

Biomarcadores en la sepsis y su valor predictivo en pacientes pediátricos

Biomarkers in Sepsis and Their Predictive Value in Pediatric Patients

Julio César Francisco Pérez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3099-4339>

María de las Mercedes Llerena Mesa² <https://orcid.org/0000-0003-2933-9377>

Mileny Piedra Garcés¹ <https://orcid.org/0000-0002-6971-0575>

Elibet Concepción Pérez³ <https://orcid.org/0000-0001-5501-3827>

Yuslei Moreno Guerra⁴ <https://orcid.org/0000-0002-0463-2385>

Ayme Lescaj Vizcaya¹ <https://orcid.org/0000-0001-7945-1813>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Hospital Pediátrico “Borrás Marfán. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Hospital Militar “Luis Díaz Soto. La Habana, Cuba.

³Facultad de Ciencias médicas de Artemisa. Artemisa, Cuba.

⁴Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Pediátrico Universitario “William Soler”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: juliofp@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La sepsis en niños, es causa de gran preocupación entre los pediatras. La incorporación de nuevos biomarcadores posibilita la obtención de un diagnóstico rápido y preciso.

Objetivo: Determinar la capacidad predictiva de mortalidad de un grupo de biomarcadores en pacientes pediátricos con sepsis.

Métodos: Estudio multicéntrico descriptivo analítico, prospectivo y longitudinal en 60 pacientes ingresados en dos Unidades de cuidados intensivos: Hospital Pediátrico docente “Borrás-Marfán” y Hospital Pediátrico Universitario “William Soler” entre diciembre de 2016 y diciembre de 2018, con diagnóstico de sepsis severa y shock séptico. Se caracterizó la muestra según variables

demográficas, origen y estadios de la sepsis y mortalidad; además se determinaron los biomarcadores más sensibles para el diagnóstico inicial y de mejor valor predictivo. Se empleó la estadística descriptiva y se realizaron pruebas diagnósticas con más de dos resultados (curva ROC).

Resultados: Se observó una distribución similar de la muestra en cuanto sexo, con una media edad promedio de 5 años; dos tercios se diagnosticaron como sepsis graves y 23,3 % falleció. El lactato fue el marcador con mayor sensibilidad.

Conclusiones: Los biomarcadores más sensibles para el diagnóstico inicial de la sepsis fueron: lactato, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular; los dos primeros junto a los leucocitos, neutrófilos y plaquetas, también resultaron buenos predictores de mortalidad. La velocidad de sedimentación globular fue el biomarcador predictor de mortalidad menos significativo.

Palabras clave: sepsis; shock séptico; biomarcador.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis in children is a cause of great concern among pediatricians. New biomarkers makes it possible to obtain quick and accurate diagnosis.

Objective: To determine the predictive capacity of mortality of a group of biomarkers in pediatric patients with sepsis.

Methods: An analytical, prospective and longitudinal descriptive multicenter study was carried out in 60 patients admitted to two intensive care units at Borrás-Marfán Teaching Pediatric Hospital and William Soler University Pediatric Hospital from December 2016 to December 2018. These patients had a diagnosis of sepsis severe and septic shock. The sample was characterized according to demographic variables, origin and stages of sepsis and mortality. In addition, the most sensitive biomarkers for the initial diagnosis and the best predictive value were determined. Descriptive statistics were used and diagnostic tests were performed with more than two results (ROC curve).

Results: A similar distribution of the sample was observed in terms of sex, with average age of 5 years; two thirds were diagnosed as severe sepsis and 23.3% died. Lactate was the marker with the highest sensitivity.

Conclusions: The most sensitive biomarkers for the initial diagnosis of sepsis were lactate, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate; the first two, together with leukocytes, neutrophils, and platelets, were also good predictors of mortality. Erythrocyte sedimentation rate was the least significant predictor of mortality biomarker.

Keywords: sepsis; septic shock; biomarker.

Recibido: 14/06/2020

Aceptado: 20/06/2021

Introducción

La palabra sepsis proviene del griego *σήψις* y se empleaba para la “carne podrida”. Se tiene registro de esa palabra en “La Ilíada de Homero” (siglo VIII a. C.). A fines del siglo XVII, *Antoine van Leeuwenhoek* comunicó sus primeras descripciones de bacterias (*animalcules*), pero pasaron dos siglos hasta que el nexo entre infección y bacterias fuese visualizado por algunos de los fundadores de la microbiología moderna y de la medicina, como *Ignac Semmelweis*, *Joseph Lister*, *Louis Pasteur* y *Robert Koch*, citados por *April, Guillén* y otros.^(1,2)

En el año 1914, *Hugo Schottmüller* abrió el camino para una definición de sepsis, señalando que “la sepsis está presente si un foco se ha desarrollado, desde el cual bacterias patógenas constante o periódicamente invaden el torrente sanguíneo de tal forma que causan síntomas subjetivos y objetivos” dando origen al entendimiento moderno del término de sepsis”, citado por *Valle*.⁽³⁾

En 1989, el Dr. *Bonedio*, citado también por *Valle*,⁽³⁾ precisa una definición de sepsis que es válida hasta estos días: “una invasión de microorganismo y/o sus toxinas en la sangre junto con la reacción del organismo contra la invasión”. En 1991, a través de la *American College of Chest Physician* (ACCP) y la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), se publicó una declaración de consenso que definió el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), la sepsis, sepsis grave y el shock séptico. Posteriormente, en el 2001 se realizó una revisión, donde se precisa la importancia de los biomarcadores, los que, junto a la identificación precoz de síntomas y signos sospechosos de sepsis, son esenciales para el inicio temprano de la terapéutica enérgica, lo que disminuye el riesgo de fallecimiento del paciente.^(3,4,5)

En el año 2016, se proponen nuevos criterios y términos por parte del *Tercer Consenso Internacional de Definiciones de Sepsis y Shock séptico*, que define la sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta no regulada a la infección; y el shock séptico como un subconjunto de la sepsis en el que las alteraciones circulatorias y celulares/metabólicas subyacentes son lo bastante significativas como para aumentar la mortalidad de manera sustancial. Se hace hincapié nuevamente en la necesidad de una detección urgente.⁽⁶⁾

Durante muchos años se ha estudiado una serie de biomarcadores (moléculas medibles en una muestra biológica de forma objetiva, cuyos niveles pueden indicar que un proceso es normal o patológico), capaces de predecir la sepsis y mortalidad por esta causa, de gran sensibilidad; entre ellos tenemos los siguientes; interleucina 2, interleucina 6, interleucina 8, interleucina 10, las citocinas (TNF α , IL-6, IL-10), receptor de superficie expresado en las células mieloides, (*surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells* STREM1, nombre y sigla en inglés),

neopterinina, proadrenomedulina, lactato, proteína C reactiva, procalcitonina, presepsina (PSP), proteína ligadora de lipopolisacáridos (LPB), proteína C (PC), SUPPAR (*soluble urokinase type plasminogen activator receptor*), eritrosedimentación y otros marcadores de infección bacteriana. En nuestro medio no es posible el uso de muchos de ellos por su elevado costo.⁽⁷⁾

En Cuba desde hace varios años, una gran cantidad de defunciones en pediatría por infecciones respiratorias agudas, ocurren en un cuadro de shock séptico o síndrome séptico. Estas se ubican entre la segunda y cuarta causa de defunción en diferentes edades pediátricas. También la septicemia es citada en el año 2018 como segunda causa de muerte en menores de un año.⁽⁸⁾

El valor diagnóstico de los marcadores de inflamación estriba en que podrían diferenciar procesos infecciosos de los que no lo son, predecir la severidad del proceso y permitir iniciar un plan terapéutico adecuado y precoz. Sin embargo, en la actualidad, no existe un indicador que sirva como regla de oro para el diagnóstico de la sepsis.

El objetivo de este trabajo es determinar la capacidad predictiva de mortalidad de un grupo de biomarcadores en pacientes pediátricos con sepsis.

Métodos

Se realizó un estudio multicéntrico descriptivo, analítico, prospectivo longitudinal y de cohorte en pacientes con diagnóstico de sepsis severa y shock séptico atendidos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) del Hospital Pediátrico Docente “Borrás-Marfán” y en UCIP del Hospital Pediátrico Universitario “William Soler”, entre diciembre de 2016 y diciembre de 2018. El universo quedó conformado por 60 pacientes, todos (100 %) los ingresados con criterios de sepsis severa y shock séptico.

Criterios de inclusión:

- Pacientes en que sus padres o tutores otorguen el consentimiento informado para participar en la investigación.
- Pacientes entre 1 mes y 18 años de edad.
- Todos los pacientes que ingresen con diagnósticos de sepsis severa y shock séptico en UCIP.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con sospecha o diagnóstico de error congénito del metabolismo, cardiopatías congénitas o enfermedades oncohematológicas.
- Pacientes en los que no se haya obtenido el consentimiento informado de los padres o tutores.
- Pacientes que por alguna razón no se realizaron alguno de los exámenes indicados.

Criterios de salida:

- Paciente que fallezca en el transcurso de la investigación.
- Paciente que sea trasladado a otras unidades de cuidados intensivos.

De cada paciente se tomaron datos demográficos (edad y sexo), origen de la sepsis, estadios de sepsis y diferentes biomarcadores como: variables gasométricas [(pH, bicarbonato (HCO_3), presión parcial de oxígeno (PaO_2)], hemoglobina, hematocrito, leucograma, velocidad de sedimentación globular (VSG), tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPT), conteo de trombocitos, lactato, proteína C reactiva (PCR), creatinina, urea, glucosa, transaminasas, bilirrubina total y directa y proteínas totales y albúmina.

Los biomarcadores se determinaron en tres momentos: al ingreso del paciente en la UCIP, al tercer día y al séptimo día en el servicio.

Todos los datos se tomaron de las historias clínicas de los pacientes participantes en la investigación. en el período que duró la investigación. Con la información acopiada se confeccionó una base de datos en formato Excel de la Microsoft Office versión XP, exportada al sistema SPSS versión 22.0 para su análisis. También se utilizó el programa estadístico para Windows Epidat 3.1. Se consideró un valor significativo de $p > 0,05$.

Para resumir la información de las variables cuantitativas se utilizaron estadígrafos descriptivos como la media, mediana, desviación estándar. Para todas las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y porcentajes. Se utilizaron curvas de característica operativa del receptor, (*receiver operating characteristic curve*, ROC) para medir la sensibilidad y la especificidad de los biomarcadores seleccionados en los 3 momentos de su medición y su valor predictivo de mortalidad.

Principios éticos: el estudio fue aprobado por el consejo científico del hospital. La investigación se realizó conforme a los principios de la ética médica, a las normas éticas institucionales y nacionales vigentes y a los principios de la Declaración de Helsinki. Se firmó el consentimiento informado por un familiar de cada uno de los pacientes.

Resultados

En los pacientes estudiados, la distribución según el sexo fue muy similar, con una proporción masculinos ligeramente mayor (51,7 %). Del total de 60 pacientes, 11 fueron lactantes y 49 de otros grupos de edad con una edad promedio de 5 años aproximadamente y una desviación estándar de 3 años. Del total de la muestra, dos tercios se diagnosticaron como sepsis grave y un tercio como shock séptico. Fallecieron 14 niños, que representaron 23,3 % del total de la muestra,

con una contribución a la mortalidad global de 21,4 % del grupo de lactantes y 78,6 % de otros grupos de edad (preescolares, escolares y adolescentes) (Tabla 1).

Tabla 1 - Características demográficas de los pacientes con sepsis

Características		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Femenino	29	48,3
	Masculino	31	51,7
Edad (años)	Lactantes	11	18,3
	Otros grupos de edad	49	81,7
	Media \pm DE	5 \pm 3	
	Mediana \pm RI	4 \pm 8	
	Mínimo; máximo	2 meses; 17	
Estadio de la sepsis	Shock séptico (SS)	20	33,3
	Sepsis grave (SG)	40	66,7
Contribución a la mortalidad global	Lactantes	3	21,4
	Otros grupos de edad	11	78,6

DE: desviación estándar; RI: rango intercuantílico.

El origen de la infección inició en el sistema respiratorio en la mayoría de los casos, lo que representó 43,3 % de los enfermos, seguido de las infecciones del sistema nervioso central con 16,7 %. Las infecciones genitourinarias fueron las menos frecuentes (Tabla 2).

Tabla 2 - Distribución de los pacientes según origen de la sepsis

Origen de la sepsis	Frecuencia	Porcentaje
Respiratorio	26	43,3
Digestivo	9	15,0
SNC	10	16,7
Quirúrgicos	6	10,0
Piel y anexos	4	6,7
Genitourinario	5	8,3

Se realizó una revisión de los biomarcadores más usados en los dos servicios estudiados y se observó que el lactato, la VSG y la Proteína C reactiva mostraron ser útiles para el diagnóstico precoz de la sepsis; así lo muestra la tabla 3.

Tabla 3 - Biomarcadores más sensibles para el diagnóstico inicial de la sepsis

Marcador	Lactantes (n= 11)	Valores de referencia	Clasificación: normal, bajo, elevado	Otros grupos de edad (n= 49)	Valores de referencia	Clasificación: normal, bajo, elevado	p
Leucocitos	Media 9,9	1 mes (5-19 $10^9/L$) 2- 6 meses (6 -17 $\times 10^9/L$) 6 meses a 1 año (6 -17 $\times 10^9/L$)	Normal	Media 7,8	1 año a 6 años (5-14 $\times 10^9/L$) 6 a 12 años (5- 0 $\times 10^9/L$) 12 a 18 años (5 -10 $\times 10^9/L$)	Normal	0,043
Neutrófilos	Media 0,45	0,40- 0,55 %	Normal	Media 0,66	0,65-0,75 %	Normal	0,600
VSG	Media 48,4	En hombres: hasta 10 mm/h En mujeres: hasta 20 mm/h	Elevada	Media 46,2	En hombres: hasta 10 mm/h En mujeres: hasta 20 mm/h	Elevada	0,230
Plaquetas	Media 90,0	150-450 $\times 10^9$	Baja	Media 85,0	150- 450 $\times 10^9$	Baja	0,371
Lactato	Media 3,7	0,5-2,0 mmol/L	Elevado	Media 3,2	0,5-2,0 mmol/L	Elevado	0,002
PCR	Media 54,5	Hasta 6,0 mg/dl	Elevado	Media 286,0	Hasta 6,0 mg/dl	Elevado	0,090
Linfocitos	Media 35,5	0,25-0,45 %	Normal	Media 33,2	0,25-0,45 %	Normal	0,005
Bilirrubina directa	Media 20,6	3,4 mmol/L	Limite	Media 34,1	3,4 mmol/L	Limite	0,005

PCR: proteína C reactiva.

En la población pediátrica en estudio se encontró que la concentración de lactato ≥ 2 mmol/L al momento del ingreso, tenía una sensibilidad de 70 % y una especificidad de 63 % para predecir la muerte en los pacientes en estado crítico; útiles para apoyar el diagnóstico. Como se muestra en la figura 1, el área bajo la curva con valor de 0,851 (IC95%= 0,725-0,977) permitió identificar al 80 % de los pacientes con shock séptico, comportándose en los lactantes con una sensibilidad por encima de 80 % y una especificidad de 75 %, con un área bajo la curva de 0,871 (IC95%= 0,725 - 0,977). Al emplear un valor $\geq 1,8$ mmol/L se incrementó la sensibilidad y se conservó una especificidad aceptable, por lo que incluso este valor pudiera considerarse como punto de corte para identificar de manera temprana un episodio de shock séptico, con la posibilidad de ofrecer tratamiento intensivo desde el inicio.

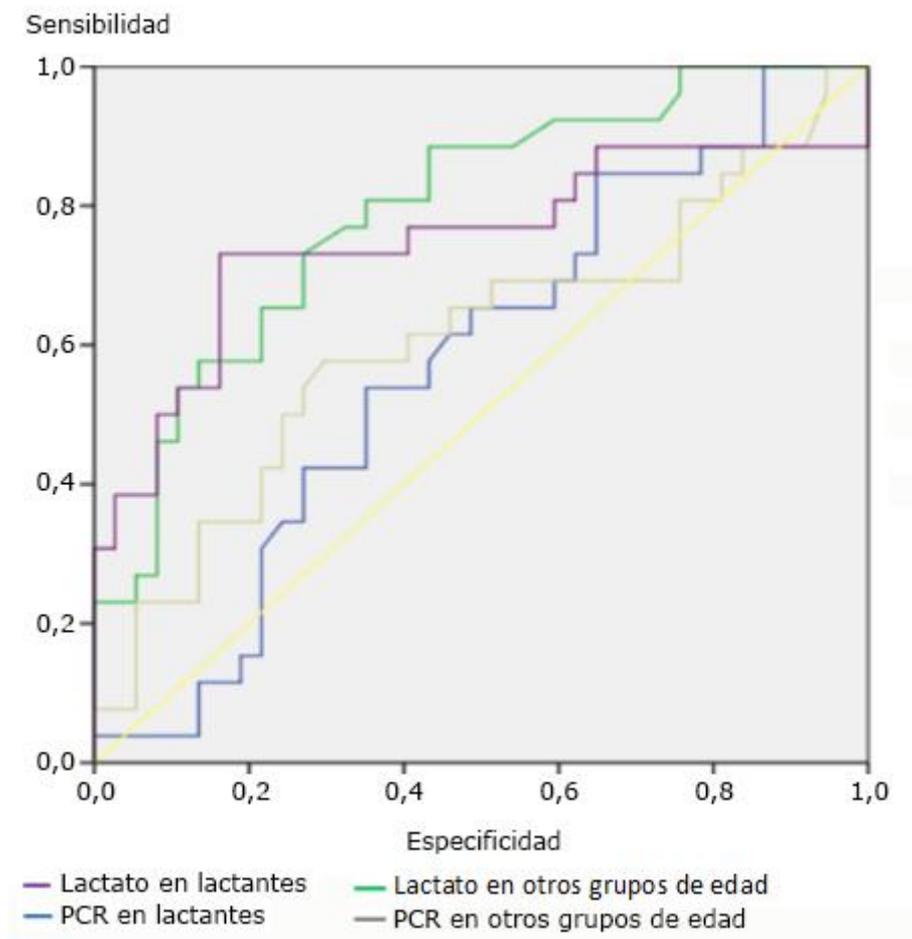


Fig. 1 - Curva ROC para el lactato y PCR en pacientes con shock séptico, en lactantes y los otros grupos de edad.

De la misma forma, se analizó la cuantificación de PCR, cuya utilidad ha sido demostrada en estos pacientes para el diagnóstico del shock séptico, con una sensibilidad de 82 % y especificidad de 74 % para valor predictivo en los lactantes; y 80 % de sensibilidad y especificidad de 68 % en los demás pacientes, con un valor ≥ 6 mg/dL como punto de corte.

Se incluyeron además mediciones de VSG, leucocitos, neutrófilos y plaquetas. No existieron diferencias significativas entre el grupo de los lactantes y otros grupos de edades, por lo que se determinó una media de toda la muestra, como se aprecia en la figura 2. De esta forma, se obtuvo que los leucocitos tuvieron 85 % de sensibilidad y 27 % de especificidad; los neutrófilos 50 % de sensibilidad y una especificidad de 70 %; las plaquetas 48 % y 76 % de sensibilidad y especificidad, respectivamente.

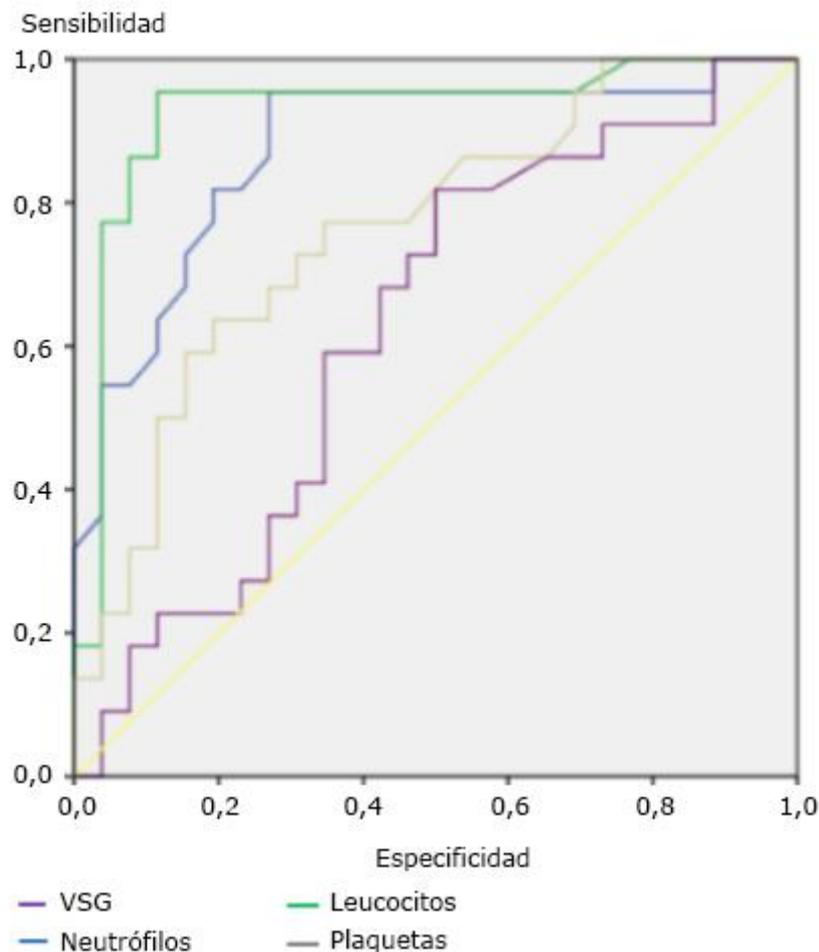


Fig. 2 - Curva ROC para determinar sensibilidad y especificidad de los biomarcadores (VSG, leucocitos, neutrófilos y plaquetas).

El análisis total de biomarcadores predictores de sepsis, constató que la media del área bajo la curva fue de 0,76, valor considerado como bueno. No se incluyó la VSG porque su curva ROC demostró baja sensibilidad y especificidad.

Discusión

La sepsis continúa representando un gran reto para su diagnóstico y cuidado, a pesar de los avances importantes que se han logrado en el conocimiento de su epidemiología y fisiopatología en los últimos años.

Se conoce que las infecciones son más frecuentes en varones que en hembras debido a que los genes que determinan la cantidad de IgM se sitúan en el cromosoma X, lo cual justifica que la presencia de un solo cromosoma X en el sexo masculino permite que este sea más susceptible a

las infecciones.⁽²⁾ Aunque en este trabajo la distribución por sexos fue similar, se observó un ligero predominio en los varones. Diferentes autores también encuentran predominio de los varones.^(4,5,9,10)

Por otra parte, existen autores que plantean que la incidencia de estas entidades es mayor en el sexo femenino, y lo atribuye entre otros factores a la potencialización de la respuesta a la agresión por parte de los estrógenos, al contrario de los andrógenos con acción mitigadora.^(11,12)

El grupo de edad más afectado fue el de los lactantes, lo que creemos esté relacionado con su inmadurez fisioinmunológica, pues a pesar de que en etapas tempranas del embarazo comienzan a desarrollarse los mecanismos defensivos del hombre, aún en los primeros años de vida, tanto la quimiotaxis neutrófila como la actividad bactericida intracelular y de la vía alterna del complemento, incluida la síntesis de inmunoglobulinas, están disminuidas. Existe inmadurez para la formación de anticuerpos IgG con propiedades opsonizantes y las funciones de las células T son insuficientes, de manera que la madurez se logra a los 5 años aproximadamente.⁽¹²⁾

De acuerdo con esto, la bibliografía médica internacional, contiene numerosos trabajos sobre la elevada incidencia de sepsis en niños y niñas menores de un año, lo cual constituye un importante factor de riesgo a tener en cuenta en los pacientes más expuestos a sufrir sepsis. También en diversos hospitales cubanos, entre los que figuran el Instituto Superior de Medicina Militar “Dr. Luis Díaz Soto”, el pediátrico “Juan Manuel Márquez” de La Habana, el Hospital Infantil Sur Docente y Hospital Infantil Norte Docente “Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira”, de Santiago de Cuba, se ha comunicado el hallazgo de sepsis en 75 a 80 % en menores de 0 a 5 años; resultados similares a los obtenidos por el autor de este trabajo.^(13,14,15,16)

Las enfermedades respiratorias agudas, en particular la neumonía, la cual sigue siendo la principal entidad clínica que tiende a provocar estadios de sepsis, fue el origen más frecuente de la infección representada en este trabajo y en otros publicados en la literatura. Otros focos infecciosos frecuentes que también se citan por otros investigadores, son las infecciones neurológicas, las gastrointestinales, las de piel y estructuras asociadas y las infecciones postoperatorias. En menor porcentaje se citan las infecciones genitourinarias, aspecto con el que coinciden los resultados de este trabajo, también se mencionan un pequeño grupo de pacientes en los que no fue posible identificar el origen de la sepsis.^(17,18,19,20,21)

A pesar de que la sepsis en la edad pediátrica tiene una alta incidencia, comparativamente con otros trabajos internacionales, nuestro trabajo y otros del país, demostraron menor cantidad de casos, e incluso pocos casos evolucionaron al shock séptico. Estos resultados pudieran estar relacionados con el Programa Materno Infantil desarrollado a nivel nacional, las capacitaciones a los profesionales que atienden niños, lo que incrementa el conocimiento por parte de los especialistas en pediatría y en medicina general integral de los factores de riesgo, signos y síntomas de la sepsis en la población pediátrica cubana; así como el tratamiento precoz y oportuno por parte de los intensivistas en los pacientes con esta afección.^(14,15,16)

El papel de los marcadores de inflamación en el diagnóstico de la sepsis pediátrica, así como en la valoración de su severidad ha sido ya estudiado, pero con resultados dispares e incluso contradictorios entre las diferentes investigaciones. Se considera ideal una prueba diagnóstica, si tiene una probabilidad de 100 % para detectar los verdaderos positivos (sensibilidad), una probabilidad mayor de 85 % para detectar los verdaderos negativos (especificidad), una probabilidad mayor de 85 % para que si el estudio es positivo el individuo sea enfermo (valor predictivo positivo) y una probabilidad de 100 % para que si la prueba es negativa el individuo sea sano (valor predictivo negativo). Una prueba diagnóstica se puede al menos considerar competente, si tiene una especificidad y un valor predictivo positivo mayor de 80-85% y algunos consideran que un marcador de sepsis con alta sensibilidad y valor predictivo negativo permite detectar y tratar precozmente a los niños con sepsis, y disminuir con ello la mortalidad.⁽²²⁾

Entre los trabajos revisados, encontramos que se estudiaron diferentes biomarcadores. En la mayoría, la PCR, los leucocitos, los neutrófilos y las plaquetas, se utilizaron como predictores de sepsis; pero no en todos se obtuvo significación estadística. No ocurrió así, al monitorear los valores de procalcitonina, lactato y la proadrenomedulina, que obtuvieron en los trabajos en los que se pudieron cuantificar, suficiente sensibilidad y especificidad para ser considerados buenos predictores de sepsis de inicio precoz, principalmente el lactato, como predictor de fallo multiorgánico y mortalidad.^(23,24,25,26,27,28,29,30)

En este estudio, se observó mayor sensibilidad y especificidad del lactato y la PCR en el grupo de lactantes que en los demás grupos de edad y se encontró una correlación adecuada entre ambos biomarcadores, pues el 100 % de las PCR positivas se correlacionaron con valores positivos del lactato. También los leucocitos, los neutrófilos y las plaquetas fueron considerados buenos predictores de mortalidad. La VSG resultó ser el biomarcador predictor menos significativo.

A pesar de esto, tanto en la presente investigación como en las otras de referencia revisadas, ninguno de los biomarcadores empleados, puede ser considerado como el estándar de oro en el diagnóstico de la sepsis pediátrica.

Se encontró como limitación en el curso de la investigación no poder estudiar otros biomarcadores de gran valor predictivo como la procalcitonina y algunas interleucinas, por no disponibilidad de recursos.

Se concluye que los biomarcadores más sensibles para el diagnóstico inicial de la sepsis fueron: lactato, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular; los dos primeros junto a los leucocitos, neutrófilos y plaquetas también resultaron buenos predictores de mortalidad; sin embargo, la velocidad de sedimentación globular fue el biomarcador predictor de mortalidad menos significativo.

Referencias bibliográficas

1. April MD, Aguirre J, Tannenbaum LI, Moore T, Pingree A, Thaxton RE, et al. Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. *Clin Microbiol Infect.* 2017 [acceso 10/02/2019];23:104-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X16305584>
2. Guillén A, Esquijarosa B, Pérez N, Reinoso S, Gonzáles E. Proyección hospitalaria a la comunidad: repercusión en la morbilidad y mortalidad por sepsis. *Rev Ciencias Médicas.* 2013 [acceso 10/02/2019];17(6):15-25. Disponible en: scielo.sld.cu/pdf/rpr/v17n6/rpr03613.pdf
3. Valle Martínez KV. Abordaje del paciente pediátrico con sepsis grave ingresado en el Hospital Fernando Vélez Paíz. [tesis]. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Facultad de Ciencias Médicas. 2015 [acceso 12/12/2018]. Disponible en: www.documents.mx/documents/abordaje-del-paciente-pediatrico-con-sepsis-grave.html .
4. Çelik HT, Portakal O, Yiğit Ş, Haşçelik G, Korkmaz A, Yurdakök M. Efficacy of new leukocyte parameters versus serum C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatr Int.* 2016 [acceso 10/02/2019];58(2):119-25. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ped.12754>
5. Puello Ávila AC. Utilidad de la proteína C-reactiva en el diagnóstico de la sepsis neonatal temprana [tesis]. Cartagena de Indias, Colombia: Universidad de Cartagena; 2017 [acceso 10/02/2019]. Disponible en: repositorio.unicartagena.edu.co
6. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third international Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis 3). *JAMA.* 2016 [acceso 12/12/2018];315(8):775-87. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/>
7. Pertuz Y, Gonzalez G. Uso de los biomarcadores de inflamación en el diagnóstico de sepsis, en unidades de cuidados intensivos de Santa Martha Colombia. *Rev Biosalud.* 2016;15(2):28-36. DOI:<https://doi.org/10.1751/biosa.2016.15.2.4>
8. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. 2018. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2019 [acceso 10/05/2019]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>
9. Quizhpi MD. Valor predictivo de la procalcitonina en respuesta al uso de antibióticos en los pacientes sépticos ingresados en la UCIP del Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde en el periodo de enero a junio del 2016 [tesis]. Guayaquil, Ecuador: Universidad católica de Santiago de Guayaquil; 2017 [acceso 10/02/2019]. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/9704>
10. González D, Camacho G, Quintero O. Procalcitonina como marcador de sepsis en niños. *Rev Fac Med.* 2016;64(2):215-21. doi: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.50585>.
11. Jiménez A, Candel FJ, González J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(3):177-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005>

12. Mingo MC. Utilidad de la proteína C reactiva como marcador pronóstico en niños con patología infecciosa grave [tesis]. Barcelona, España: Universidad Autónoma de Barcelona; 2017 [acceso 10/02/2019]. Disponible en: <https://ddd.uab.cat/record/99430>
13. Zurek J, Vavrina M. Procalcitonin biomarker kinetics to predict multiorgan dysfunction syndrome in children with sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Iran J Pediatr*. 2015 [acceso 10/02/2019];25(1):e324. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4505981>
14. Ardisana O, Ponce LM, González A, Fernández F, Francisco JC, Álvarez AI. Caracterización de las neumonías en terapia intensiva pediátrica. *Rev. cuban. med. int. emerg*. 2007 [acceso 12/12/2018];6(3):27-9. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol6_3_07/mie06307.htm
15. Crespo AI, Cruz CI, Álvarez D. Mortalidad por sepsis en la UCIP del Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”. 2002-2005. *Medisan (Santiago de Cuba)*. 2006 [acceso 10/02/2019];14(5). Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencias/168>
16. Valverde Y. Aspectos epidemiológicos y clínicos de la sepsis en niños ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos. *Medisan (Santiago de Cuba)*. 2010 [acceso 10/02/2019];14(5):675. Disponible en: scielo.sld.cu/pdf/san/v14n5/san12510.pdf.
17. Antonacci PR, Ramos P, Casado J. Sepsis. En: Ruza F, editor. *Tratado de cuidados intensivos pediátricos*. 6ta ed. Madrid: Norma Capitel; 2018. p.1633-52.
18. López CS, Baca LN, Villasis MA, Zurita JN. Utilidad del índice de choque para predecir la mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2018;75:224-30. DOI: <https://doi.org/10.24875/BMHIM.M18000027>
19. Bustos BR. Valor predictivo de la procalcitonina en niños con sospecha de sepsis. *Rev Chilena Pediatr*. 2015;86(5):331-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.07.006>
20. Álvarez S, Montero E, Cabrera JE, González EC, Rodríguez YL. Factores clínico-epidemiológicos relacionados con sepsis en edades pediátricas. *Rev. cien. méd. Pinar del Río*. 2016 [acceso 10/02/2019];20(1):68-74. Disponible en: www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/download
21. Arriagada SD. Shock séptico en unidad de cuidados intensivos. *Rev Chilena Pediatr* 2015 [acceso 10/02/2019];86(4):221-306. Disponible en: scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/art02
22. Carl A. *Textbook of Clinical Chemistry*. 3 ed. New York: McGraw Hill; 2005.
23. Fang C, Hong A, Ying D. Diagnostic value of procalcitonin on pediatric severe infection. *Biomedical Res*. 2017;28(22):9898-902.
24. Lakshmi G, Sridevi D, Dambal AA, Sidrah JK, Menon G. Serum lactate as a predictor of outcome of sepsis-study. *Internat J Clin Biochem Res*. 2017;4(4):387-90.
25. Duque M. *Marcadores de infección en pediatría [tesis]*. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid; 2017.
26. Escobar R. *Utilidad de los biomarcadores de sepsis en pacientes críticos [tesis]*. Andalucía, España: Universidad de Málaga; 2017 [acceso 10/02 /2019]. Disponible en: riuma.uma.es

27. Scott HF, Brou L, Deakyne SJ, Fairclough DL, Kempe A, Bajaj L. Lactate clearance and normalization and prolonged organ dysfunction in pediatric sepsis. *J Pediatr*. 2016;170:149-55e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.071>
28. Aramburo A, Todd J, George EC, Kiguli S, OlupotP, Opoka RO, *et al*. Lactate clearance as a prognostic marker of mortality in severely ill febrile children in East Africa. *BMC Med*. 2018;16:37. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1014-x>
29. Song JE, Kim MH, Jeong WY, Jung IY, Oh DH, Kim YC, *et al*. Mortality risk factors for children with septic shock after implementation of the surviving sepsis campaign bundles. *Infect Chemother*. 2016;48:199-208. DOI: <https://dx.doi.org/10.3947/icc.2016.48.199>
30. Copara R, Paz W, Cossío N. Déficit de base y depuración del lactato en el paciente pediátrico con sepsis. *Gac Med Bol*. 2016 [acceso 10/02 /2019];39(2):79-82. Disponible en: www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v39n2a4

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Julio César Francisco Pérez: conceptualización, metodología, supervisión, visualización, redacción-borrador original, redacción-revisión-edición.

María de las Mercedes Llerena Mesa: metodología, validación, visualización, redacción-borrador original.

Mileny Piedra Garcés: visualización, redacción-borrador original, redacción-revisión-edición.

Yuslei Moreno Guerra: recursos, investigación, redacción-borrador original.

Ayme Lescay Vizcaya: recursos, investigación, redacción-borrador original.

Elibet Concepción Pérez: curación de datos, análisis formal, redacción-borrador original.