaran el mejor desempeño de subgrupos de disfunciones para esta predicción. Cuando estos subgrupos tenían desempeños similares, el *Task Force* realizaba votación para definir cuáles se incluían en los modelos finales. El desenlace secundario fue uno compuesto por mortalidad a las 72 horas o necesidad de ECMO. Los datos de cuatro de las seis instituciones de altos recursos y de dos de los cuatro hospitales de bajos recursos (Colombia y Bangladesh) fueron usados para el desarrollo (75% de la muestra de los datos) y validación interna (25% restante) del puntaje. Mientras que la validación externa se hizo con los datos de los dos centros de altos recursos restantes y dos hospitales de bajos recursos (China y Kenia). El grupo de datos para el desarrollo del puntaje incluyó 3.049.699 atenciones en niños bajo 18 años de edad, de los cuales 5,7% (172.984) tuvo sospecha de infección en las primeras 24 horas, con una mortalidad de 1,2% (2.065). El grupo de datos usado para la validación externa incluyó 581.317 atenciones, de los cuales 7,9% (45.855) tuvieron sospecha de infección en las primeras 24 horas, con una mortalidad de 1,2% (540). Finalmente, se obtuvo un desempeño estadísticamente similar en predecir mortalidad en dos modelos: el de ocho disfunciones orgánicas, con área bajo la curva de la precisión y la sensibilidad (AUPRC) con un rango de 0,20 a 0,37 en distintos conjuntos de validación y otro de cuatro disfunciones: respiratoria, cardiovascular, coagulación y neurológica, con un AUPRC y un rango 0,23 a 0,38. Este último modelo fue respaldado por el *Task Force* gracias a su rendimiento, facilidad de aplicación y parsimonia, estructurando mediante consenso una tabla de puntuación con umbrales para definir la presencia de sepsis y choque séptico. De manera comparativa el rango de AUPRC de IPSCC fue de apenas 0,13 a 0,27.

Criterios de Phoenix

En la Tabla 1 se presentan los criterios de Phoenix para sepsis y choque séptico pediátrico.

Tabla 1. Puntaje de Sepsis de Phoenix^a. Traducido y adaptado de ref ³⁶

Variables	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Respiratorio, 0-3 puntos	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 400$ o $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 292^b$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 400$ con cualquier SR o $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 < 292$ con cualquier SR ^{b,c}	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100-200 en VMI o $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$ 148-220 en VMI ^b	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ en VMI o $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 < 148$ en VMI ^b
Cardiovascular, 0-6 puntos	Sin vasoactivos^d Lactato < 5 mmol/L^e	1 punto cada uno (hasta 3) 1 vasoactivo^d Lactato 5-10,9 mmol/L^e	2 puntos cada uno (hasta 6) ≥ 2 vasoactivos^d Lactato ≥ 11 mmol/L^e	
Según edad ^f		Presión arterial media, mmHg ^g		
< 1 mes	> 30	17-30	< 17	
1-11 meses	> 38	25-38	< 25	
1 a < 2 años	> 43	31-43	< 31	
2 a < 5 años	> 44	32-44	< 32	
5 a < 12 años	> 48	36-48	< 36	
12 a 17 años	> 51	38-51	< 38	
Coagulación ^h , 0-2 puntos	Plaquetas $\geq 100,000/\mu\text{L}$ INR $\leq 1,3$ Dímero-D ≤ 2 mg/L UEF Fibrinógeno ≥ 100 mg/dL	1 punto cada uno (máximo 2) Plaquetas < 100,000/μL INR > 1,3 Dímero-D > 2 mg/L UEF Fibrinógeno < 100 mg/dL		
Neurológico ⁱ , 0-2 puntos	Glasgow > 10^j Pupilas reactivas	Glasgow $\leq 10^j$	Ambas pupilas fijas	
Criterios de Phoenix				
Sepsis		Infección sospechada y puntaje de Phoenix ≥ 2 puntos		
Choque séptico		Sepsis con ≥ 1 punto cardiovascular		

Abreviaturas: PaO_2 : presión arterial de oxígeno; FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno; SO_2 : saturación de oxígeno; SR: soporte respiratorio; VMI: ventilación mecánica invasiva; INR: índice internacional normalizado de tiempo de protrombina; UEF: unidades equivalentes de fibrinógeno. Conversiones de unidades: para convertir lactato de mmol/L a mg/dL, se divide por 0,111. Equivalencias dímero-D: $2 \text{ mg/L UEF} = 1 \text{ mg/L UDD}$ (unidades de dímero-D) = $2.000 \text{ ng/mL UEF} = 1.000 \text{ ng/mL UDD}^{44}$.

^aSe puede calcular en ausencia de algunas variables (e.g. en ausencia de lactato y no empleo de medicamentos vasoactivos; se puede determinar una puntuación cardiovascular utilizando la presión arterial). Pruebas de laboratorio y otras mediciones se obtienen a discreción del equipo médico según criterio clínico. Las variables no medidas no aportan puntos. Las edades no se ajustan por prematuridad y los criterios no se aplican a menores de 37 semanas ni mayores de 18 años.

^b $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$ sólo se calcula si la SaO_2 es $\leq 97\%$.

^cLa disfunción respiratoria de 1 punto se puede evaluar en cualquier paciente que reciba oxígeno, alto flujo, presión arterial positiva no invasiva o VMI, e incluye una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 200 y una relación $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 220 en niños que no están recibiendo VMI. Para niños que reciben VMI con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 200 y $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 220, revise los criterios para 2 y 3 puntos.

^dLos medicamentos vasoactivos incluyen cualquier dosis de epinefrina, norepinefrina, dopamina, dobutamina, milrinona o vasopresina (usados para choque).

^eEl rango de referencia de lactato es de 0,5 a 2,2 mmol/L. El lactato puede ser arterial o venoso.

^fConsideración etaria tal cual se describió en punto a.

^gUtilice preferentemente la presión arterial media (PAM) medida (arterial invasiva si está disponible u oscilométrica no invasiva) y, si la PAM medida no está disponible, se puede utilizar como alternativa una PAM calculada ($1/3 \times \text{sistólica} + 2/3 \times \text{diastólica}$).

^hRangos de referencia de las variables de coagulación: plaquetas, 150 a $450 \times 10^3/\mu\text{L}$; dímero D, $< 0,5 \text{ mg/L UEF}$; fibrinógeno, 180 a 410 mg/dL. El rango de referencia de INR se basa en el tiempo de protrombina de referencia local. ⁱLa puntuación de disfunción neurológica se validó pragmáticamente tanto en pacientes sedados como no sedados, y en aquellos que recibieron o no VMI. ^jLa puntuación de la Escala de Coma de Glasgow mide el nivel de conciencia basándose en la respuesta verbal, ocular y motora (rango, 3-15; una puntuación más alta indica una mejor función neurológica)

En un paciente con sospecha de infección, obtener 2 puntos o más en los cuatro grupos de criterios incluidos de disfunción orgánica, establece el diagnóstico de *sepsis*. Si además se obtiene un punto en el grupo de disfunción cardiovascular, se establece diagnóstico de *choque séptico*. El concepto ambiguo previo de “sepsis grave” desaparece con esta nueva clasificación, entendiéndose que *per se* toda sepsis lo es.

Una característica importante del puntaje de Phoenix es que, dada la redundancia en las disfunciones posibles, funciona aun si no se cuenta con todos los datos incorporados en él, pues se podría sumar en total 13 puntos y sólo con 2 de ellos ya se obtiene un diagnóstico de sepsis.

Vale la pena resaltar algunos hallazgos del estudio. La mortalidad global en la cohorte de pacientes con sospecha de infección fue de 1,2%, siendo cuatro veces mayor en los centros de bajos recursos (BR) frente a los de altos recursos (AR) (3 vs. 0,7%). En aquellos pacientes que tuvieron sepsis (puntaje de Phoenix ≥ 2), aunque el porcentaje fue similar en ambos grupos (BR 5,4 vs. AR 7,1%), la mortalidad fue cuatro veces mayor en los centros de BR (28,5 vs. 7,1%) en los pacientes con sospecha de infección en la cohorte de desarrollo. Por otro lado, la prevalencia de choque séptico fue 1,5 veces mayor en BR (81,3 vs. 53,7%) con una mortalidad tres veces mayor (33,5% en BR vs. 10,8% en AR). Es importante resaltar que, en uno de los dos centros de BR en la cohorte de desarrollo, hubo datos faltantes relacionados al fallo respiratorio y neurológico, con los que los datos epidemiológicos pueden resultar sesgados. En el centro de BR latinoamericano, en el que se recogieron todos los datos, la incidencia de sepsis fue de 15,1% (aproximadamente el doble de centros de AR) y la mortalidad fue de 22% (tres veces mayor que en centros de AR en E.U.A.).

En el estudio se introdujeron los conceptos de *disfunción local* y *disfunción remota*, haciendo referencia a si el criterio de disfunción orgánica que configuraba el diagnóstico de sepsis se debía a una producida en el sitio primario de infección o se debía a alteración distante a este. La mayoría de los pacientes cumplieron el criterio de sepsis por disfunción remota (85,2%) y la mortalidad fue cerca de cinco veces más alta en aquellos pacientes con este tipo de disfunción (8% en AR y 32,2% en BR) que si tenían disfunción local (1,7% en AR y 6,1% en BR). En ambos casos, los centros de BR mostraron una mortalidad cerca de cuatro veces más que los de AR.

Controversias y debilidades de la nueva herramienta

Al tratarse de una base de datos con recolección retrospectiva de registros electrónicos en historias clínicas, existe la posibilidad de que no se incluyeran algunos datos

o que la calidad de estos fuera baja, como se observó en algunos de los centros de BR³⁵.

Todos los centros de AR fueron de E.U.A. y eran de muy alta complejidad, lo que podría inducir sesgos en la gravedad de los pacientes analizados. Por la misma vía, se hace referencia a que es un consenso basado principalmente en centros con disponibilidad de UCIP. La representación de centros de BR en el grupo de desarrollo fue de 3,1% de la muestra total y de 16,5% de los casos con sospecha de infección, lo que podría no reflejar con fidelidad el contexto de esta epidemiología. No obstante, el número absoluto de muertes en pacientes con sospecha de infección fue muy similar; por lo tanto, la representación del desenlace principal fue muy balanceado. La realización de validaciones futuras en otros centros de BR, podrá demostrar con mayor resolución la utilidad en dichos escenarios, así como su utilización en grupos de riesgo específicos como pacientes con enfermedad oncológica⁴⁵, infecciones asociadas al cuidado de la salud, enfermedades cardíacas congénitas entre otros, que permita reconocer particularidades de la dinámica de la infección en estas poblaciones.

Es probable que no se evaluaran todas las variables de disfunción de los diferentes modelos existentes, debido al no registro estructurado en las historias clínicas de algunas de ellas. Por otro lado, algunos valores de disfunción de órgano podrían ser resultado de enfermedad crónica (trombocitopenia previa en enfermedades oncológicas, por ejemplo) o verse interferidos por “iatrogenia” (sedación). Además, en el proceso de derivación de la herramienta, solo se incluyeron datos de las primeras 24 horas de atención, que podría limitar la utilidad de la herramienta en pacientes que desarrollan la infección mientras se encuentran hospitalizados. Todo esto requerirá evaluación posterior en nuevos estudios clínicos de validación⁴⁶⁻⁵⁰.

El hecho de que la disfunción renal no quedara incluida en el puntaje de cuatro disfunciones ha generado críticas basadas en la importancia que supone la insuficiencia renal en sepsis⁴⁹. Al respecto hay que considerar que este modelo se obtuvo después de evaluar el rendimiento de diferentes combinaciones de disfunciones orgánicas. El que finalmente escogió el grupo de expertos del *Task Force*, tuvo un comportamiento similar al de ocho disfunciones, haciéndolo más simple de aplicar. Esto no quiere decir que las demás disfunciones –incluida la renal– no sean importantes y no se deban evaluar en todos los pacientes en quienes se sospeche. Asimismo, tampoco significa que esa información no se utilice para ajustar el tratamiento⁴⁹.

El puntaje incluye exámenes no siempre disponibles en todos los niveles de complejidad de atención. Sin embargo, al ser redundante y permitir puntuar por diferentes aspectos clínicos y de laboratorio, un paciente con verdadera disfunción orgánica por infección probablemente

cumpla el puntaje, aunque no se cuente con todos los estudios de laboratorio propuestos.

Un punto particularmente de interés y debate corresponde al punto de inicio del proceso diagnóstico, el cual es ambiguo y difícil de precisar en la práctica diaria. Este concepto señalado como “sospecha de infección”, continúa aportando confusión y subjetividad a la hora de aplicar las herramientas diagnósticas⁵¹.

Al no tratarse de una herramienta que se pueda emplear como tamizaje de sepsis, sigue existiendo la necesidad de tener un alto nivel de sospecha clínica para la identificación temprana de la enfermedad⁵¹.

Aspectos claves de manejo actual

El tratamiento de la sepsis en los últimos años se ha basado en el uso esquemático de guías y algoritmos, que ayudan en la instauración de *paquetes de medidas* (en inglés *bundles*) que incluyen las acciones encaminadas a resolver la infección que desencadenó la respuesta desregulada del paciente y a brindar soporte a los órganos que resultaron afectados en dicho proceso⁵².

Diversas organizaciones internacionales de cuidado crítico han impulsado iniciativas como la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC - iniciada en 2002), con el fin de estandarizar intervenciones basadas en la evidencia que sirvieran de apoyo clínico en su tratamiento. La última versión pediátrica, publicada en 2020⁵³ contó con la participación de 49 expertos de 12 organizaciones internacionales, donde se analizaron seis subgrupos de intervenciones (reconocimiento y manejo de la infección; resucitación y hemodinámica; soporte ventilatorio; terapias metabólicas y endocrinas; terapias adjuntas; prioridades en investigación), desarrollando 77 recomendaciones, de las cuales sólo seis se clasificaron como “fuertes”, 49 como “débiles” y 9 como “buena práctica”; en 13 no hubo una recomendación sino que se definieron como en “nuestra práctica” —la evidencia no fue concluyente para emitir una recomendación—, pero se consideró que se podría dar una orientación basada en la experiencia derivada del quehacer diario. Entre las críticas que ha recibido esta estrategia se cuentan la pobre participación de autores de zonas de bajos recursos, la baja cantidad de estudios realizados en escenarios de alta prevalencia de la enfermedad (de las 506 referencias bibliográficas incluidas sólo 7% provienen de zonas de bajos y medianos recursos), los posibles conflictos de interés y la dificultad para extrapolar todas las recomendaciones a realidades epidemiológicas diversas^{54,55}.

Teniendo en cuenta lo anterior, en 2022 se publicó un consenso latinoamericano de tratamiento de sepsis en niños, liderado por la *Sociedad Latinoamericana de Cuidado Intensivo Pediátrico (SLACIP)*⁵² que reunió

a varios expertos e investigadores de la región, con el fin de ajustar las recomendaciones internacionales a nuestra realidad. Las recomendaciones que se presenta a continuación están sustentadas en gran medida en las dos guías mencionadas.

Tener una alta sospecha de que una infección puede estar desencadenando una respuesta desregulada con disfunción orgánica potencialmente letal, es clave para iniciar las intervenciones requeridas en paquetes de medidas, en los tiempos adecuados y con la celeridad acorde a la gravedad del caso. Esto incluye acciones simples, como la instauración de una monitorización básica, la obtención de accesos venosos, suministro de O₂, reanimación hídrica juiciosa e inicio precoz de antimicrobianos y vasoactivos/inotrópicos por vena periférica (si están indicados). Adicionalmente, luego de la estabilización inicial, se debe definir la necesidad de remisión a un centro de mayor complejidad para continuar el tratamiento requerido.

La sospecha se basa principalmente en el criterio clínico y los exámenes de laboratorio se consideran auxiliares y no necesarios para definir los tratamientos de estabilización; más bien, no deben retrasar su inicio. Algunos de ellos serán de utilidad para evidenciar la respuesta inflamatoria, como recuento de leucocitos, proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina, mientras otros definen la magnitud de la disfunción orgánica (función renal, hepática, coagulación). De la misma forma, también están indicados estudios microbiológicos para aislamiento y/o detección de agente etiológico (hemocultivos, cultivos de líquidos y secreciones corporales, pruebas antigénicas y moleculares).

Si se evidencia hipoxemia se debe instaurar aporte de O₂ y ante una insuficiencia respiratoria se debe considerar la utilización de sistemas no invasivos de rescate, como CPAP o ventilación no invasiva (de acuerdo con disponibilidad y experiencia en su uso) antes de definir la intubación traqueal y la ventilación invasiva. De ser necesaria esta última, se debe garantizar una adecuada reanimación hídrica y considerar el inicio previo de fármacos vasoactivos/inotrópicos para evitar mayor deterioro hemodinámico durante el procedimiento.

Respecto a la reanimación hídrica se ha procurado ser más precisos en la administración de fluidos, con el fin de evitar sobrecarga que empeore las disfunciones orgánicas. En escenarios sin disponibilidad de cuidados intensivos y en ausencia de hipotensión arterial, es preferible evitar los bolos y sólo dejar líquidos de mantenimiento. Si hay hipotensión, pueden usarse bolos de 10 ml/kg (hasta un total 40 ml/kg) para mejorar la perfusión, vigilando estrechamente signos de sobrecarga. En caso de disfunción miocárdica o lesión pulmonar grave, se debe limitar el volumen de cada bolo a 5-10 ml/kg. Se prefiere el uso de cristaloides sobre coloides, y la discusión de si usar cristaloides balanceados

versus no balanceados está en proceso, para definir los beneficios teóricos de los primeros.

Con la terapia vasoactiva e inotrópica se recomiendan la adrenalina como medicamento de primera elección para proporcionar fuerza contráctil o inotropismo (en presencia de disfunción miocárdica) y la noradrenalina como vasoconstrictor (en presencia de baja resistencia vascular periférica). Cada vez hay más evidencia respecto a la seguridad de estos medicamentos administrados por vía periférica⁵⁶ o intraósea, lo que lleva a la recomendación de iniciarlos rápidamente en el paciente que así lo requiera, sin esperar a estar en una UCIP ni a tener un acceso vascular central. De acuerdo con la respuesta clínica y a los cambios en la monitorización con la que se cuente, se irán definiendo ajustes a la dosis o la adición de otros medicamentos en busca de objetivos específicos (por ejemplo, vasopresina para lograr mayor vasoconstricción en presencia de vasoplejía refractaria; milrinone para mejorar la perfusión en la microcirculación)⁵⁷.

La terapia antimicrobiana debe ser adecuada y precoz, esto último es en la primera hora si hay choque séptico o en las primeras tres horas en los casos de sepsis. Esta intervención forma parte de los pilares de terapia, desarrollándose posteriormente en un apartado especial⁵⁷.

De manera adicional, es fundamental realizar control de foco infeccioso. Esto implica realizar el drenaje de colecciones (abscesos, empiemas, artritis sépticas), el desbridamiento de tejidos necrosados y el retiro de dispositivos invasivos que sean el origen de la infección. Estas medidas son claves en el tratamiento integral de estos pacientes y se debe insistir en ello con enfoque multidisciplinario, haciendo énfasis en que tener una estabilidad clínica antes del procedimiento quirúrgico no es factible en muchos casos y que retrasar la intervención puede llevar a mayor deterioro clínico⁵⁸.

Respecto al uso de corticosteroides las recomendaciones siguen siendo ambiguas. La SSC dice: “*la hidrocortisona intravenosa puede o no usarse para tratar a niños con choque séptico si la reanimación con líquidos más el apoyo con agentes vasoactivos/inotrópicos no pueden restaurar la estabilidad hemodinámica*”. Debe tenerse consideración especial para su uso en aquellos pacientes con exposición crónica a corticosteroides, trastornos del eje hipotálamico-pituitario-suprarrenal, hiperplasia suprarrenal congénita u otras endocrinopatías relacionadas con corticosteroides, o han sido recientemente tratados con ketoconazol o etomidato, para quienes está indicada la prescripción de hidrocortisona en dosis de estrés, con o sin evaluación del eje suprarrenal⁵³. Una actualización reciente de este aspecto no fue capaz de proporcionar evidencia clara ni recomendación en población pediátrica, pudiendo sólo emitirla con grado de evidencia para población adulta⁵⁹.

En cuanto a las transfusiones de hemoderivados, las

guías tienden a ser cada vez más restrictivas, tomando umbrales de hemoglobina (Hb) más bajos⁶⁰. Si ya se ha logrado una estabilidad hemodinámica, no se recomienda la transfusión de concentrado de eritrocitos si se tiene Hb > 7 g/dL. En presencia de inestabilidad hemodinámica no hay una recomendación contundente de valores a partir de los cuales se deba considerar la transfusión y será el juicio clínico del médico tratante lo que lo determine. No se recomienda el uso profiláctico de plaquetas y su reposición dependerá de la presencia de sangrados o recuentos < 10.000 céls/mm³, por el riesgo de hemorragias que amenacen la vida –SNC por e.g.–. Recomendación similar existe con el uso de plasma fresco congelado, el cual no se debe usar en forma profiláctica ni como expansor de volumen. Su uso se reserva en presencia de pruebas de coagulación alteradas y sangrado o alto riesgo del mismo (necesidad de procedimientos invasivos, por e.g.).

Hasta ahora no hay recomendaciones contundentes con el uso de otras terapias adyuvantes que parecen promisorias como vitamina C, tiamina, azul de metileno en vasoplejía refractaria e inmunoterapia con modulación de vías específicas. Se espera que en los próximos años se cuente con estudios dirigidos que ayuden a dirimir las dudas actuales al respecto. Un flujograma con aspectos claves del manejo sepsis se encuentran en la Figura 1.

Estudio microbiológico y consideraciones de terapia antimicrobiana

Estudio microbiológico y etiología

La muestra clave que debe ser contemplada en todo episodio corresponde a los hemocultivos, siendo considerados el estándar de oro.⁶¹ En condiciones ideales deben ser obtenidos previo al inicio de la terapia antimicrobiana, siempre que lo anterior no implique retraso en la meta de inicio terapéutico precoz. La variable fundamental para lograr identificar la bacteriemia es el correcto volumen de sangre para lo cual existen recomendaciones ajustadas por peso en pediatría⁶².

La obtención de muestras microbiológicas adicionales como cultivo de orina, líquido cefalorraquídeo, lavado broncoalveolar, deposiciones y tejidos, se hará según la sospecha y deben estar contempladas en el proceso diagnóstico.

El rol e impacto de los estudios de biología molecular aún resta por establecer. No obstante, deben considerarse cuando estén disponibles por su adecuada sensibilidad analítica y especificidad, además de un perfil de tiempo de respuesta superior a la microbiología convencional^{63,64}.

En cuanto a la etiología de los microorganismos causantes de sepsis, así como aquellos que cuenten con

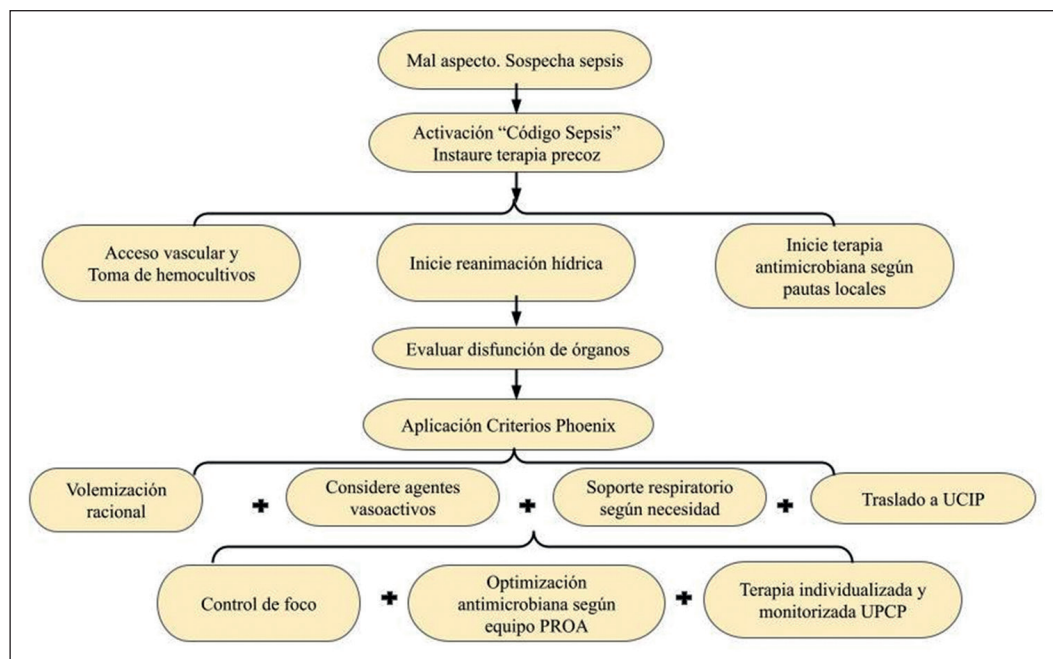


Figura 1. Flujograma conceptual de aspectos claves de evaluación y manejo sepsis pediátrica. UCIP = unidad cuidado intensivo pediátrico; PROA = programa optimización de antimicrobianos.

mecanismo de resistencia asociado, puede variar en las diversas series. Esto está condicionado por el grupo etario afectado, uso reciente de antimicrobianos, factores de riesgo individuales de la población –como grado de inmunocompromiso–, ambiente clínico en el cual se desencadena sepsis y epidemiología. Contar con datos actualizados y locales resulta fundamental para el planteamiento de terapias empíricas adecuadas. En la Tabla 2 se compila los principales agentes descritos en series de sepsis pediátrica.

Terapia antimicrobiana en sepsis

Un aspecto crítico corresponde al tiempo de inicio de terapia antimicrobiana. Como se señaló previamente, se considera la administración de antimicrobiano en las primeras tres horas en caso de sepsis y en la primera hora de manejo de choque séptico como estándar clave⁶⁵⁻⁶⁷.

Las recomendaciones actuales de esquemas antimicrobianos empíricos suelen ser de amplio espectro en la medida que sean racionales con la epidemiología local y deben sustentarse en el síndrome clínico o foco que explique la sepsis. Lo anterior permite predecir los posibles microorganismos involucrados y la terapia recomendada para cada caso. Cada centro debe contar con pautas o recomendaciones de terapia que den cuenta de esta cobertura empírica adecuada a su realidad⁶⁸.

Asimismo, esta terapia deberá ser optimizada acorde a principios farmacocinéticos y farmacodinámicos que generen la mejor eficacia clínica, evitando toxicidad en

Tabla 2. Principales microorganismos asociados a sepsis en población pediátrica reportados en distintas series clínicas. Ref.⁶⁻⁸

Microorganismo	Frecuencias relativas (%)*
Bacterias gramnegativas	2,9-45,2
<i>Pseudomonas</i> spp	3,4-7,9
<i>Klebsiella</i> spp	2-9,7
<i>Escherichia coli</i>	3,4-8,3
<i>Neisseria meningitidis</i>	1,4
Bacterias grampositivas	24-50,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	7-15,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5-6,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5-3,7
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	4,1
Hongos	3,6-15
<i>Candida</i> spp	3,6-4,8

*Sumatoria no coincide con 100% por reflejar intervalos de fuentes diversas.

el contexto de disfunción de órganos característica de esta entidad. Resulta fundamental aplicar los conceptos de los programas de optimización de antimicrobianos (PROA), que permita ajustar la terapia –y eventual desescalada– según la conclusión del cuadro y la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* del agente identificado, permitiendo definir con posterioridad la duración total de terapia una vez obtenida mejoría clínica⁶⁹.

Rol de medicina traslacional y sus proyecciones

El desarrollo de las ciencias “ómicas” ha sido vertiginoso en los últimos años. El traspaso de este conocimiento de las ciencias básicas al lado del paciente es el principio fundamental de la medicina traslacional.

Basado en los principios de la medicina de precisión, Wong y cols.⁷⁰ en el estudio PERSEVERE, tras el análisis de al menos 80 genes candidatos evaluados mediante transcriptómica, seleccionaron 12 con plausibilidad biológica que tuviesen relación con choque séptico, para finalmente construir un modelo de cinco proteínas medibles en suero expresadas por los genes candidatos, es decir, empleo de proteómica. Este modelo logró generar dos endotipos: un endotipo denominado A caracterizado por mayor gravedad, mortalidad y mala respuesta a corticosteroides respecto a un endotipo denominado tipo B. Del subanálisis se logró evidenciar que el endotipo A contaba con menor expresión de genes de inmunidad innata, así como encargados de expresión de receptores de corticosteroides⁷¹.

De esta manera, se espera que en los próximos años este tipo de conocimiento pueda aplicarse para detectar pacientes en riesgo de sepsis, identificar microorganismos causantes mediante metagenómica por secuenciación de

nueva generación⁷², construir modelos de enriquecimiento pronóstico, que puedan definir distintas cohortes de evolución clínica, así como evaluar quienes responden mejor a determinadas terapias, aplicando una estrategia denominada enriquecimiento predictor. Esta mirada de empleo de múltiples ciencias ómicas está en pleno desarrollo y activa fase de investigación⁷³.

Conclusiones

En esta revisión del estado de arte de sepsis en pediatría, se presentan los aspectos centrales del desarrollo y validación de los nuevos criterios clínicos para definirla en esta población, detallando la metodología empleada para su confección, así como los aspectos críticos a tener en cuenta para su aplicación.

Estos nuevos criterios, permitirán contar con un instrumento común para adelantar estudios epidemiológicos, desarrollo de herramientas diagnósticas –basadas probablemente en medicina traslacional– y finalmente evaluación de las mejores intervenciones terapéuticas para su prevención y tratamiento. Constituyen una ventana abierta y nuevos desafíos para la investigación clínica que permita mejorar la morbilidad asociada a sepsis en pediatría.

Referencias bibliográficas

- Kempker JA, Martin GS. The changing epidemiology and definitions of sepsis. *Clin Chest Med*. 2016; 37(2): 165-79. doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.002
- Fuentes AD. Sepsis and shock. Etymology and origin of the term. *Andes Pediatrica*. 2022; 93(5): 768-70. doi: 10.32641/andespediatr.v93i5.4454
- De Backer D, Deutschman CS, Hellman J, Nainan S, Ostermann M, Prescott H, et al. Surviving sepsis campaign research priorities 2023. *Crit Care Med*. 2024; 52(2): 268-96. doi: 10.1097/CCM.00000000000006135
- Weiss SL, Fitzgerald JC. Pediatric sepsis diagnosis, management, and sub-phenotypes. *Pediatrics*. 2024; 153(1). e2023062967. doi: 10.1542/peds.2023-062967
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford K, Tsoi D, Rhodes D, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020; 395(10219): 200-211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7
- Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante J, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191(10): 1147-57. doi: 10.1164/rccm.201412-2323OC
- De Souza DC, Shieh HH, Barreira ER, Ventura AMC, Bouso A, Troster EJ. Epidemiology of sepsis in children admitted to PICUs in South America. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016; 17(8): 727-34. doi: 10.1097/PCC.0000000000000847
- Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Bareño-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: First Colombian Multicenter Study. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2012; 13(5): 501-8. doi: 10.1097/PCC.0b013e31823c980f
- González G, Del Arias-López MP, Bordogna A, Palacio G, Siaba A, Fernández A, et al. Lower socioeconomic conditions are associated with higher rates but similar outcomes in sepsis in children. *Andes Pediatrica*. 2023; 94(2): 187-99. doi: 10.32641/andespediatr.v94i2.4452
- Magill SS, Sapiano MRP, Gokhale R, Nadle J, Johnston H, Brousseau G, et al. Epidemiology of sepsis in US children and young adults. *Open Forum Infect Dis*. 2023; 10(5): ofad218. doi: 10.1093/ofid/ofad218
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Aschenbrenner AC, Bauer M, Bock C, Calandra T, Gat-Viks I, et al. The pathophysiology of sepsis and precision-medicine-based immunotherapy. *Nat Immunol*. 2024; 25(1): 19-28. doi: 10.1038/s41590-023-01660-5
- van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis. *Immunity*. 2021; 54(11): 2450-64. doi: 10.1016/j.immuni.2021.10.012
- Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: From cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13(12): 862-74. doi: 10.1038/nri3552
- Joffe J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(3): 361-70. doi: 10.1164/rccm.201910-1911TR
- Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care*. 2017; 21(25). doi: 10.1186/s13054-017-1605-5
- Fernández-Sarmiento J, Hernández-Sarmiento R, Salazar MP, Barrera S, Castilla V, Duque C. The association between hypoalbuminemia and microcirculation, endothelium, and glycocalyx disorders in children with sepsis. *Microcirculation*. 2023; 30(8): e12829. doi: 10.1111/micc.12829
- Fernández-Sarmiento J, Salazar-Peláez LM,

- Carcillo JA. The endothelial glycocalyx: a fundamental determinant of vascular permeability in sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020; 21(5): E291-E300. doi: 10.1097/PCC.0000000000002266
- 18.- Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 (6). doi: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
 - 19.- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger R, Fein A, Knaus W, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992; 101: 1644-55. doi: 10.1378/chest.101.6.1644
 - 20.- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine*. Vol 29. Springer Verlag; 2003: 530-38. doi: 10.1007/s00134-003-1662-x
 - 21.- Jaramillo-Bustamante JC, Piñeres-Olave BE, González-Dambrauskas S. SIRS or not SIRS: Is that the infection? a critical review of the sepsis definition criteria. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020; 77(6): 293-302. doi: 10.24875/BMHIM.20000202
 - 22.- Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *The Lancet* 2013; 381:774-5. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61815-7
 - 23.- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015; 372(17): 1629-38. doi: 10.1056/nejmoa1415236
 - 24.- Schlapbach LJ, Berger C, Aebi C, Agyeman PKA. SIRS in the Time of Sepsis-3: What about the children? *Chest*. 2018; 153(6): 512. doi: 10.1016/j.chest.2018.02.037
 - 25.- Piva JP, Garcia PCR. Sepsis: From the stone age to nowadays without a precise definition. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(8): 794-5. doi: 10.1097/PCC.0000000000000885
 - 26.- Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2018; 44(2): 179-88. doi: 10.1007/s00134-017-5021-8
 - 27.- Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, Kane J, Rodríguez-Núñez A, Hsing D, et al. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care*. 2015; 19(1):325. doi: 10.1186/s13054-015-1055-x
 - 28.- Wiens MO, Larson CP, Kumbakumba E, Kissoon N, Ansermino J, Singer J, et al. Application of sepsis definitions to pediatric patients admitted with suspected infections in Uganda. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(5): 400-5. doi: 10.1097/PCC.0000000000000708
 - 29.- Schlapbach LJ, Kissoon N. Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatr*. 2018; 172(4): 313-14. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.5208
 - 30.- Scott HF, Deakyn SJ, Woods JM, Bajaj L. The prevalence and diagnostic utility of systemic inflammatory response syndrome vital signs in a pediatric emergency department. In: *Academic Emergency Medicine*. 2015; 22: 381-9. doi: 10.1111/acem.12610
 - 31.- Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
 - 32.- Carrol ED, Ranjit S, Menon K, Bennett T, Sanchez-Pinto L, Zimmerman J, et al. Operationalizing appropriate sepsis definitions in children worldwide: considerations for the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Pediatr Crit Care Med*. 2023; 24(6): E263-E271. doi: 10.1097/PCC.0000000000003263
 - 33.- Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, Argent A, Biban P, Carrol E, et al. Criteria for Pediatric Sepsis - A systematic review and meta-analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Crit Care Med*. 2022; 50(1): 21-36. doi: 10.1097/CCM.0000000000005294
 - 34.- Morin L, Hall M, de Souza D, Guoping L, Jabornisky R, Shime N, et al. The current and future state of Pediatric Sepsis Definitions: An International Survey. *Pediatrics*. 2022;149(6): e2021052565. doi: 10.1542/peds.2021-052565
 - 35.- Sanchez-Pinto LN, Bennett TD, Dewitt PE, Russell S, Rebull M, Martin B, et al. Development and validation of the Phoenix Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2024; 331(8): 675-86. doi: 10.1001/jama.2024.0196
 - 36.- Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, Argent A, Menon K, Hall M, et al. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2024; 331(8): 665-74. doi: 10.1001/jama.2024.0179
 - 37.- Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: An update of the Pediatric Logistic Organ Dysfunction score. *Crit Care Med*. 2013; 41(7): 1761-73. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a2bbd
 - 38.- Bembea MM, Agus M, Akcan-Arikan A, Alexander P, Basu R, Bennett T, et al. Pediatric Organ Dysfunction Information Update Mandate (PODIUM) Contemporary Organ Dysfunction Criteria: Executive Summary. *Pediatrics*. 2022; 149(1 Suppl 1):S1-S12. doi: 10.1542/PEDS.2021-052888B
 - 39.- Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest*. 1996; 109(4): 1033-7. doi: 10.1378/chest.109.4.1033
 - 40.- Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(10). doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352
 - 41.- Khemani RG, Bart RD, Alonzo TA, Hatzakis G, Hallam D, Newth CJL. Disseminated intravascular coagulation score is associated with mortality for children with shock. *Intensive Care Med*. 2009; 35(2): 327-33. doi: 10.1007/s00134-008-1280-8
 - 42.- Haque A, Siddiqui NR, Munir O, Saleem S, Mian A. Association between vasoactive-inotropic score and mortality in pediatric septic shock. *Indian Pediatr* 2015; 52(4): 311-3. doi: 10.1007/s13312-015-0630-1.
 - 43.- Rousseaux J, Grandbastien B, Dorkenoo A, Lampin ME, Leteurtre S, Leclerc F. Prognostic value of shock index in children with septic shock. *Pediatr Emerg Care* 2013; 29(10): 1055-9. doi: 10.1097/PEC.0b013e3182a5c99c.
 - 44.- Favaloro EJ, Thachil J. Reporting of D-dimer data in COVID-19: Some confusion and potential for misinformation. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(8): 1191-9. doi: 10.1515/ccclm-2020-0573
 - 45.- Wolf J, Rubnitz Z, Agulnik A, Ferrolino J, Sun Y, Tang L. Phoenix Sepsis score and risk of attributable mortality in children with cancer. *JAMA Netw Open*. Published online 2024; E2415917. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.15917
 - 46.- Lanzotti VS, Ventura A, Kache S, Fernández-Sarmiento J. New Phoenix criteria for pediatric sepsis and septic shock: the strengths and the future of a comprehensive perspective. *Crit Care Science*. 2024; 19(36): e20240058en. doi: 10.62675/2965-2774.20240058-en
 - 47.- Watson RS, Schlapbach LJ, Sorce LR. Pediatric Phoenix Sepsis score validation challenges in low-resource settings and in the emergency department—Reply. *JAMA*. 2024; 331(24): 2135. doi: 10.1001/jama.2024.8447
 - 48.- Georgette N, Eisenberg M. Pediatric Phoenix Sepsis Score validation challenges in low-resource settings and in the emergency department. *JAMA*. 2024; 331(24): 2134. doi: 10.1001/jama.2024.8444
 - 49.- Thadani S, Goldstein S, Conroy AL. Phoenix Criteria for pediatric sepsis and septic shock. *JAMA*. 2024; 331(23): 2049. doi: 10.1001/jama.2024.8199
 - 50.- Msefula J, Kumwenda M, Calis JCJ. Pediatric Phoenix Sepsis score validation challenges in low-resource settings and in the emergency department. *JAMA*. 2024; 331(24): 2134. doi: 10.1001/jama.2024.8441

- 51.- Jabornisky R, Kuppermann N, González-Dambrasuskas S. Transitioning from SIRS to Phoenix with the updated Pediatric Sepsis Criteria - the difficult task of simplifying the complex. *JAMA*. 2024; 331(8): 650-1. doi: 10.1001/jama.2023.27988
- 52.- Fernandez-Sarmiento J, De Souza D, Martinez A, Nieto V, Lopez-Herce J, Lanzotti V, et al. Latin American Consensus on the Management of Sepsis in Children: Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos (Latin America Pediatric Intensive Care Society) (SLACIP) Task Force: Executive summary. *J Intensive Care Med* 2022; 37(6): 753-63. doi: 10.1177/08850666211054444.
- 53.- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus M, Flori H, Inwald D, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21(2): E52-E106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198
- 54.- Wooldridge G, O'Brien N, Muttalib F, Abbas Q, Adabi J, Baker T, et al. Challenges of implementing the Paediatric Surviving Sepsis Campaign International Guidelines 2020 in resource-limited settings: A real-world view beyond the academia. *Andes Pediatrica*. 2021; 92(6): 954-62. doi: 10.32641/andespediatr.v92i6.4030.
- 55.- Souza DC, Jaramillo-Bustamante JC, Céspedes-Lesczinsky M, et al. Challenges and health-care priorities for reducing the burden of paediatric sepsis in Latin America: a call to action. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022; 6(2): 129-36. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00341-2
- 56.- Owen VS, Rosgen BK, Cherak SJ, Ferland A, Stelfox H, Fiest K, et al. Adverse events associated with administration of vasopressor medications through a peripheral intravenous catheter: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2021; 25(1): 146 doi: 10.1186/s13054-021-03553-1
- 57.- Burgunder L, Heyrend C, Olson J, Stidham C, Lane R, Workman J, et al. Medication and fluid management of pediatric sepsis and septic shock. *Pediatric Drugs*. 2022; 24(3): 193-205. doi: 10.1007/s40272-022-00497-z
- 58.- De Waele JJ, Girardis M, Martin-Loeches I. Source control in the management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2022; 48(12): 1799-802. doi: 10.1007/s00134-022-06852-5
- 59.- Chaudhuri D, Nei AM, Rochweg B, et al. 2024 Focused update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care Med*. Published online May 19, 2024. doi: 10.1097/ccm.0000000000006172
- 60.- Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G, Valentine S, Dennis J, Bakhtary S, et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. *JAMA*. 2023; 330(19): 1892-902. doi: 10.1001/jama.2023.12914
- 61.- Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll K, Chapin K, Gonzalez M, et al. Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2024 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis*. Published online March 5, 2024. doi: 10.1093/cid/ciae104
- 62.- Huber S, Hetzer B, Crazzolaria R, Orth-Höller D. The correct blood volume for paediatric blood cultures: a conundrum? *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(2): 168-73. doi: 10.1016/j.cmi.2019.10.006
- 63.- Falces-Romero I, Roman-Hernandez C, Schuffelmann-Gutierrez C, et al. Molecular diagnosis of bacteremia in a pediatric intensive care unit: A step forward. *Future Microbiol*. 2022; 17(7): 505-10. doi: 10.2217/fmb-2021-0154
- 64.- Sinha M, Jupe J, Mack H, Coleman TP, Lawrence SM, Fraley SI. Emerging technologies for molecular diagnosis of sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(2). doi: 10.1128/CMR.00089-17
- 65.- Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, Alpern E, Lavelle J, Chilutti M, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med*. 2014; 42(11): 2409-17. doi: 10.1097/CCM.0000000000000509
- 66.- Alsadoon A, Alhamwah M, Alomar B, Alsubaiel S, Almutairi A, Vishkawarma R, et al. Association of antibiotics administration timing with mortality in children with sepsis in a tertiary care hospital of a developing country. *Front Pediatr*. 2020; 8: 566 doi: 10.3389/fped.2020.00566
- 67.- Tang F, Yuan H, Li X, Qiao L. Effect of delayed antibiotic use on mortality outcomes in patients with sepsis or septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2024; 129: 111616. doi: 10.1016/j.intimp.2024.111616
- 68.- Singhal T. Rationalization of empiric antibiotic therapy – A move towards preventing emergence of resistant infections. *Indian J Pediatr*. 2020; 87(11): 945-50. doi: 10.1007/s12098-019-03144-7
- 69.- Mau LB, Bain V. Antimicrobial therapy in pediatric sepsis: what is the best strategy? *Front Pediatr*. 2022; 10:830276. doi: 10.3389/fped.2022.830276
- 70.- Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, Allen GL, Thomas NJ, Bigham MT, et al. Improved risk stratification in pediatric septic shock using both protein and mRNA Biomarkers: Persevere-XP. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(4):494-501. doi:10.1164/rccm.201701-0066OC
- 71.- Stanski NL, Wong HR. Prognostic and predictive enrichment in sepsis. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16(1): 20-31. doi: 10.1038/s41581-019-0199-3
- 72.- Agudelo-Pérez S, Fernández-Sarmiento J, Rivera León D, Peláez RG. Metagenomics by next-generation sequencing (mNGS) in the etiological characterization of neonatal and pediatric sepsis: A systematic review. *Front Pediatr*. 2023; 11. doi: 10.3389/fped.2023.1011723
- 73.- Casini F, Valentino M, Garcia M, Caiazzo R, Coppola C, David D, et al. Use of transcriptomics for diagnosis of infections and sepsis in children: a narrative review. *Acta Paediatr*. 2024; 113(4): 670-6. doi: 10.1111/apa.17119