



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES  
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA Y  
PEDIATRIA**

**TESIS**

**“ÍNDICE DE CHOQUE COMO PREDICTOR TEMPRANO DE  
CHOQUE SÉPTICO Y SEPSIS GRAVE EN EL  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL CENTENARIO  
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”**

**PRESENTA**

**CLAUDIA SIFUENTES FRANCO**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN  
PEDIATRÍA**

**ASESORES**

**DRA. ELVA JEANETT AGUADO BARRERA**

**DR. GERARDO BARAJAS SALCEDO**

**AGUASCALIENTES, AGS. FEBRERO 2016**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

**CLAUDIA SIFUENTES FRANCO  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA  
P R E S E N T E**

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“ÍNDICE DE CHOQUE COMO PREDICTOR TEMPRANO DE CHOQUE SÉPTICO Y SEPSIS GRAVE EN EL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Pediatría**

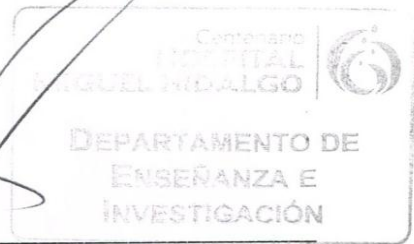
Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E  
“SE LUMEN PROFERRE”  
Aguascalientes, Ags., 28 de Enero de 2016.**

**DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN  
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar  
c.c.p. Archivo

APROBACIONES



DR FELIPE DE JESUS FLORES-PARKMAN SEVILLA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

DRA LUCILA MARTÍNEZ MEDINA  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

DR VICTOR ANTONIO MONROY COLÍN  
TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

DRA ELVA JEANETT AGUADO BARRERA  
ASESOR DE TESIS  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

DR GERARDO BARAJAS SALCEDO  
ASESOR ESTADÍSTICO DE TESIS  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Aguascalientes, Ags, Méx. Febrero 2016

Centenario  
**HOSPITAL  
MIGUEL HIDALGO**



AUTORIZACION PARA IMPRESIÓN DE TESIS.

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN.  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL  
CENTENARIO MIGUEL HIDALGO

P R E S E N T E

Por medio del presente documento hago constar que he participado con la Dra. Claudia Sifuentes Franco en la revisión de este trabajo de tesis con título: **ÍNDICE DE CHOQUE COMO PREDICTOR TEMPRANO DE CHOQUE SÉPTICO Y SEPSIS GRAVE EN EL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.** Autorizo para impresión y presentación ante la Universidad Autónoma de Aguascalientes y Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Sin otro particular por el momento reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

---

Dra. Elva Jeanett Aguado Barrera

Médico Pediatra.

Asesor de Tesis.



AUTORIZACION PARA IMPRESIÓN DE TESIS.

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN.  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL  
CENTENARIO MIGUEL HIDALGO

P R E S E N T E

Por medio del presente documento hago constar que he participado con la Dra. Claudia Sifuentes Franco en la revisión de este trabajo de tesis con título: **ÍNDICE DE CHOQUE COMO PREDICTOR TEMPRANO DE CHOQUE SÉPTICO Y SEPSIS GRAVE EN EL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.** Autorizo para impresión y presentación ante la Universidad Autónoma de Aguascalientes y Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Sin otro particular por el momento reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

---

Dr. Gerardo Barajas Salcedo

Médico Pediatra.

Asesor Estadístico de Tesis.





Aguascalientes, Ags, Febrero 2016.

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN.  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL  
CENTENARIO MIGUEL HIDALGO

P R E S E N T E

Por medio del presente documento hago constar que la Dra. Claudia Sifuentes Franco egresada de la especialidad de **Pediatría** del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, ha completado e integrado de manera satisfactoria su documento de tesis con título: **ÍNDICE DE CHOQUE COMO PREDICTOR TEMPRANO DE CHOQUE SÉPTICO Y SEPSIS GRAVE EN EL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**, por lo que doy mi aprobación para que continúe con los trámites de titulación y examen de grado reglamentario.

Sin otro particular por el momento reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. Elva Jeanett Aguado Barrera.

Médico Pediatra  
Asesor de Tesis.

Dra. Lucila Martínez Medina

Jefe del Servicio de Pediatría

Dr. Victor Antonio Monroy Colín

Médico Titular de Especialización en Pediatría



**PROGRESO  
para  
todos**

GOBIERNO DE AGUASCALIENTES



**100 AÑOS  
POSADA**  
CENTENARIO LUCTUOSO 1913 - 2013

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/024/2015

Aguascalientes, Ags., a 10 de Febrero de 2015

**DRA. CLAUDIA SIFUENTES FRANCO  
MEDICO RESIDENTE III DE PEDIATRÍA  
P R E S E N T E .**

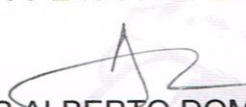
Estimada Dra. Sifuentes Franco:

En cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y la legislación Mexicana vigente en materia de Investigación Clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su reunión del día 09 de Febrero de 2015, revisó y aprobó su Protocolo de tesis, titulado:

**“ÍNDICE DE CHOQUE COMO PREDICTOR TEMPRANO DE CHOQUE SÉPTICO Y SEPSIS GRAVE”.**

Agradeceré enviar a este Comité, informes periódicos sobre el avance y reporte final una vez concluido.

**A T E N T A M E N T E**

  
**DR. CARLOS ALBERTO DOMÍNGUEZ REYES  
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN  
INVESTIGACIÓN DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

c.c.p. DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA, Jefe del Dpto. Enseñanza.  
DRA. LUCILA MARTÍNEZ MEDINA.- Jefa del Departamento de Pediatría.  
DRA. OFELIA TORRES CORONADO.- Titular del Posgrado de Pediatría.  
DRA. MARICELA GARCÍA ARELLANO.- Asesor de tesis.

CADR/cjg\*



[www.aguascalientes.gob.mx/HospitalHidalgo/](http://www.aguascalientes.gob.mx/HospitalHidalgo/)  
C. Galeana Sur 465, Colonia Obraje | Aguascalientes, Ags. | C.P. 20230  
Tel: 01 (449) 994 67 20 | Fax: 01 (449) 994 67 48

Centenario  
**HOSPITAL  
MIGUEL HIDALGO** 

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mis padres Francisco y Martha, que me han apoyado y han estado siempre conmigo.**

**A mis hermanas Sonia, Any y Daniela por ser cómplices de mi vida, de las cuales admiro cada logro personal y profesional.**

**A mi precioso sobrino David, por impulsar mi vocación.**

**A mis compañeros de generación: Fátima, Poncho, Deysi, Dulce, Araceli y Lucy, por compartir conmigo esta magnífica experiencia.**

**A mis maestros por su paciencia, y dedicación en mi formación profesional, a quienes admiro y respeto.**

**A la Dra. Elva Jeanett Aguado Barrera, Dr. Gerardo Barajas Salcedo por su apoyo incondicional.**

**A la Dra. Julieta González Palacios, Dra. Maricela García Arellano y al Dr. Felipe de Jesús Patiño Félix con mucho cariño, y admiración.**

**Al personal de Enfermería por su paciencia, quienes me brindaron su amistad y cariño durante toda mi residencia.**

**Al Sr. Raúl Martínez Rodríguez, trabajador del área de Archivo Clínico por su apoyo valioso en este trabajo.**

**A mi amiga Rocío Angélica López García, por su apoyo y cariño.**



## DEDICATORIAS

**Dedico mi trabajo y esfuerzo a Dios.**

**A mi familia hermosa que es mi motor en la vida.**



## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL .....	1
ÍNDICE DE TABLAS .....	3
ÍNDICE DE ESQUEMAS .....	4
RESUMEN .....	5
ABSTRACT .....	6
INTRODUCCIÓN .....	7
CAPÍTULO UNO .....	9
1.0. MARCO TEÓRICO .....	9
1.1. ANTECEDENTES .....	9
1.2. CONCEPTOS .....	11
1.2.1. <i>Infección:</i> .....	11
1.2.2. <i>Bacteriemia:</i> .....	11
1.2.3. <i>El Síndrome de Respuesta Inflamatoria sistémica</i> .....	11
1.2.4. <i>Sepsis</i> .....	12
1.2.5. <i>Sepsis grave</i> .....	12
1.2.6. <i>Sistema PIRO</i> .....	12
1.2.7. <i>Choque séptico:</i> .....	13
1.2.8. <i>Disfunción multiorgánica:</i> .....	14
1.3. EPIDEMIOLOGÍA .....	16
1.4. FACTORES DE RIESGO.....	17
1.5. FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS.....	18
1.5.1. <i>Colonización bacteriana y translocación de la barrera epitelial-mucosa</i> .....	18
1.5.2. <i>Proceso inmunológico</i> .....	18
1.5.3. <i>Proceso microbiológico</i> .....	19
1.5.4. <i>Estado de choque irreversible</i> .....	21
1.6. AUXILIARES DIAGNÓSTICOS.....	23
1.7. TRATAMIENTO DE SEPSIS GRAVE Y CHOQUE SÉPTICO.....	30
1.7.1. <i>Reanimación hídrica</i> .....	31
1.7.2. <i>Tratamiento antibiótico</i> .....	34
1.7.3. <i>Agentes vasoactivos e inotrópicos</i> .....	35
1.7.4. <i>Corticosteroides</i> .....	35
1.7.5. <i>Otras opciones de manejo</i> .....	36
1.8. PREVENCIÓN .....	38

1.9.ÍNDICE DE CHOQUE .....	39
1.9.1.Índice de choque modificado (ICM): .....	41
CAPITULO DOS .....	43
2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	43
2.2.JUSTIFICACIÓN.....	44
2.3.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	44
2.4. HIPÓTESIS ALTERNA .....	44
2.5. OBJETIVO.....	44
CAPÍTULO TRES.....	45
METODOLOGÍA.....	45
3.1. Tipo de estudio .....	47
3.2. Diseño .....	47
3.3. Tipo de Muestreo.....	47
3.4. Tamaño de muestra.....	47
3.5. Definición del universo.....	47
3.6. CRITERIOS .....	47
3.6.1. Criterios de inclusión .....	47
3.6.2. Criterios de eliminación .....	48
3.7. DEFINICIÓN DE VARIABLES .....	48
CAPÍTULO CUATRO .....	49
RESULTADOS.....	49
DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	66
CONCLUSIONES .....	68
GLOSARIO .....	69
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	71
ANEXOS.....	75

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de SIRS.....	11
Tabla 2. Criterios PIRO .....	13
Tabla 3. Disfunción orgánica múltiple.....	15
Tabla 4. Determinantes antimicrobianos en el estado de choque.....	22
Tabla 5. Criterios para el diagnóstico de Sepsis.....	24
Tabla 6. Variables de signos vitales y laboratorios según la edad.....	25
Tabla 7. Metas Terapéuticas en la primera hora del manejo de choque Séptico.....	31
Tabla 8. Tratamiento con fluidos para la sepsis grave y choque séptico .....	32
Tabla 9. Conjunto de Recomendaciones de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis .....	33
Tabla 10. Universo de pacientes .....	49
Tabla 11. Sexo.....	50
Tabla 12. Presentación edad en años .....	51
Tabla 13. Motivo de ingreso .....	52
Tabla 14. Estado de nutrición.....	53
Tabla 15. Servicio de detección .....	54
Tabla 16. Lactato serico al tomar el índice de choque.....	55
Tabla 17. Procalcitonina al tomar índice de choque .....	57
Tabla 18. Área bajo la curva ICSRIS.....	58
Tabla 19. Coordenadas de la curva.....	59
Tabla 20. Área bajo la curva IC 1 hora. ....	60
Tabla 21. Coordenadas de la curva del índice de choque una hora posterior a choque. ..	61
Tabla 22. IC al momento del diagnóstico en el grupo de lactantes.....	62
Tabla 23. Coordenadas de la curva del IC al momento del diagnóstico en el grupo de lactantes.....	64



## ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Otros hallazgos durante el estado de choque.....	14
Esquema 2. Paradigma microbiológico de la sepsis.....	20
Esquema 3. Algoritmo de manejo paso a paso en choque séptico en pacientes pediátricos.....	37
Esquema 4. Estrategias de Prevención para fases avanzadas de sepsis. ....	38
Esquema 5. Diseño de la investigación.....	46
Esquema 6. Pacientes ingresados al protocolo N°124 .....	49
Esquema 7. Presentación por sexo.....	50
Esquema 8. Presentación edad en años.....	51
Esquema 9. Estado de nutrición.....	53
Esquema 10. Presentación lactato sérico.....	55
Esquema 11. Lactato en la toma del índice de choque .....	56
Esquema 12. Representación de procalcitonina.....	56
Esquema 13. Pacientes ingresados al protocolo n°124.....	57
Esquema 14. Curva cor ICSRIS.....	58
Esquema 15. Curva COR índice de choque 1 hora posterior al diagnóstico.....	60
Esquema 16. Curva COR IC al momento del diagnóstico en el grupo de lactantes.....	63
Esquema 17. Mortalidad de choque séptico en dos años.....	65
Esquema 18. Motivo de egreso hospitalaria.....	65

## RESUMEN

# ÍNDICE DE CHOQUE COMO PREDICTOR TEMPRANO DE CHOQUE SÉPTICO Y SEPSIS GRAVE EN EL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**Definición del problema:** El choque séptico en pediatría tiene alto índice de morbimortalidad, debido a las diferentes comorbilidades asociadas, y a la detección tardía de las manifestaciones que impiden frenar la respuesta inflamatoria del huésped.

El índice de choque (IC), es considerado como una razón matemática entre dos datos clínicos: frecuencia cardíaca/tensión arterial sistólica (FC/TAS), ha sido propuesto como un parámetro eficaz, barato y fácilmente realizable para la determinación tanto de hipoxia tisular como de la función del ventrículo izquierdo; así pues una herramienta clínicamente relevante. Sin embargo, no se ha demostrado su utilidad clínica en la población pediátrica.

**Metodología:** Se realiza un estudio observacional, ambispectivo, longitudinal, en pacientes con diagnóstico de Sepsis durante su estancia hospitalaria, en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo (en un periodo de 2 años) con cálculo del Índice de Choque al momento del diagnóstico, a la 1, 3, 6, 12 y 24 horas posteriores a la detección del evento.

Se obtienen curvas COR, midiendo el área bajo la curva, evaluando su significación estadística y calculando sensibilidad y especificidad en el punto óptimo del corte.

**Resultados:** un total de 124 pacientes incluidos en el estudio, de ellos se reporta una sensibilidad de 84.1% y Especificidad de 68.7% con un punto de corte en la curva de 1.22 (valor del IC al diagnóstico de Sepsis); debido a su baja especificidad, se decidió analizar en el grupo de lactantes que fue el de mayor frecuencia; en los cuales, al momento del diagnóstico con un punto de corte en curva de 1.48 ofrece una Sensibilidad de 84.6% y una Especificidad de 87.5%.

**Conclusiones:** el índice de choque es un parámetro eficaz como apoyo en el diagnóstico precoz de pacientes con riesgo de choque séptico y sepsis severa en edad pediátrica. Es necesario determinar el valor de corte para cada grupo de edad, debido a las diferencias en los signos vitales. En este estudio se determina una Sensibilidad y Especificidad apropiadas para considerarlo como una herramienta diagnóstica en el grupo de lactantes.

**ABSTRACT**

**THE RATE SHOCK FOR PREDICTED SEPTIC SHOCK AN SEVERY SEPSIS IN PEDIATRICS IN THE MIGUEL HIDALGO HOSPITAL.**

**Problem definition:** Septic shock in pediatrics has high morbidity and mortality rates due to different comorbidities, and the late detection of events that prohibit arrest host inflammatory response.

The rate shock (RS), is considered as a mathematical ratio of two clinical data: heart rate and systolic blood pressure (HR/SBP) has been proposed as an effective, inexpensive and easily realizable parameter for determining both, tissue hypoxia and the left ventricular function. However, it has not been demonstrated clinical utility in the pediatric patientes.

**Methodology:** An observational, retrospective and prospective, longitudinal study of patients diagnosed with sepsis in the Miguel Hidalgo Hospital (for two years), is performed during hospitalization, with calculation of the Index Shock at diagnosis, at 1, 3, 6, 12 and 24 hours after the event detection .

ROC curves were obtained by measuring the area under the curve, evaluating their statistical significance and calculating sensitivity and specificity at the optimum point of the cut.

**Results:** 124 patients included in the study, of which a sensitivity of 84.1% and specificity of 68.7% was reported with a breakpoint in the curve of 1.22 (CI value in the diagnosis of sepsis); because of their low specificity, we decided to analyze in the group of infants who had the highest frequency; in which, when diagnosed with a cutoff at 1.48 curve provides a sensitivity of 84.6% and a specificity of 87.5%.

**Conclusions:** shock index is an effective parameter to support the early diagnosis of patients at risk of severe sepsis and septic shock in childhood. You need to determine the cutoff value for each age group, due to differences in vital signs. In this study appropriate to consider it as a diagnostic tool in the group of infants Sensitivity and specificity were determined.

## INTRODUCCIÓN

Este estudio se realizó con el objetivo de documentar la utilidad de un parámetro clínico diagnóstico, como lo es el Índice de choque, una razón matemática entre la Frecuencia cardíaca y la Presión arterial sistólica, utilizándolo como apoyo para la identificación oportuna de pacientes pediátricos en riesgo de desarrollar choque séptico y así frenar la cascada inflamatoria que esto conlleva finalmente a la muerte.

La sepsis grave y el choque séptico son grandes problemas de asistencia sanitaria, que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año; una de cada cuatro personas muere a causa de ellos, y la incidencia de ambos es cada vez más acuciante.

Al disponer de variados y efectivos avances terapéuticos, el riesgo de morir por caso individual ha disminuido, sin embargo, el número total de pacientes que mueren por sepsis ha aumentado, pues más pacientes son afectados. Actualmente reconocemos que la sepsis es una entidad clínica grave que incrementa la morbimortalidad en la edad pediátrica.

En México, la sepsis fue una de las tres primeras causas de ingreso. La mortalidad se asocia a un 45 %, en relación con el costo económico, la atención representa un gasto de 10 mil millones de dólares anuales. Carrillo y colaboradores realizaron un estudio epidemiológico en las unidades de terapia intensiva que reportó una incidencia de 40,957 casos de sepsis al año, lo que indica que hay 40 casos por cada 100,000 habitantes, mientras que la mortalidad es de 30% y los costos de atención ascienden de 600,000 a 1,870,000 pesos mexicanos, análisis realizado en el 2009. (Martín-Ramírez, 2014).

En el paciente pediátrico, el sistema cardiovascular sano, puede mantener el gasto cardíaco mediante el empleo de taquicardia extrema durante un período prolongado sin inducir isquemia miocárdica. En comparación con los adultos, la hipotensión se presenta más tardíamente en los niños, y a menudo presagia un colapso cardiovascular inminente y potencialmente irreversible.



La inmadurez, mayor a menor edad, supone menor reserva funcional por lo que hay que esperar un fracaso orgánico precoz. La precocidad y contundencia de la intervención terapéutica es determinante de su evolución y pronóstico. Se ha comprobado que cada hora de demora en la instauración de medidas de reanimación incrementa la mortalidad un 50% (PÉREZ, 2006). La precisión del tratamiento administrado en las horas iniciales de instalada sepsis grave, tendrá grandes posibilidades de influir en el resultado favorable.

Por ello la importancia de buscar estrategias de diagnóstico, que sean oportunas, fáciles de aplicar y que en conjunto con otros parámetros nos faciliten la toma de decisiones y así brindar un manejo adecuado en tiempo y forma, con la finalidad de disminuir la morbi-mortalidad de nuestros niños en riesgo de choque séptico.

El presente documento de tesis se organiza de la siguiente manera: capítulo uno, se describe la problemática de la investigación, la hipótesis planteada y los objetivos de este trabajo; capítulo dos, engloba lo referente al marco teórico; capítulo tres, se detalla la metodología de este estudio, los criterios y variables estudiadas; capítulo cuatro, resultados y discusión. Posteriormente se informan conclusiones y trabajo futuro.

## CAPÍTULO UNO

### 1.0. MARCO TEÓRICO

#### 1.1. ANTECEDENTES

La palabra “Sepsis” fue descrita desde el siglo VIII a. C. en el canto XXIV de la *Ilíada* de Homero: “doce días lleva de estar tendido, y ni el cuerpo se pudre, ni lo comen los gusanos que devoran a los hombres muertos en la guerra”. (Donoso, 2013)

Posteriormente las aportaciones de Antonie van Leeuwenhoek a finales del siglo XVII, sobre las primeras descripciones de microorganismos (“*animalcules*”), dos siglos después se identifica el nexo entre infección y bacteria por algunos de los fundadores de la microbiología moderna y medicina como I. Semmelweis, J. Lister, L. Pasteur y R. Koch.

Para el año 1914, H. Schottmüller inicia el camino para una definición moderna de sepsis, señalando que “la sepsis está presente si un foco se ha desarrollado, desde el cual bacterias patogénicas constante o periódicamente invaden el torrente sanguíneo de tal forma que causan síntomas subjetivos y objetivos”.

En 1989, el Dr. R. Bone establece una definición que es válida en la actualidad: “una invasión de microorganismos y/o sus toxinas en la sangre junto con la reacción del organismo contra la invasión”.

En 1992, en una nueva conferencia de la American College of Critical Care Medicine (ACCM/SCCM) se introdujo dentro del lenguaje común el término de Respuesta Inflamatoria sistémica (SIRS). Participando en estas las siguientes asociaciones científicas: European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), American Thoracic Society (ATS), y Surgical Infection Society (SIS).

Con el advenimiento de la terapia moderna antimicrobiana, seguida del descubrimiento de la penicilina en 1940, ha traído mejoría notable en el manejo de infecciones; pero también incremento en la tasa de letalidad de infecciones graves incluyendo choque séptico. Desde entonces los patógenos, han evolucionado incluso al resultar en una falta de

mejoría significativa en la efectividad de la terapia antimicrobiana en casos de choque séptico, a pesar de existir cada vez mayor espectro en potentes fármacos.

Al disponer de variados y efectivos avances terapéuticos, el riesgo de morir por caso individual ha disminuido, sin embargo, el número total de pacientes que mueren por sepsis ha aumentado, pues más pacientes son afectados. Actualmente reconocemos que la sepsis es una entidad clínica grave que incrementa la morbimortalidad en la edad pediátrica.

La sepsis grave y el choque séptico son grandes problemas de asistencia sanitaria, que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año; una de cada cuatro personas muere a causa de ellos, y la incidencia de ambos es cada vez más acuciante. La precisión del tratamiento administrado en las horas iniciales de instalada sepsis grave, tendrá grandes posibilidades de influir en el resultado favorable. (Dellinger, 2012)

El avance principal en la terapia de choque séptico fue el desarrollo de la moderna terapia antibiótica hace 70 años que resultó en una reducción de la mortalidad asociada a la sepsis a un rango de 30-50%. Sin embargo, los últimos 50 años se ha visto un aumento gradual de año a año en la incidencia de sepsis. (Kumar, 2014).

**1.2. CONCEPTOS**

En los últimos años han sido concretados los confusos términos relacionados con el proceso séptico.

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

1.2.2. Bacteriemia: Presencia de bacterias viables en sangre. No se debe considerar sinónimo de sepsis porque la bacteriemia puede ser transitoria y asintomática. Además, bacterias viables en sangre solo se encuentran en el 50% de los casos de sepsis graves y shock séptico.

1.2.3.El Síndrome de Respuesta Inflamatoria sistémica (SIRS), engloba los diferentes estadios del mismo proceso séptico, que iniciado por la presencia de las bacterias o sus productos puede conducir a sepsis, síndrome séptico, disfunción multiorgánico (DMO), y muerte. El SIRS es un proceso dinámico que en sus diferentes estadios representa una respuesta inespecífica del huésped a diferentes agresiones sépticas o no (traumáticas, tóxicas, inmunes), la tabla 1 muestra los criterios de SIRS (Casado, 2013).

**Tabla 1. Criterios de SIRS**

	Criterio
1	Temperatura corporal > 38,5°C o < 36°C
2	Taquicardia, definida como una media >2 SD (desviación estándar) por encima de la normal para su edad en ausencia de estímulos externos, medicación o estímulo doloroso; o elevación persistente inexplicable durante 0,5-4 horas o, por debajo del año de edad bradicardia < percentil 10 para su edad en ausencia de estímulo vagal, medicación beta-bloqueante o cardiopatía congénita o disminución de la frecuencia durante más de 0,5 horas
3	Taquipnea: frecuencia respiratoria > 60/minuto en lactantes, > 50 en niños
4	Recuento leucocitario: > 12.000/mm <sup>3</sup> o >10% de segmentados
SIRS: la presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, uno de los cuales debe ser alteración de la temperatura y recuento leucocitario	

Tomado de Cabrera, 2010.



1.2.4. Sepsis, se define como la presencia (posible o documentada) de una infección junto con las manifestaciones sistémicas que ésta provoca; en otros términos es la respuesta sistémica a la infección. Cuando los pediatras utilizamos el término "sepsis", por lo general nos referimos a una infección que abruma el anfitrión causando fuga capilar, hipotensión y / o insuficiencia respiratoria. Niños relativamente estables ingresados en el hospital con neumonía complicada, pielonefritis, celulitis invasiva, o bronquiolitis se otorgan estos diagnósticos descriptivos, aunque la mayoría se podría dar el diagnóstico de "sepsis", de acuerdo a las definiciones publicadas en 2005 por la Conferencia Internacional de Consenso sobre Sepsis Pediátrica. (Randolph, 2014). Así pues se trata de una invasión de patógenos en el torrente sanguíneo, junto con la respuesta del huésped a este proceso; por lo tanto, la sepsis consiste en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) causada por la infección. (Bloos, 2014).

Los criterios agregados al diagnóstico de sepsis se señalan en la tabla 5.

1.2.5. Sepsis grave: se define como sepsis sumada a disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular, que revierte con el rescate hídrico. (Dellinger, 2012).

#### 1.2.6. Sistema PIRO

En el año 2000 se propuso un sistema de categorización de riesgo, denominado sistema «PIRO», al cual posteriormente se agregó una «P» inicial, acuñando el término conocido en la actualidad como «PIRO», derivado de su acrónimo en inglés «Predisposition», «Insult/Infection», «Response» y «Organ dysfunction», que valora en forma separada los distintos aspectos dependientes del huésped como del microorganismo agresor. (Cabrera, 2010). Los criterios de PIRO se muestran en la tabla 2.

El concepto SIRS ha sido ampliamente criticado, ya que carece de especificidad, para ser clínicamente significativo, ya que la diferenciación de los SIRS con y sin infección, sigue siendo un desafío para el diagnóstico de la sepsis, (ver tabla 3). (Bloos, 2014)

**Tabla 2. Criterios PIRO**

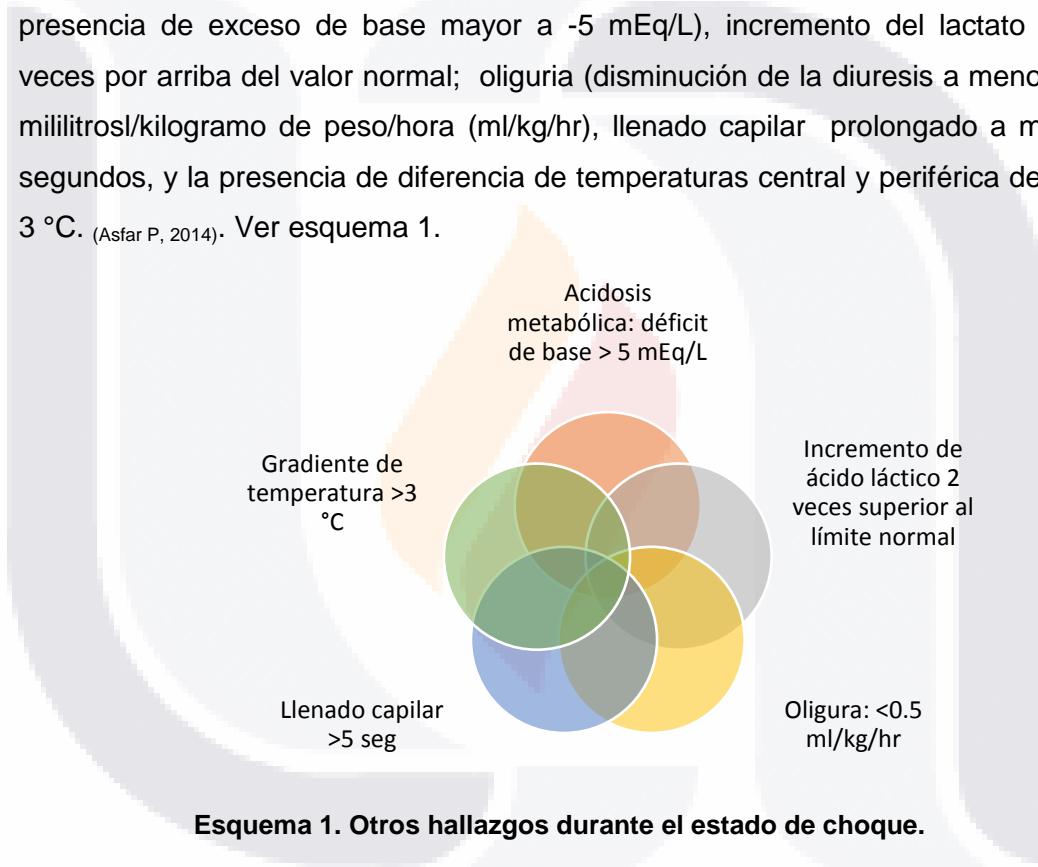
<b>P:</b> Predisposición	Edad del paciente (mayor o menor de un mes)
	Presencia de patología crónica (co-morbilidades)*
	Factores genéricos (síndrome genético, dismorfias y/o malformaciones)
	Condición de inmunodeficiencia
<b>I:</b> Injuria/Infección	Foco de infección (pulmonar, abdominal, urinario, meníngeo)
	Existencia de cultivo negativo (hemocultivo), bacteriemia (-)
	Características microbiológicas
<b>R:</b> Respuesta	Reactantes de fase aguda (Proteína C reactiva)
	Recuento leucocitario disminuido (<5,000 cel/mm <sup>3</sup> , <3,000 cel/mm <sup>3</sup> )
<b>O:</b> Disfunción de órganos (dicotomizados como mayor o menor de 3, según la definición)	Cardiovascular: refractariedad a $\geq 40$ mL/kg en 1 h más caída de la PA < p5 para la edad o PAS < 2 DE normal para la edad o necesidad de fármacos vasoactivos (dopamina >5mcg/kg/min o dobutamina, epinefrina o norepinefrina a cualquier dosis) o (dos de los siguientes hallazgos: acidosis metabólica, hiperlactatemia, oliguria, llenado capilar enlentecido, cambio en temperatura central y periférica >3°C)
	Pulmonar: hipoxemia arterial, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 o necesidad no electiva de Ventilación mecánica invasora
	Neurológico: escala de Glasgow $\leq 11$ o cambio agudo en el estado mental con descenso del Glasgow >3
	Renal: incremento de la creatinina sérica dos veces sobre el valor superior normal para la edad
	Hepático: hiperbilirrubinemia $\geq 4$ mg/dL, no aplicable para recién nacido
	Hematológico: recuento plaquetario < 80,000/mm <sup>3</sup> , prolongación de INR >2
(*) Según definición del comité de enfermedades crónicas de la infancia, cualquier afección de duración sobre 3 meses y que altera la normal actividad; incluyo condiciones que generaron hospitalización continua de 30 días o más; como también, aquellas con diagnostico precoz de certeza.	

Tomada de Cabrera, 2010.

1.2.7. Choque séptico: El estado de choque se refiere a la falla cardiocirculatoria caracterizado por inadecuada perfusión tisular que resulta en déficit de oxígeno y de nutrientes en las células y en acumulación de metabolitos y productos de excreción, los cuales traducen alteración metabólica, disfunción y finalmente, lisis celular. (Asfar P, 2014).

El deterioro hemodinámico lleva al desarrollo de hipoperfusión tisular, el cual es el principal factor en el desarrollo de la falla orgánica múltiple y por consiguiente la muerte. Es decir, existe una refractariedad al manejo con soluciones isotónicas a dosis de 40 ml por kilogramo de peso o más en 1 hora. Además de la caída de la tensión arterial a menos del percentil 5 para la edad o menos de  $<2$  DE normal para la edad. Además de una necesidad de fármacos vasoactivos (dopamina  $>5$  mcg/kg/min o dobutamina, adrenalina o Noradrenalina a cualquier dosis.

O bien la presencia de 2 de los siguientes hallazgos: acidosis metabólica (con presencia de exceso de base mayor a  $-5$  mEq/L), incremento del lactato sérico 2 veces por arriba del valor normal; oliguria (disminución de la diuresis a menos de 0.5 mililitros/kilogramo de peso/hora (ml/kg/hr), llenado capilar prolongado a más de 5 segundos, y la presencia de diferencia de temperaturas central y periférica de más de  $3^{\circ}\text{C}$ . (Asfar P, 2014). Ver esquema 1.



Modificado de Dellinger, 2012.

La hipoperfusión tisular inducida por sepsis se define como hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria. (Dellinger, 2012)

1.2.8. Disfunción multiorgánica: es un síndrome caracterizado por la disminución potencialmente reversible en la función de uno o más órganos, que son incapaces de

mantener una homeostasis sin un apoyo terapéutico, se caracteriza por ser progresiva, y secuencial.

**Tabla 3. Disfunción orgánica múltiple**

Falla orgánica	Criterio
Cardiovascular	Refractariedad a >40 ml/kg en 1 hora más caída de la PA <p5 para la edad o PAS <2 DE normal para la edad Necesidad de fármacos vasoactivos (dopamina >5 mcg/kg/min o dobutamina, adrenalina o NA a cualquier dosis O 2 de los siguientes hallazgos: acidosis metabólica, hiperlactatemia, oliguria, llenado capilar lento, diferencia de temperaturas >3°C
Respiratorio	Hipoxemia arterial Kirby <300 en ausencia de cardiopatía congénita o de una enfermedad pulmonar previa. PaCO2 >65 mmHg o 20 mmHg por encima de la basal Necesidad no electiva de VM invasora o no invasiva
Renal	Incremento de la creatinina sérica 2 veces sobre el valor superior normal para la edad; o doblar el límite basal
Hematológico	Leucocitos <1000/mm <sup>3</sup> Plaquetas <80000/mm <sup>3</sup> o descenso del 50% en el recuento plaquetario mas elevado de los 3 días previos (pacientes de onco-hematología) INR >2; TTP prolongado
Neurológico	Glasgow < 11 (en ausencia de sedación) O cambio agudo en el estado mental con descenso del Glasgow >3 puntos
Hepático	Hiperbilirrubinemia >4 mg/dl, no aplicable en RN Elevación de ALT por encima del límite superior normal para la edad.

Tomado de Cabrera, 2010.

Implica un proceso dinámico y progresivo, en donde la falla de un órgano considerará la pérdida total de la función siendo por lo tanto la etapa final del proceso. En conclusión, es un conjunto de síntomas y signos de patrón diverso, que se relacionan en su patogenia, que están presentes por lo menos durante 24-48 horas y son causados por disfunción orgánica, en grado variable, de dos o más sistemas fisiológicos, con alteración en la homeostasis del organismo, y cuya recuperación requiere múltiples medidas de soporte avanzado.



### **1.3. EPIDEMIOLOGÍA**

En lugares como Estados Unidos, los casos de sepsis y shock séptico graves representan aproximadamente el 10-15% de los ingresos a la unidad de Cuidados Intensivos (UCI). De los cuales, la Sepsis grave representa el 25%, y el choque séptico el 75%. (Kumar, 2014). La sepsis y sus complicaciones constituyen la decimotercera causa de muerte en la población general y la principal en las unidades de terapia intensiva no cardiológicas. Cada año hay alrededor de 500,000 nuevos casos de sepsis, su incidencia se incrementó en 139% durante la última década. La mortalidad hospitalaria de los pacientes con sepsis varía desde 28.3 hasta 41.1% en América del Norte y Europa. En Estados Unidos, Martin et al. informó de un incremento anual del 8,7% en la incidencia de sepsis que resulta en una incidencia de sepsis de 240.4 casos por cada 100 000 habitantes en el año 2000. (Bloos, 2014)

La epidemiología ha sido evolutiva, a finales del decenio de 1970 ocurrían 164,000 casos en Estados Unidos, para el año 2000 la incidencia aumentó a más de 650,000 casos, quizá como consecuencia de la edad avanzada, inmunosupresión e infecciones por microorganismos resistentes a múltiples fármacos. (Martín-Ramírez, 2014)

En países industrializados la incidencia de sepsis severa es de 50 a 100 casos por cada 100 000 personas, la mortalidad en pacientes hospitalizados en salas de Terapia Intensiva es de un 40 %.

En México, la sepsis fue una de las tres primeras causas de ingreso. La mortalidad se asocia a un 45 %, en relación con el costo económico, la atención representa un gasto de 10 mil millones de dólares anuales. Carrillo y colaboradores realizaron un estudio epidemiológico en las unidades de terapia intensiva que reportó una incidencia de 40,957 casos de sepsis al año, lo que indica que hay 40 casos por cada 100,000 habitantes, mientras que la mortalidad es de 30% y los costos de atención ascienden de 600,000 a 1,870,000 pesos mexicanos, análisis realizado en el 2009. (Martín-Ramírez, 2014)

El choque séptico en pediatría tiene alto índice de morbimortalidad, debido a las diferentes comorbilidades asociadas, y a la detección tardía de las manifestaciones que impiden frenar la respuesta inflamatoria del huésped.

En el departamento de pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, durante el año 2013 reportaron 30 casos de choque séptico, de los cuales fallecieron el 45 % en la unidad de cuidados intensivos. En el 2014, el trabajo de tesis de la Dra. Corrales, reporta una mortalidad de 39% en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

#### **1.4. FACTORES DE RIESGO**

Se consideran pacientes de riesgo aquellos: menores de 1 año, inmunocomprometidos, aquellos que fueron sometidos a procedimientos invasivos, y el antecedente de larga estancia hospitalaria.

Pacientes que ingresan graves al nosocomio, o previamente hospitalizados, presentan un riesgo mayor de desarrollar sepsis debido a: enfermedad de base, uso previo de antibióticos, procedimientos invasivos.

La sepsis, específicamente el choque séptico y la disfunción multiorgánica, son factores de riesgo para muerte en pacientes con leucemia linfoblástica aguda complicada con enterocolitis neutropénica; su detección temprana y su tratamiento oportuno pueden ayudar al médico que trabaja directamente con este tipo de niños a que disminuyan las probabilidades de muerte (Muñoz-Ramírez, 2014).

## **1.5. FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS**

### **1.5.1. Colonización bacteriana y translocación de la barrera epitelial-mucosa**

La mayoría de los episodios de bacteriemia resultan de bacterias comensales que colonizan superficies bióticas o abióticas. Las membranas mucosas que cubren el tracto gastrointestinal, respiratorio y urogenital son donde habitualmente se inicia la sepsis. Estas mucosas mantienen complejas comunidades microbianas, presentando al mismo tiempo, efectivas barreras tanto mecánicas como químicas, para evitar la translocación bacteriana.

La translocación bacteriana desde el intestino puede ocurrir regularmente en individuos sanos, sin embargo la bacteriemia es habitualmente autolimitada ante la presencia de un sistema inmune intacto. No obstante, la inmadurez inmune, insuficiencia anatómica de la barrera mucosa o alteración de la ecología microbiana pueden aumentar la frecuencia de estos eventos. Diversos mecanismos bacterianos facilitan la translocación a través de la mucosa intestinal, la cual puede ocurrir por vía transcelular, paracelular o intracelular.

### **1.5.2. Proceso inmunológico**

El paradigma inmunológico actualmente aceptado, sugiere que el trastorno es causado por una infección que inicia una cascada inmunológica y de la coagulación que se propaga independientemente de la causa de infección subyacente.

El choque séptico, en particular, se considera un epifenómeno a la lesión celular subyacente inducida por estos mediadores en lugar de una entidad clínica discreta con una patogénesis distinta y fisiopatología.

El sistema inmunológico de un niño es muy diferente de los adultos en términos de la función inmune innata y adaptativa: de hecho, la madurez inmunológica completa no se alcanza hasta la adolescencia. (Goldstein, 2013).

La transición de un entorno intrauterino estéril, a un entorno microbiológico, complejo y cambiante, que el niño debe enfrentarse durante el resto de su vida, requiere cambios extremos en la función inmune.

En los recién nacidos, los fagocitos son menos sensibles a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que las células adultas, han disminuido la adhesión y la actividad de la extravasación, se producen menos citoquinas pro-inflamatorias, y han disminuido la actividad de presentación de antígeno a las células natural Killer (NK)<sup>(Bahl, 2009)</sup>.

La inmunidad adaptativa se suprime en los más jóvenes. Aunque los niveles de células T son mucho mayores en recién nacidos que los adultos, su funcionalidad es relativamente pobre, debido en parte a la baja producción de la interleucina-2 (IL-2).<sup>(Watson, 2003)</sup>

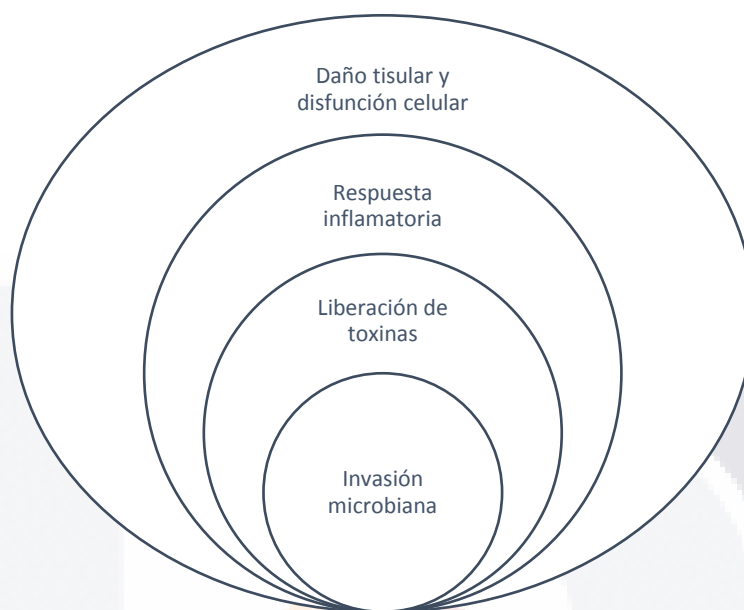
El resultado acumulativo de estos déficits en la función inmune es que los bebés y algunos niños han aumentado notablemente la susceptibilidad a la infección grave de varios organismos, particularmente los virus y las bacterias encapsuladas. La susceptibilidad a la infección viral grave es más prominente en los niños menores a 2 años, debido en parte a la replicación viral sin control causada por una menor producción de IFN y a la respuesta disminuida de linfocitos citotóxicos.

Aunque neonatos, lactantes y niños de corta edad tienen un mayor riesgo de infección grave y sepsis en comparación con los niños mayores y adolescentes, es fundamental reconocer los patrones de infección o cuadros clínicos severos recurrentes, que sugieren que el niño puede tener una deficiencia. En los países en desarrollo, la infección por VIH (Virus de inmunodeficiencia humana) se asocia significativamente con la infección diseminada por *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>(Randolph, 2014)</sup>

### 1.5.3. Proceso microbiológico

El proceso séptico comienza con un nido de infección (peritonitis, neumonía, etc.). Dentro de este enfoque, los microorganismos se replican, y liberan una gran variedad de exo- y endotoxinas (carga tóxica) que tienen propiedades antigénicas. Estos estimulan una superposición continua de mediadores endógenos incluyendo citoquinas inflamatorias tales como TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, HMGB1 y eicosanoides tales como prostaglandina E2, prostaciclina, tromboxanos, leucotrienos<sup>(Kumar, 2014)</sup>. El resultado es la disfunción celular

que puede manifestarse como lesión de los tejidos y, en última instancia, la disfunción de órganos. Ver esquema 2.



**Esquema 2. Paradigma microbiológico de la sepsis.**

Modificado de Kumar A. *An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock Implications for optimizing antimicrobial therapy.* Virulence 5:1, 80–97; January 1, 2014

En el estado de choque, la principal característica patogénica es el cortocircuito en el transporte de oxígeno a los tejidos, ocasionado por la existencia de unidades microcirculatorias débiles (Spronk, 2004), lo cual resulta en disoxia regional. En la actualidad podemos agrupar en tres los mecanismos que ocasionan hipoxia celular:

a) **Falla macrocirculatoria:** Se evalúa en la práctica clínica mediante marcadores indirectos del flujo sanguíneo como son presión arterial media (PAM), gasto cardíaco (GC) y saturación venosa central de oxígeno (SvcO2).

b) **Falla microcirculatoria:** se manifiesta por una distribución anómala de flujo, con exclusión de arteriolas y capilares (cortocircuito). Se puede presentar en forma independiente del estado macrocirculatorio, siendo descrita frecuentemente como causa de hipoxia celular a pesar de la normalización de los parámetros hemodinámicos. (Backer, 2002).

c) **Falla mitocondrial o hipoxia citopática:** se produce por desacoplamiento de los sistemas de producción energética celular (fosforilación oxidativa). En los pacientes con sepsis, en ausencia de muerte celular, a pesar de incrementar la pO<sub>2</sub> a los tejidos, el consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) persiste bajo, lo cual apoya la hipótesis de que el oxígeno en la sepsis está disponible pero no es utilizado.

Numerosos mecanismos están involucrados en esta disfunción a nivel mitocondrial e incluyen: inhibición o daño directo de las mitocondrias por mediadores inflamatorios (principalmente óxido nítrico y sus metabolitos) y por depleción de los sistemas de defensa antioxidantes tales como glutatión; cambios en la actividad hormonal, la cual aún no está dilucidada, pero aparentemente juega un rol importante en esta disfunción; y la regulación de proteínas en que existe una “down-regulation” de los genes que codifican proteínas mitocondriales, esenciales en la cadena respiratoria y de la piruvato deshidrogenasa, lo cual llevaría a una disminución en la producción de energía. (Donoso, 2013)

➤ **Coagulación y Sepsis.**

Normalmente, la combinación trombina-trombomodulina activa la proteína C a nivel endotelial; esta última disminuye la apoptosis, la adhesión leucocitaria y la producción de citocinas proinflamatorias; sin embargo, durante la sepsis los lipopolisacáridos estimulan las células endoteliales y activan la cascada de coagulación con alteración del balance procoagulante-anticoagulante, caracterizado por un incremento en los factores procoagulantes y disminución en los factores anticoagulantes (proteína C, proteína S, antitrombina III e inhibidor de la vía de factor tisular). El resultado se manifiesta como trombosis microcirculatoria, hipoperfusión orgánica y disfunción orgánica (Cabrera, 2010).

1.5.4. Estado de choque irreversible

Existe el concepto de choque irreversible, esto sugiere que el choque, con independencia de la etiología, puede ser tolerada por un tiempo limitado. Una vez presente, el choque se



convertirá en irreversible con la progresión inevitable de la muerte si la condición no se invierte en un *corto período de tiempo*.

Este concepto se asocia directamente con la idea de la "hora de oro", ya que muchos estudios han demostrado que la intervención definitiva temprana es decir, la corrección del problema subyacente, de manera rápida y oportuna tiene un gran impacto en la supervivencia. (Wood, 2002)

Debido a las variaciones genotípicas en el huésped, al patógeno y a la variabilidad clínica en la infección, el punto exacto en el que la lesión se convierte en irreversible para un paciente aún no se puede determinar en la actualidad. Sin embargo, la progresión es similar para todos los pacientes. Se sugiere pues, que el enfoque apropiado para la terapia del choque séptico deberá ser la reducción rápida de la carga infecciosa de modo que el período de tiempo en estado de choque, independientemente del uso de vasopresores; es decir reducir al mínimo el periodo en el que los microorganismos estén presentes en el torrente sanguíneo para generar estado de choque.

Los factores antimicrobianos relevantes a tener en cuenta se enumeran en la Tabla 4

**Tabla 4. Determinantes antimicrobianos en el estado de choque**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Terapia temprana antimicrobiana             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Iniciar la terapia apropiada y oportuna</li> <li>b. Garantizar la iniciación rápida. (Evitar retrasos).</li> <li>c. Utilizar una dosis de carga cuando sea posible.</li> </ol> </li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Potencia antimicrobiana             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Garantizar adecuada biodisponibilidad del fármaco</li> <li>b. Optimizar índices farmacocinéticos</li> <li>c. Utilizar medicamentos que poseen diferentes mecanismos de acción.</li> </ol> </li> </ol>

Modificada de de Kumar A. *An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock Implications for optimizing antimicrobial therapy*. Virulence 5:1, 80–97; January 1, 2014

## **1.6. AUXILIARES DIAGNÓSTICOS**

El diagnóstico del estado de choque es CLINICO. La exploración clínica y la anamnesis deben orientar el diagnóstico etiológico (PÉREZ, 2006). En el choque séptico se precisará la confirmación microbiológica de la etiología infecciosa obtenida a partir de hemocultivo o tinción de Gram o de la demostración de microorganismos en las lesiones petequiales, además de la integración de ciertos criterios sugestivos de proceso infeccioso. Ver tabla 5.

Un grupo de expertos revisó las directrices de sepsis originales y desarrolló el concepto PIRO (predisposición, la infección, la respuesta, la disfunción de órganos) para una mejor caracterización puesta en escena de los pacientes con sepsis, ver tabla 2. (Chen, 2014).

En base a los criterios clínicos, en la población pediátrica, debe considerar variables clínicas y de laboratorios que son afectadas por los cambios fisiológicos normales que ocurren a distintas edades (Cáceres, 2013), ver tabla 6.

Se deben cultivar muestras de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo y cualquier otro exudado o material posiblemente implicado, sin que esto suponga demora en la iniciación del tratamiento antibiótico.

Dentro de los auxiliares diagnósticos podemos señalar:

- **Biometría hemática:** se podrá encontrar anemia, leucocitosis, presencia de formas inmaduras o granulaciones tóxicas, leucopenia, o bien trombocitopenia.
- **Estudio de coagulación:** alargamiento de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada, elevación de los productos de degradación de la fibrina, descenso del fibrinógeno.

**Tabla 5. Criterios para el diagnóstico de Sepsis**

<b>Infección, documentada o sospechosa y los siguientes factores:</b>
<p><b>VARIABLES GENERALES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre (&gt;38.3°C)</li> <li>- Hipotermia (temperatura basal &lt;36 °C)</li> <li>- Frecuencia cardíaca &gt;90 lpm o más de 2 DE por encima del valor normal para la edad</li> <li>- Taquipnea</li> <li>- Estado mental alterado</li> <li>- Edema importante o balance positivo de fluidos (&gt;20 ml /kg durante más de 24 horas).</li> <li>- Hiperglicemia (glucosa en plasma &gt;140 mg/dl o 7.7 mmol/L en ausencia de Diabetes)</li> </ul>
<p><b>VARIABLES INFLAMATORIAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos &gt;12 000 cels/mm3)</li> <li>- Leucopenia (recuento de glóbulos blancos &lt;4000 cels/mm3)</li> <li>- Recuento de glóbulos blancos normal con más del 10% de formas inmaduras.</li> <li>- Proteína C reactiva en plasma superior a 2 DE por encima del valor normal.</li> <li>- Procalcitonina en plasma superior a 2 DE por encima del valor normal.</li> </ul>
<p><b>VARIABLES HEMODINÁMICAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presión arterial sistólica (PAS) &lt;90 mmHg, PAM &lt;70 mmHg o una disminución de la PAS &gt;40 mmHg, en adultos o inferior a 2 DE por debajo del normal según la edad).</li> </ul>
<p><b>VARIABLES DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoxemia arterial (PaO2/FiO2 &lt;300)</li> <li>- Oliguria aguda (diuresis &lt;0.5 ml/kg/hr durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos).</li> <li>- Aumento de la creatinina &gt;0.5 mg/dL</li> <li>- Anomalías de la coagulación (INR &gt;1.5, o TTP &gt;60 seg)</li> <li>- Íleo (ausencia de borborigmos)</li> <li>- Trombocitopenia (recuento de plaquetas &lt;100 000 cels/mm3)</li> </ul>
<p><b>VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperlactatemia (&gt; 1 mmol/L)</li> <li>- Reducción del llenado capilar o moteado</li> </ul>
<p><i>Los criterios para el diagnóstico de sepsis en la población pediátrica son signos y síntomas de inflamación o infección con hipertermia o hipotermia (temperatura rectal &gt;38.5 °C o &lt;36°C, taquicardia (puede no aparecer en hipotermia), y al menos una de las siguientes indicaciones de función orgánica alterada: estado mental alterado, incremento del lactato sérico y pulso saltón.</i></p>

Tomado de Dellinger, 2012.

**Biomarcadores**

**Proteína C reactiva (PCR)** es una proteína de fase aguda que se libera desde el hígado después de la estimulación predominante de IL-6 y otra citoquinas (Gabay, 1999). Durante la infección, la PCR tiene efectos pro-inflamatorias y anti-inflamatorios, pero también inhibe la interacción entre las células endoteliales y leucocitos. La secreción se pone en marcha de 4 a 6 horas después de la estimulación y alcanza su pico máximo a las 36 horas.

La PCR se utiliza con frecuencia como apoyo en el diagnóstico de infección (Bloos, 2014). En una Unidad de Cuidados Intensivos, el rendimiento de la PCR para discriminar pacientes con y sin sepsis es sólo moderada.

**Tabla 6. Variables de signos vitales y laboratorios según la edad**

Grupo etario	Frecuencia cardíaca (lpm)		Frecuencia respiratoria (rpm)	Recuento leucocitos (leu x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Presión arterial sistólica (mmHg)
	T	B			
0 días- 1 sem	>180	<100	>50	>34	<65
1 sem- 1 mes	>180	<100	>40	>19.5 o < 5	<75
1 mes- 1 año	>180	<90	>34	>17.5 o < 5	>100
2-5 años	>140	NA	>22	>15.5 o < 6	<94
6-12 años	>130	NA	>18	>13.5 o <4.5	<105
13-<18 años	>100	NA	>14	>11 o <4.5	<117

- NA: no aplica; T: taquicardia; B: Bradicardia

Tomada de DONOSO A. Shock séptico en pediatría I. Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento. Rev Chil Pediatr 2013; 84 (5): 484-498

En un estudio reciente en pacientes críticamente enfermos con SRIS, y niveles de PCR elevados, podrían diferenciar entre pacientes con y sin sepsis; sin embargo, la PCR fue inferior a la procalcitonina (PCT) y no podía predecir el pronóstico o la positividad en los cultivos en sangre. Del mismo modo, la PCR tenía cierta capacidad de diagnosticar

correctamente a los pacientes con sepsis grave en el servicio de urgencias, pero fue significativamente inferior a la del PCT (Hoeboer, 2013) y a la Interleucina- 6 (IL-6).

**Procalcitonina:** es la prohormona de la calcitonina que normalmente se produce en las células C de la glándula tiroides. Durante la infección se da lugar a una liberación masiva de PCT en el torrente sanguíneo y que depende de la severidad de dicha infección (Bloos, 2014). En 1993, Assicot y colaboradores fueron los primeros en describir PCT como un biomarcador potencial de sepsis. La PCT muestra un perfil cinético más favorable que la PCR y sus niveles aumentan dentro de 4 a 12 horas después de la aparición de la infección. En un meta-análisis realizado en 2006, se concluyó que la PCT es un marcador útil para el diagnóstico precoz de la sepsis tanto en pacientes quirúrgicos como en los no quirúrgicos (Uzzan, 2006).

Los niveles circulantes de PCT disminuyen con una semivida de aproximadamente 24 h cuando la infección se trata adecuadamente. Por lo tanto, la disminución de los niveles de PCT se asocia con mejores tasas de supervivencia, mientras que el incremento o persistencia del valor, es un factor desfavorable. (Schuetz, 2013)

**Interleucina- 6.** Es inducida directamente por las citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la Interleucina -1 (IL-1). La IL-6 aparece rápidamente, alcanza niveles máximos dentro las primeras 2 horas, posteriores al estímulo infeccioso y persiste mucho más tiempo en el torrente sanguíneo de TNF e IL-1 (Song, 2005).

La rápida respuesta de IL-6 a la infección es una característica atractiva de este biomarcador. Otro estudio encontró sólo una precisión diagnóstica moderada de IL-6, PCT y PCR, donde la primera, tenía el valor discriminativo más bajo para diagnosticar sepsis en los pacientes con sospecha en el departamento de Urgencias. (Harbarth, 2001). En un estudio similar, la PCT e IL-6 fueron importantes predictores independientes de la sepsis grave y fueron superiores a la PCR (Uusitalo-Seppälä, 2011). Los niveles séricos de IL-6 están estrechamente relacionados con la gravedad y la evolución de la sepsis y es valor predictivo para la supervivencia. (Pettilä, 2002) .

**sTREM1.** El receptor de activación y expresión de las células mieloides-1 (sTREM1) es miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas reguladoras de fagocitos después de la exposición a las bacterias y hongos. Un meta-análisis realizado en 2009, concluyó que

sTREM-1 sólo tiene una precisión diagnóstica moderada para diferenciar la sepsis de SIRS no infeccioso (Ferat-Osorio, 2009). Por lo que el papel de sTREM-1 en el diagnóstico de la sepsis sigue siendo indefinido.

**Proteína de unión a Lipopolisacárido (LPB).** Es un reactante de fase aguda que se une a CD14 y al complejo MD2 resultante de la transcripción de citoquinas y otros mediadores proinflamatorios. Durante la sepsis, los niveles de LBP aumentan hasta los niveles máximos dentro de las primeras 24 horas posteriores a la exposición infecciosa. Estas propiedades hechas LBP prometedor para el diagnóstico de sepsis (Gaïni, 2006).

La PCT es actualmente el biomarcador más investigado y el único que se ha integrado en los algoritmos de tratamiento de la sepsis. La PCR e IL-6 son inferiores a PCT para el diagnóstico de sepsis en la mayoría de los estudios. Del mismo modo, la detección de patógenos basados en PCR puede acortar el tiempo para la prescripción de un tratamiento antimicrobiano adecuado, pero no puede descartar la presencia de infección cuando es negativo. Puede ser demasiado ambicioso para asumir que una sola medición de un biomarcador puede diferenciar la compleja respuesta a la infección de un estímulo no infeccioso. (Bloos, 2014)

- **Glucosa sérica.**

La hiperglicemia, se puede presentar como consecuencia de alteraciones metabólicas como respuesta al proceso inflamatorio. Se deben monitorizar los niveles de glicemia en los pacientes que presenten sepsis grave o choque séptico. Los valores de la glicemia deberán estar menores a 140 mg/dl (Guía, 2010).

- **Lactato sérico.**

El ácido 2-hidroxiopropanoico es producido por la glucólisis-oxidación del piruvato, a través de la enzima lactato deshidrogenasa, que se encuentra en el membrana interna mitocondrial. El nombre proviene de su descubrimiento inicial, en 1780, a partir de muestras de leche agria, y fue aislado por primera vez de la sangre en 1843 de las mujeres que murieron por sepsis puerperal.



Actualmente se sabe que es un combustible metabólico valioso, no necesariamente asociada con disoxia, en particular en órganos de intensa energía, tales como el cerebro y músculo esquelético; también juega un papel importante en la señalización celular.

La fisiología de lactato es compleja, y niveles elevados representan un desequilibrio metabólico que puede ser global y / o regional. La elevación persistente se asocia a un peor resultado en un niño gravemente enfermo (Fine-Goulden, 2014).

- **Monitorización no invasiva**

Además del examen clínico ya referido, el apoyo con biomarcadores, se deben monitorizar constantes (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura central/periférica, presión arterial), pulsioximetría, diuresis horaria.

Estudio ecocardiográfico y Eco-doppler para estimación de la función cardíaca y flujos.

- **Monitorización invasiva**

Monitorización continua de presión arterial y presión venosa central (PVC), tonometría gástrica, implantación de catéteres para determinar índice cardíaco (IC), resistencias vasculares periféricas y pulmonares, saturación de O<sub>2</sub> en sangre venosa mixta o cava superior (SatO<sub>2</sub> VCS) y otros parámetros hemodinámicas como monitor PICCO o FATH (contorno de salida del pulso cardíaco).

*El objetivo del clínico será identificar pacientes con riesgo de choque séptico, con la finalidad de evitar la progresión a disfunción orgánica múltiple, y muerte.*

Para ello se ha implementado los criterios de SIRS (que pueden ser de origen infeccioso y no infeccioso), sin embargo, este concepto ha sido criticado, ya que se demostró que SIRS por si solo carece de especificidad para ser clínicamente significativo para sepsis

(Bloos, 2014).

La discriminación de SIRS con y sin infección sigue siendo el principal problema en el ámbito clínico, por lo tanto, lo que confirma la infección como causa de una respuesta inflamatoria severa es el principal desafío en el diagnóstico de sepsis.

El diagnóstico y el inicio de la terapia sigue siendo una decisión clínica mediante la evaluación de la historia del paciente, los posibles síntomas de la infección, y el desarrollo de la disfunción orgánica aguda. Sin embargo, los biomarcadores pueden ayudar y acortar este proceso de decisión si se tienen en cuenta las deficiencias de los biomarcadores.



## **1.7. TRATAMIENTO DE SEPSIS GRAVE Y CHOQUE SÉPTICO**

En el paciente pediátrico, el sistema cardiovascular sano, puede mantener el gasto cardíaco mediante el empleo de taquicardia extrema durante un período prolongado sin inducir isquemia miocárdica. En comparación con los adultos, la hipotensión se presenta más tardíamente en los niños, y a menudo presagia un colapso cardiovascular inminente y potencialmente irreversible.

La inmadurez, mayor a menor edad, supone menor reserva funcional por lo que hay que esperar un fracaso orgánico precoz. La precocidad y contundencia de la intervención terapéutica es determinante de su evolución y pronóstico. Se ha comprobado que cada hora de demora en la instauración de medidas de reanimación incrementa la mortalidad un 50% (PÉREZ, 2006).

Como resultado, las guías de consenso pediátricas están diseñados para identificar a los pacientes con choque séptico compensado con la esperanza de que la intervención temprana evite los casos de profunda descompensación y en última instancia a la muerte.

(Randolph, 2014).

El personal de salud debe evaluar rápidamente, resucitar y tratar a los niños gravemente enfermos para mejorar la supervivencia. Protocolos prácticos y sencillos de usar se han establecido para guiar la atención (Newton, 2014).

El paradigma actual sobre el manejo terapéutico inicial está orientado en utilizar antimicrobianos de amplio espectro de forma empírica "golpe rápido y fuerte", y así determinar un impacto ideal en la mortalidad de estos pacientes. Este principio sugiere que la optimización farmacocinética de las dosis a los antimicrobianos es un elemento necesario de la terapia ideal ya la "optimización" se refiere a los regímenes de dosificación que los patógenos claras de manera más eficaz (Kumar, 2014).

Por otra parte, basándose en la información de laboratorio para definir estrategias de tratamiento provoca retrasos en la atención. Las consecuencias del retraso en el reconocimiento de los pacientes con riesgo de sepsis incluyen depleción de volumen constante y la inflamación de la microcirculación, que conducen a la disfunción de órganos (Berger, 2013).

El manejo de la sepsis grave y el choque séptico, requieren un manejo agresivo que es tiempo dependiente, con un impacto directo en la mortalidad de los pacientes. La implementación y el uso de los protocolos estandarizados, en las diversas áreas que manejan este tipo de pacientes, da como resultado mejoría sobre la mortalidad, así como una disminución de la estancia hospitalaria y los costos (Guía Práctica clínica- 2010).

Para los niños en particular, la hipotensión es un hallazgo clínico tardío, lo que requiere reanimación inmediata, actualmente las directrices recomiendan rápida administración intravascular de cristaloides y/o coloides isotónica como un componente esencial de la reanimación inicial y la estabilización del choque (Ahmed, 2014).

**1.7.1. Reanimación hídrica**

El Colegio Americano de Medicina de Cuidados Críticos (ACCM) recomienda los bolos de líquidos a 20 ml/kg iniciarse inmediatamente y repiten hasta que se restablece la perfusión o signos de hipovolemia y/o sobrecarga (Mutschler, 2013).

Dentro de la primera hora posterior al reconocimiento de choque séptico y sepsis severa se deberán cumplir metas terapéuticas, las cuales se indican en la tabla 7.

Al tratarse de un punto pivote en el tratamiento, incluso se recomienda la administración de líquidos usando jeringas, con la técnica de desconexión- reconexión; aunque factores como el paciente, el medio ambiente, los recursos y la disponibilidad de personal también afectarán las opciones de los proveedores de salud (Cole, 2014).

**Tabla 7. Metas Terapéuticas en la primera hora del manejo de choque Séptico.**

- Llenado capilar menor a 2 segundos.
- Presencia de pulsos normales, sin diferencia en la calidad de los pulsos centrales y periféricos.
- Extremidades tibias.
- Gasto urinario mayor a 1 ml/kg/hora.
- Estado mental normal.
- Presión sanguínea normal para la edad. (Ver tabla 5).
- Concentración sanguínea normal de glucosa.
- Concentración de calcio ionizado normal.

Tomada de (Dellinger, 2012)

La optimización de la precarga cardiaca por la carga de fluido es un tema clave del tratamiento del choque séptico, por lo que es de primordial cuidado el uso de distintos tipos de fluidos durante la reanimación hídrica, ver tabla 8.

La administración de líquidos puede contribuir a un edema pulmonar en pacientes críticamente enfermos con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) cuya permeabilidad alveolocapilar se incrementa. Una respuesta positiva a la hemodinámica de fluido definido por un aumento del 10 al 15% en el índice cardíaco (CI) (Pierrakos, 2012), podría estar asociada con el deterioro de la oxigenación arterial y la pérdida de aireación pulmonar.

Se recomienda la reanimación protocolizada y cuantitativa de pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis (definida en este documento como hipotensión que persiste después de sobrecarga líquida inicial o concentración de lactato en sangre  $\geq 4$  mmol/L), según las guías de Sobreviviendo a la Sepsis publicadas en 2012.

**Tabla 8. Tratamiento con fluidos para la sepsis grave y choque séptico**

- Cristaloides como la opción inicial de fluidos en la reanimación de sepsis severa y choque séptico (grado 1B) ver grados de evidencia en anexos.
- Evitar el uso de hidroxietilalmidón para la reanimación
- Albúmina en la reanimación cuando los pacientes requieren cantidades importantes de cristaloides (grado 2C)
- Sobrecarga líquida inicial en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis con sospecha de hipovolemia para alcanzar un mínimo de 30 ml/kg de cristaloides (una porción de esto puede ser un equivalente de albúmina). En algunos pacientes, pueden ser necesarias una administración más rápida y cantidades mayores de fluidos (grado 1C).
- La técnica de sobrecarga líquida debe aplicarse donde se continúe con la administración de fluidos, siempre que exista una mejora hemodinámica basada en variables dinámicas (por ej., cambio en la tensión diferencial o variación en el volumen sistólico) o estáticas (por ej., presión arterial o frecuencia cardíaca)

Tomado de Dellinger, 2012.

Dentro de las características ideales de los fluidos administrados sigue siendo controversial el uso de coloides como la albúmina y el hidroxietilalmidón, por el riesgo de disfunción renal (Dellinger, 2014); por lo que solo en casos identificados de fuga capilar y ante el

riesgo de Síndrome de Distrés Respiratorio agudo, pueden ser utilizados de forma estrictamente supervisada.

Este protocolo debe iniciarse tan pronto como se identifique la hipoperfusión y no debe retrasarse el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Durante las primeras 6 horas de reanimación (Tracy, 2014), los objetivos de la reanimación inicial de hipoperfusión inducida por sepsis deben incluir todos los puntos siguientes como parte del protocolo de tratamiento, esto con un grado de evidencia (grado 1C):

- a) PVC 8–12 mm Hg
- b) PAM  $\geq$  65 mm Hg
- c) Diuresis  $\geq$  0,5 mL/kg/hr
- d) Saturación de oxígeno de la vena cava superior (Scvo2) o saturación de oxígeno venosa mixta (SvO2) 70 % o 65 %, respectivamente.

**Tabla 9. Conjunto de Recomendaciones de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis**

<p>PASOS QUE HAN DE REALIZARSE EN UN PLAZO DE 3 HORAS</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Medir el nivel de lactato</li> <li>2. Extraer hemocultivos antes de administrar antibióticos</li> <li>3. Administrar antibióticos de amplio espectro</li> <li>4. Administrar 30 ml/kg de cristaloides para hipotensión o <math>&gt;4</math> mmol/L de lactato</li> </ol>
<p>PASOS QUE HAN DE REALIZARSE EN UN PLAZO DE 6 HORAS:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Aplicar vasopresores (para hipotensión que no responde a la reanimación inicial con fluidos), para mantener una PAM <math>&gt;65</math> mmHg.</li> <li>6. En caso de hipotensión arterial persistente a pesar de la reanimación de volumen (choque séptico) o 4 mmol/L (36 mg/dl) de lactato inicial.             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medir la presión venosa central (PVC)*</li> <li>- Medir la saturación de oxígeno venosa central (ScVO2)*</li> </ul> </li> <li>7. Volver a medir el lactato si inicialmente esta elevado.*</li> </ol>
<p>*Los objetivos de la reanimación cuantitativa incluidos en las recomendaciones se corresponden con una PVC <math>&gt;8</math> mmHg, ScvO2 <math>&gt;70\%</math>, y normalización del lactato.</p>

Tomado de Dellinger, 2012.

Se sugiere también dirigir la reanimación para normalizar el lactato en pacientes con niveles de lactato elevados como **marcador de hipoperfusión tisular** (grado 2C) (Zhongguo, 2010). Ver tabla 9.



### 1.7.2. Tratamiento antibiótico

La administración de antibióticos intravenosos efectivos dentro de la primera hora después del reconocimiento de choque séptico (grado 1B) y sepsis grave (grado 1C) debería ser el objetivo del tratamiento.

En presencia de choque séptico, cada hora de demora en lograr la administración de antibióticos efectivos se asocia con un aumento medible de la mortalidad en varios estudios (Dellinger, 2012).

Los clínicos también deben tener en cuenta si la candidemia es un patógeno probable al elegir el tratamiento inicial. Cuando se estime oportuno, la selección de un tratamiento antifúngico empírico debe confeccionarse de acuerdo con la estructura local de las especies de *Cándida* más prevalentes.

Debido a que los pacientes con sepsis grave o choque septicémico tienen poco margen de error en la elección de tratamiento, la selección inicial de tratamiento antibiótico tiene que ser lo suficientemente amplia para cubrir todos los patógenos probables. Las elecciones de antibióticos tendrían que guiarse por las estructuras locales de prevalencia de patógenos bacterianos y datos de sensibilidad.

El tratamiento empírico debe tratar de proporcionar actividad antibiótica contra los patógenos más probables en función de la enfermedad que presenta cada paciente y de sus patrones de infección. Se sugiere la combinación de tratamiento empírico para los pacientes neutropénicos con sepsis grave (grado 2B) y para los pacientes con patógenos bacterianos difíciles de tratar y resistentes a múltiples fármacos, tales como *Acinetobacter* y *Pseudomonas spp.* (grado 2B). Para los pacientes seleccionados con infecciones graves asociadas con insuficiencia respiratoria y choque séptico, la politerapia con un espectro extendido de betalactámicos y un aminoglucósido o fluoroquinolona se sugiere para bacteriemia de *P. aeruginosa* (grado 2B). De modo similar, se sugiere una combinación más compleja de betalactámicos y un macrólido para pacientes con choque séptico de infecciones septicémicas de *Streptococcus pneumoniae* (grado 2B).

Se sugiere de igual manera que la duración del tratamiento sea de 7 a 10 días si está clínicamente indicado; las tandas más largas pueden ser apropiadas en pacientes

que tienen una respuesta clínica lenta, focos de infección no drenados, bacteriemia con *S. aureus*; algunas infecciones fúngicas y víricas o deficiencias inmunitarias; incluida la neutropenia (grado 2C).

El tratamiento antivírico se inicie tan pronto como sea posible en pacientes con sepsis grave o choque septicémico de origen vírico (grado 2C).

### 1.7.3. Agentes vasoactivos e inotrópicos

Se requiere tratamiento con vasopresores para prolongar la vida y mantener la perfusión frente a hipotensión potencialmente mortal, aun cuando no se haya resuelto la hipovolemia. Por debajo de un umbral PAM, se puede perder la autorregulación en lechos vasculares críticos y la perfusión puede tornarse linealmente dependiente de la presión. Por consiguiente, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con vasopresores para lograr una presión de perfusión mínima y mantener un flujo adecuado (LeDoux, 2000) (Hollenberg, 2004). El ajuste de dosis de norepinefrina a una PAM tan baja como 65 mm Hg ha demostrado preservar la perfusión tisular (Hollenberg, 2004). Para ello, todo paciente que requiera manejo vasopresor es indispensable que tenga monitorización invasiva de la tensión arterial.

La dobutamina es el inotrópico de primera elección para pacientes con gasto cardíaco bajo medido o presunto en presencia de presión de llenado ventricular izquierdo (o evaluación clínica de reanimación con fluidos adecuada) y PAM adecuada (Jabandziev, 2014). Los pacientes que continúan hipotensivos después de la reanimación con fluidos pueden tener gastos cardíacos bajos, normales o elevados. Por consiguiente, si hay evidencia de hipoperfusión tisular persistente a pesar del volumen intravascular adecuado y PAM adecuada, una alternativa viable (diferente a la reversión del traumatismo subyacente) sería incorporar un tratamiento con inotrópicos (Gattinoni, 1995).

### 1.7.4. Corticosteroides

Existen indicaciones absolutas para el uso de este tipo de medicamentos, es decir, si a pesar de la reanimación con fluidos adecuada y el tratamiento con vasopresores existe la

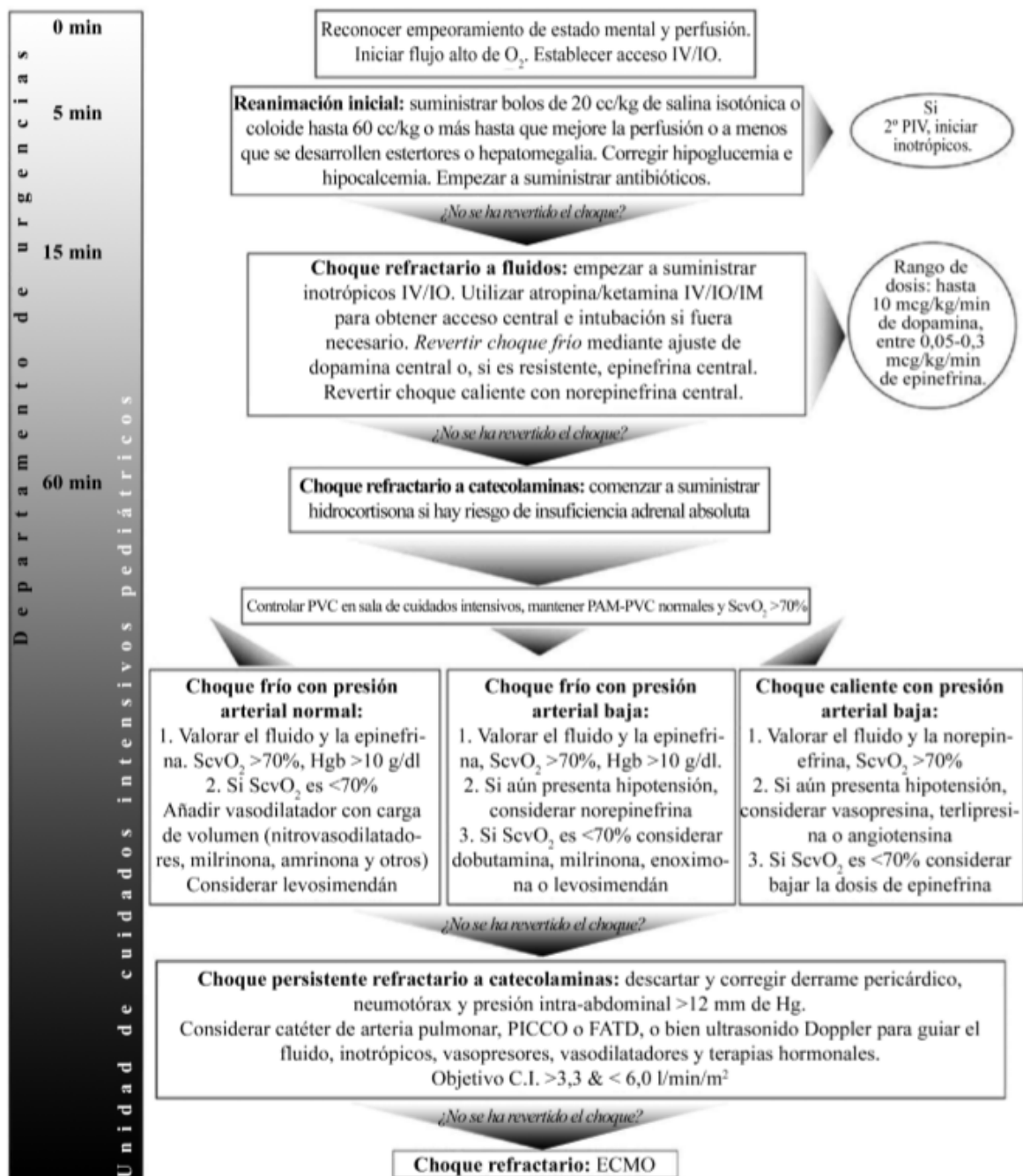
incapacidad de restaurar la inestabilidad hemodinámica, solo así se indica el uso de hidrocortisona intravenosa en una dosis de 200 mg por día (grado 2C).

De igual manera, se sugiere en las Guías de Sobreviviendo a la Sepsis publicadas en 2012, no es prioritario realizar prueba de ACTH para identificar la presencia de insuficiencia suprarrenal (Dellinger, 2012).

#### 1.7.5. Otras opciones de manejo

En las situaciones de shock refractario, con alteración incontrolable de la coagulación y disfunción multiorgánica, que son las causas más importantes de mortalidad, la Proteína C activada recombinante humana (rhAPC), de uso compasivo en niños actualmente, la intervención sobre mediadores mediante terapia con inmunoglobulinas o plasmaféresis, la hemofiltración en hipervolemia grave (Soltysiak, 2014) y la ECMO (Oxigenación por membrana extracorpórea), constituyen las últimas opciones terapéuticas (PÉREZ, 2006).

En el esquema 2 se observa el algoritmo para la gestión paso a paso, centrada en objetivos en la asistencia hemodinámica pacientes pediátricos. Sugerido en las Guías de manejo en choque séptico en Pediatría en 2009.

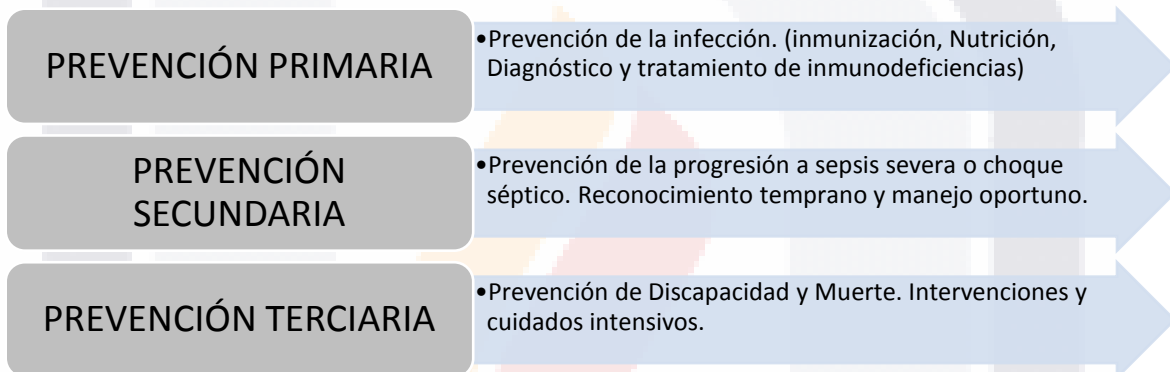


Esquema 3. Algoritmo de manejo paso a paso en choque séptico en pacientes pediátricos.

Reproducido de Brierley J, Carcillo J, Choong K, et al: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007, actualización de American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2009; 37:666–688.

### 1.8. PREVENCIÓN

La inquietud del clínico siempre será la determinación e identificación oportuna del paciente potencialmente en riesgo de progresar a fases avanzadas de la cadena evolutiva de la sepsis. En el esquema 4 se establecen las estrategias de prevención primaria, secundaria y terciaria en este tipo de pacientes.



**Esquema 4. Estrategias de Prevención para fases avanzadas de sepsis.**

### **1.9.ÍNDICE DE CHOQUE**

Las críticas sobre SIRS afirman que estos criterios carecen de especificidad para las causas infecciosas de la enfermedad. La naturaleza no específica de SIRS puede de hecho obstaculizar la utilidad de la detección precoz de la sepsis. Una limitación adicional de SIRS para funcionar como una alerta temprana de la sepsis es la inclusión de un conteo de glóbulos blancos.

Los parámetros de SIRS fueron seleccionados por su alta sensibilidad, para representar el umbral más bajo para la detección de la respuesta temprana a la inflamación en episodios de estrés (Dellinger P. , 1998).

El índice de choque (IC), o bien el resultado de dividir la frecuencia cardíaca (FC) entre la presión arterial sistólica (PAS) se ha sugerido como un marcador de tal manera que se puede utilizar para predecir la gravedad, pronóstico de sepsis, choque hipovolémico (Mutschler, 2013) y algunas otras condiciones graves (Liu, 2012).

Se introdujo por primera vez por Allgöwer y Burri en 1967. Aunque la FC y la PAS aislados han demostrado poca fiabilidad, su relación como se refleja en el IC se ha enfatizado anteriormente para servir como un marcador capaz de medir la inestabilidad hemodinámica, incluso para determinar la necesidad de transfusión en pacientes con choque hipovolémico.

El rango normal de IC es de 0,5 a 0,7 en adultos sanos, en la edad pediátrica existen pocos estudios y no se ha establecido un valor de corte.

Estudios experimentales y clínicos han demostrado que el IC está linealmente en relación inversa con los parámetros fisiológicos, tales como el índice cardíaco, volumen sistólico ventricular izquierdo y presión arterial media.

Valores de  $IC \geq 1,0$  se ha asociado con resultados significativamente peores en los pacientes con infarto agudo al miocardio. Además también puede indicar el fracaso persistente de la función ventricular izquierda durante el tratamiento agresivo de los pacientes con choque.

Esto sugiere que el IC puede ser una herramienta valiosa para el reconocimiento temprano y la evaluación crítica de la enfermedad, así como un medio para seguir el



progreso de resucitación. Como un complemento a los métodos establecidos, el IC puede identificar y estratificar el riesgo séptico (Rousseaux, 2013).

En pacientes con respuesta infamatoria sistémica por infección un IC elevado predice la necesidad del empleo de dosis altas de vasopresores. Así mismo, el IC elevado parece ser una de las manifestaciones más tempranas de sepsis severa y choque séptico.

Este parámetro ha sido utilizado por algunos servicios de urgencias como una puntuación de gravedad clínica de los pacientes críticos (Rady, 1994). En pacientes adultos, se habían establecido valores de corte de IC como 0.9 en los pacientes con enfermedades graves (Toosi, 2008). Sin embargo, en un estudio realizado en Beijing en 2012, el valor del IC  $>0.9$  y  $>0.5$ , ninguno se consideró un predictor independiente de la mortalidad de los pacientes en sala de urgencias (Liu, 2012).

En un estudio realizado en el Hospital ABC de México en el año 2012, este índice presentó un área debajo de la curva de 0.818, con un punto de corte de 0.8 para una sensibilidad de 80% y una especificidad de 80% con una  $p < 0.05$  en pacientes adultos (Galván, 2012).

De igual manera, en el 2013, en mismo nosocomio se concluye en que el IC es una de las mejores formas de evaluar la hemodinámica del sistema circulatorio, su optimización se asocia con mejoría de los resultados hemodinámicos y disminución significativa de la mortalidad. El tratamiento ofrecido a los pacientes fue basado en los resultados del IC, así pues, en los que no se guio el tratamiento basado con IC ( $IC < 0.9$ ) a las 24 horas de tratamiento tienen dos veces más posibilidades de morir.

Este índice fue el mejor parámetro para predecir mortalidad a las 24 horas, tiene la ventaja de no necesitar monitoreo invasivo, es barato y confiable (Barriga-Ferreyra, 2013).

Ha sido propuesto como un parámetro eficaz, barato y fácilmente realizable para la determinación tanto de hipoxia tisular como de la función del ventrículo izquierdo y consecuentemente, como pronóstico del desarrollo de complicaciones e incluso la muerte (Barriga-Ferreyra, 2013).

La optimización del índice de choque durante la resucitación puede asociarse al mejoramiento de la perfusión tisular sistémica (Shayn, 2005).

La Campaña Sobreviviendo a la Sepsis en sus lineamientos internacionales, estableció la urgencia de la resucitación de la perfusión tisular en los pacientes sépticos.

El entendimiento del funcionamiento del ventrículo izquierdo requiere no sólo la evaluación de sus propias propiedades sino también de los efectos moderatorios del sistema arterial sobre el ventrículo izquierdo (Antonini-Canterin, 2009).

Ha sido un factor de predicción de la evolución clínica, superior a la presión arterial y la frecuencia cardíaca por separado en pacientes que no están en estado de choque pero tienen afecciones graves como la embolia pulmonar, en pacientes adultos.

Esto se debe a la inestabilidad hemodinámica, por ello se puede considerar como un indicador de la gravedad clínica. Por lo tanto, el índice de choque ha sido utilizado por algunos servicios de urgencias como una puntuación de gravedad clínica de los pacientes críticos adultos, es útil en el área de urgencias (Cannon, 2009).

**1.9.1. Índice de choque modificado (ICM):**

Cuando se utiliza la presión arterial sistólica, factor importante, la presión arterial diastólica, puede ser descuidada. Clínicamente, la presión arterial media puede representar mejor el estado de la perfusión tisular.

Se entiende pues que la presión arterial diastólica de un enfermo crítico disminuirá antes que la presión arterial sistólica, y la media de la presión arterial es un indicador preciso de la gravedad hemodinámica (Liu, 2012).

Debido a este análisis se ha propuesto utilizar un segundo parámetro que involucre la PAM. Es decir, si la presión arterial media reemplaza la presión arterial sistólica en el cálculo de IC, el índice de modificado de choque (ICM) se puede obtener a partir de la siguiente ecuación:

$$\frac{1}{SV \times SVR}$$

Donde SV indica el volumen sistólico; y SVR la resistencia vascular sistémica.

Un alto ICM denota un valor de volumen sistólico y la resistencia vascular sistémica baja, una señal de hipodinamia. Un bajo ICM indica que IC y las resistencias vasculares son altas, y el paciente está en un estado hiperdinámico (Prior, 2014).

En conclusión, el ICM sería importante predictor de la mortalidad en los pacientes que acuden al servicio de urgencias y puede ser mejor que la presión arterial y la frecuencia cardíaca evaluadas por si solas; sin embargo, no hay estudios concluyentes actualmente

(Liu, 2012).



## CAPITULO DOS

### **2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La sepsis es un problema de salud grave que presenta una elevada mortalidad si no se realiza un diagnóstico clínico rápido, lo que conlleva a un tratamiento oportuno.

La sepsis y sus complicaciones constituyen la decimotercera causa de muerte en la población general y la principal en las unidades de terapia intensiva no cardiológicas. Cada año hay alrededor de 500,000 nuevos casos de sepsis, su incidencia se incrementó en 139% durante la última década.

En países industrializados la incidencia de sepsis severa es de 50 a 100 casos por cada 100 000 personas, la mortalidad en pacientes hospitalizados en salas de Terapia Intensiva es de un 40 %.

En México, la sepsis fue una de las tres primeras causas de ingreso. La mortalidad se asocia a un 45 %, en relación con el costo económico, la atención representa un gasto de 10 mil millones de dólares anuales.

En el departamento de pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, durante el año 2013 reportaron 30 casos de choque séptico, de los cuales fallecieron el 45 % en la unidad de cuidados intensivos. En el 2014, el trabajo de tesis de la Dra. Corrales, reporta una mortalidad de 39% en la Unidad de Cuidados intensivos Pediátricos, de dicho nosocomio.

El índice de choque (IC), considerado como una razón matemática entre dos datos clínicos: frecuencia cardiaca/tensión arterial sistólica (FC/TAS), ha sido propuesto como un parámetro eficaz, barato y fácilmente realizable para la determinación tanto de hipoxia tisular como de la función del ventrículo izquierdo y consecuentemente, como pronóstico del desarrollo de complicaciones e incluso la muerte, al realizar diagnóstico precoz de choque séptico hay oportunidad de realizar pautas terapéuticas que permitan la supervivencia de los niños que son afectados. Así pues una herramienta clínicamente relevante. (Cáceres, 2013)

## **2.2.JUSTIFICACIÓN**

Con el advenimiento de las estrategias de identificación y tratamiento precoz de la sepsis, en el contexto de que los recursos son cada vez más reducidos, se necesitan herramientas de detección rápidas y confiables.

Debido a que es una prueba diagnóstica muy fácil de obtener, además que no implica costo económico alguno, podrá ser una herramienta útil en pacientes de alto riesgo antes de que se establezca choque séptico; y probablemente antes de que se manifiesten los biomarcadores que tenemos a la mano como lo es el lactato sérico, alteraciones leucocitarias, plaquetopenia, procalcitonina, y modificaciones en la glucosa sérica.

El índice de choque es una prueba diagnóstica muy fácil de obtener, además que no implica costo económico alguno, podrá ser una herramienta útil en pacientes de alto riesgo antes de que se establezca choque séptico para disminuir la morbilidad y la mortalidad.

Además, en la población pediátrica, la utilidad está aun por demostrarse.

## **2.3.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

*¿Es eficaz en edad pediátrica el uso del índice de choque como predictor temprano del choque séptico y sepsis grave?*

## **2.4. HIPÓTESIS ALTERNA**

El índice de choque **predice** de manera temprana el choque séptico y sepsis grave en pacientes pediátricos.

### **HIPÓTESIS NULA**

El índice de choque **NO predice** de manera temprana el choque séptico y sepsis grave en pacientes pediátricos.

## **2.5. OBJETIVO**

Determinar la confiabilidad del índice de choque como predictor temprano de choque séptico y sepsis grave en el servicio de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

## CAPÍTULO TRES

### ***METODOLOGÍA***

Para el registro de pacientes se creó una hoja de recolección de datos en donde se recopilaban datos generales demográficos del paciente como edad, género, diagnóstico de base, motivo de ingreso y egreso hospitalario, servicio de detección del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; y finalmente la relación de valores de índice de choque calculado en cada uno de los pacientes de la muestra al momento del diagnóstico, a la 1,3, 6,12 y 24 horas posteriores.

Se puede observar la hoja de recolección de datos en el Anexo A.

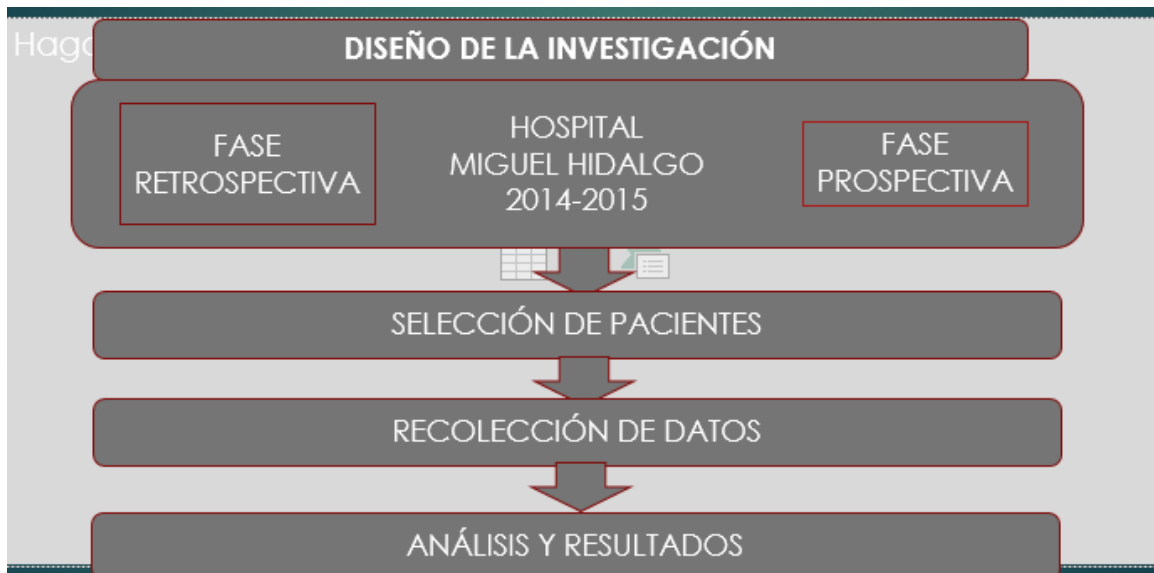
Se registraron pacientes pediátricos, con excepción del grupo de neonatos, es decir todo paciente menor a 28 días de vida extrauterina.

El estudio se dividió en dos fases: prospectiva y retrospectiva.

**FASE RETROSPECTIVA:** en esta fase se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de choque séptico que se manejaron en el servicio de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo de 2013-2014.

**FASE PROSPECTIVA:** En esta fase se incluyeron todos los pacientes hospitalizados en el servicio de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo que presentaron Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) con riesgo de presentar choque séptico, en el periodo de noviembre de 2014 a noviembre de 2015.

El diseño general de la investigación se presenta en el siguiente esquema:



**Esquema 5. Diseño de la investigación.**

Todos los pacientes contaron con expediente completo, incluyendo historial clínico completo, estado nutricional, niveles de lactato sérico durante el episodio de Sepsis severa y/o choque séptico; igualmente con niveles séricos de procalcitonina en cualquier momento de dicho episodio.

Para el análisis de resultados se utilizó una base de datos en el programa Excel, donde se hizo el vaciado de datos de cada uno de los pacientes; posterior a ello se hizo el análisis estadístico mediante:

**ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:** para presentar los datos generales de los pacientes.

- a) Medidas de tendencia central: media.
- b) Medidas de dispersión: desviación estándar.
- c) Tablas de frecuencias para las variables cualitativas.
- d) Análisis univariados y bivariados representados en histogramas.

**ESTADÍSTICA INFERENCIAL:** Se utilizaron curvas de ROC para obtener el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo con un intervalo de confianza del 95% y obtener los niveles de sensibilidad y especificidad del índice de choque para predecir el choque séptico.



### **3.1. Tipo de estudio**

Observacional

### **3.2. Diseño**

Ambispectivo, longitudinal.

FASE RETROSPECTIVA: 1 AÑO (2013-2014)

FASE PROSPECTIVA: 1 AÑO (nov 2014- nov 2015)

### **3.3. Tipo de Muestreo**

No probabilístico, por conveniencia.

### **3.4. Tamaño de muestra**

No es necesario calcular tamaño de muestra, se captará el 100% de los pacientes con criterios de inclusión.

### **3.5. Definición del universo**

Pacientes con diagnóstico de choque séptico que se manejaron en el servicio de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo de 2003-2013.

Pacientes con riesgo de presentar choque séptico en el servicio de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo de Nov 2014- Nov 2015.

### **3.6. CRITERIOS**

#### **3.6.1. Criterios de inclusión**

- FASE RETROSPECTIVA: Pacientes con diagnóstico de choque séptico que se manejaron en el servicio de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo de 2013-2014.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- FASE PROSPECTIVA: Paciente hospitalizado en el servicio de Pediatría que presentó Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) con riesgo de presentar choque séptico o Sepsis severa.

### 3.6.2. Criterios de eliminación

- FASE RETROSPECTIVA: Expedientes incompletos
- FASE PROSPECTIVA: Pacientes que soliciten alta voluntaria o Traslado a otra institución

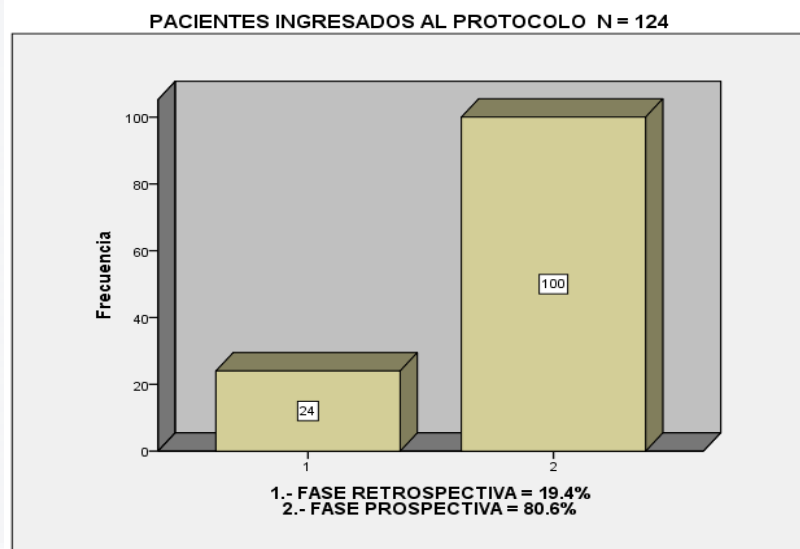
### **3.7. DEFINICIÓN DE VARIABLES**

- Variable dependiente: choque séptico
- Variable independiente: Índice de choque

## CAPÍTULO CUATRO

### RESULTADOS

El total de pacientes ingresados al protocolo fue de 124, de los cuales 24 correspondieron a la fase retrospectiva, es decir al 19.4% del total; y 100 pacientes fueron ingresados en la fase prospectiva.



Esquema 6. Pacientes ingresados al protocolo N°124

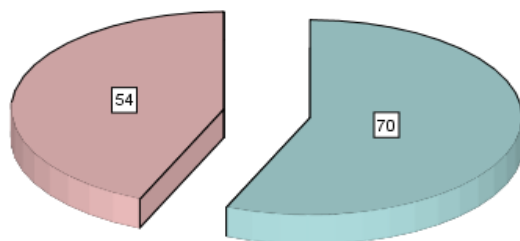
Tabla 10. Universo de pacientes

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos RETROSPECTI	24	19.4	19.4	19.4
PROSPECTIVA	100	80.6	80.6	100.0
Total	124	100.0	100.0	

El 56.5% corresponde al género masculino con un total de 70 pacientes, siendo 54 pacientes mujeres.

**PRESENTACIÓN POR SEXO**

MASCULINO 56.5%  
FEMENINO 43.3%

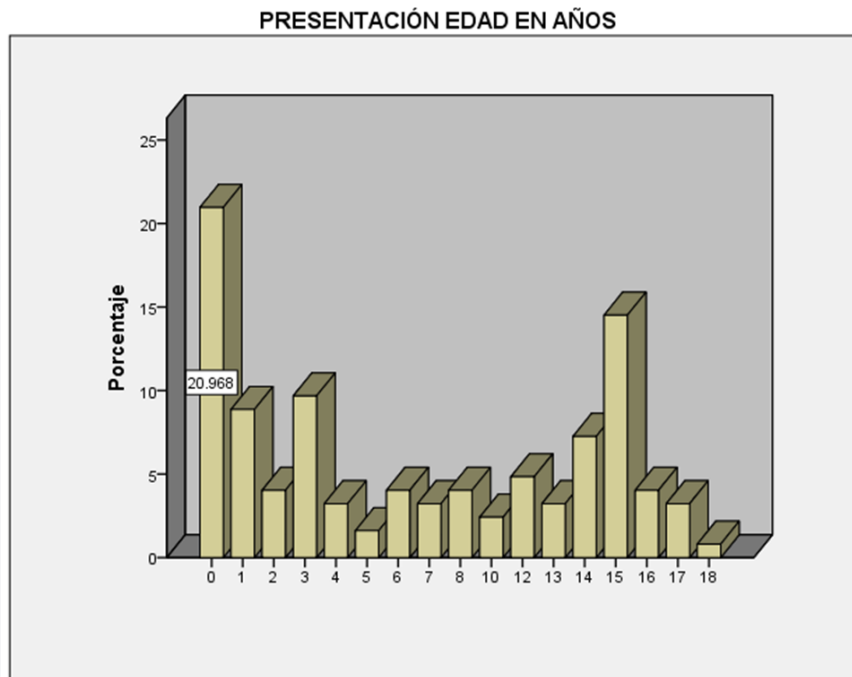


**Esquema 7. Presentación por sexo.**

**Tabla 11. Sexo.**

SEXO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	70	56.5	56.5	56.5
Válidos 2	54	43.5	43.5	100.0
Total	124	100.0	100.0	

En cuanto a la distribución por edades, se apreció un porcentaje de 20.9% de pacientes de 1 mes a 12 meses de edad, es decir, lactantes menores. Incrementa el porcentaje a 30% incluyendo a lactantes mayores también. Cabe mencionar que existió una gran diversidad de pacientes teniendo una media de 7.23 años con un máximo de edad hasta 18 años.



**Esquema 8. Presentación edad en años.**

**Tabla 12. Presentación edad en años**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv Est
EDAD AÑOS	124	0	18	7.23	+6.295
N válido (según lista)	124				

En cuanto al motivo de ingreso hospitalario, se corrobora que el principal grupo de pacientes con riesgo a Sepsis sigue siendo los pacientes oncológicos que presentan Fiebre y Neutropenia, los cuales en nuestro estudio correspondió al 56.5%. Otros motivos de ingreso en orden de frecuencia fueron: dificultad respiratoria, patologías abdominales, postquirúrgicos de Cirugía Cardiorácica, entre otros.

**Tabla 13.Motivo de ingreso**  
**MOTIVO DE INGRESO**

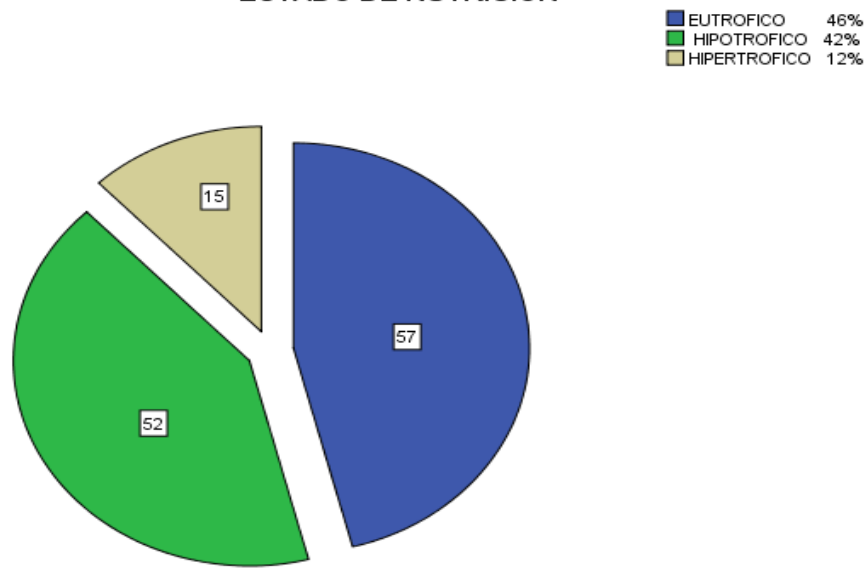
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
	<b>70</b>	<b>56.5</b>	<b>56.5</b>	<b>56.5</b>
	18	14.5	14.5	71.0
	7	5.6	5.6	76.6
	7	5.6	5.6	82.3
	22	17.7	17.7	100.0
Total	124	100.0	100.0	

El 46% de los pacientes fueron eutróficos, es decir con peso adecuado para la edad, el 41.9 % presentaron cierto grado de desnutrición y el 15% sobrepeso y obesidad.

**Tabla 14.Estado de nutrición**

ESTADO DE NUTRICION				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	EUTROFICO	57	46.0	46.0
	HIPOTROFICO	52	41.9	87.9
	HIPERTROFICO	15	12.1	100.0
	Total	124	100.0	100.0

**ESTADO DE NUTRICION**



**Esquema 9.Estado de nutrición.**

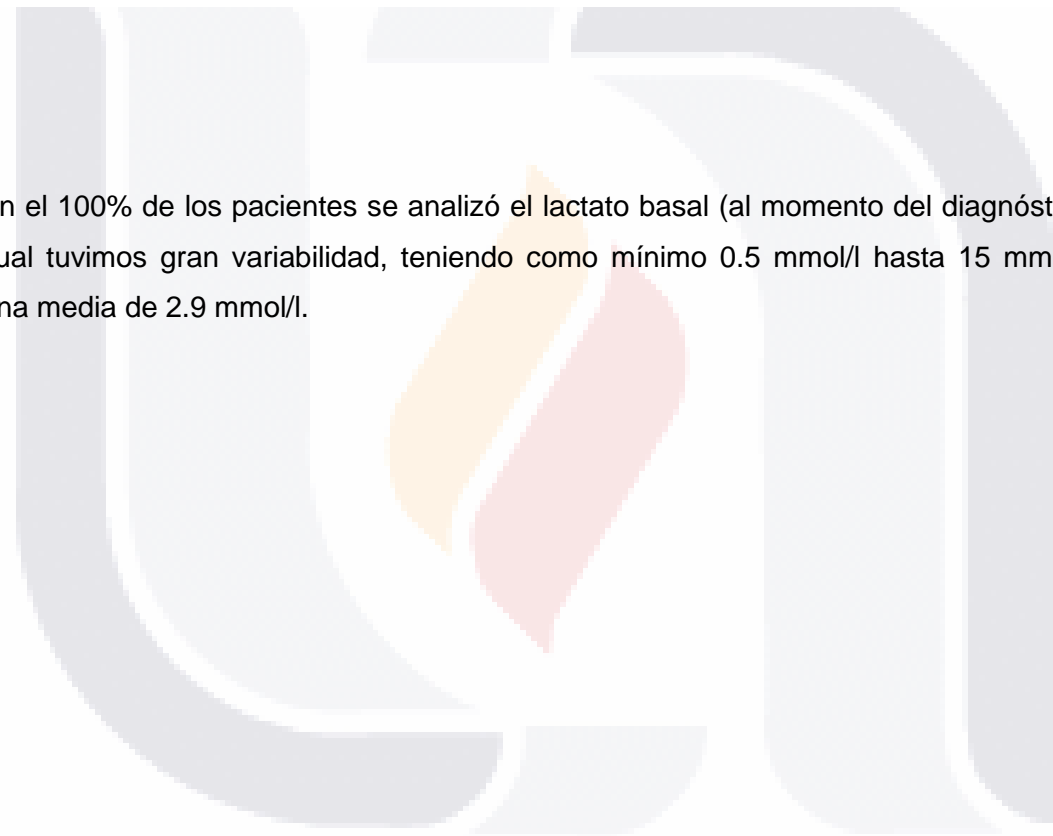
Se analizó también el servicio donde se detectaron los casos, teniendo un porcentaje de 38.7% en el servicio de Medicina Interna Pediátrica, 33.1% en el servicio de Urgencias Pediátricas (esto debido a que gran parte de los pacientes con Fiebre y Neutropenia se mantienen en dicho servicio ya que ameritan Aislamiento protector. el 12.9% de los casos fueron detectados en el servicio de Terapia intensiva Pediátrica (UTP).

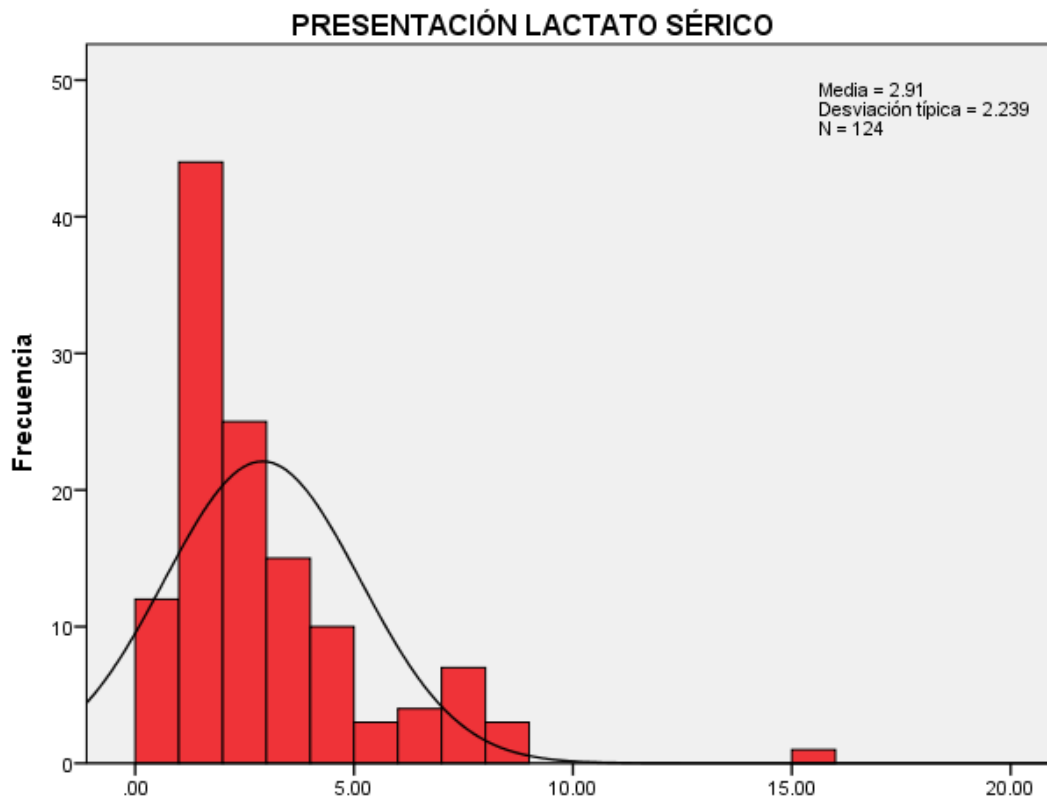


**Tabla 15. Servicio de detección**

SERVICIO DE DETECCIÓN					
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válidos	PEDIATRIA	48	38.7	38.7	38.7
	URGENCIAS PED.	41	33.1	33.1	71.8
	INFECTOLOGIA	19	15.3	15.3	87.1
	UCIP	16	12.9	12.9	100.0
	Total	124	100.0	100.0	

En el 100% de los pacientes se analizó el lactato basal (al momento del diagnóstico), del cual tuvimos gran variabilidad, teniendo como mínimo 0.5 mmol/l hasta 15 mmol/l, con una media de 2.9 mmol/l.





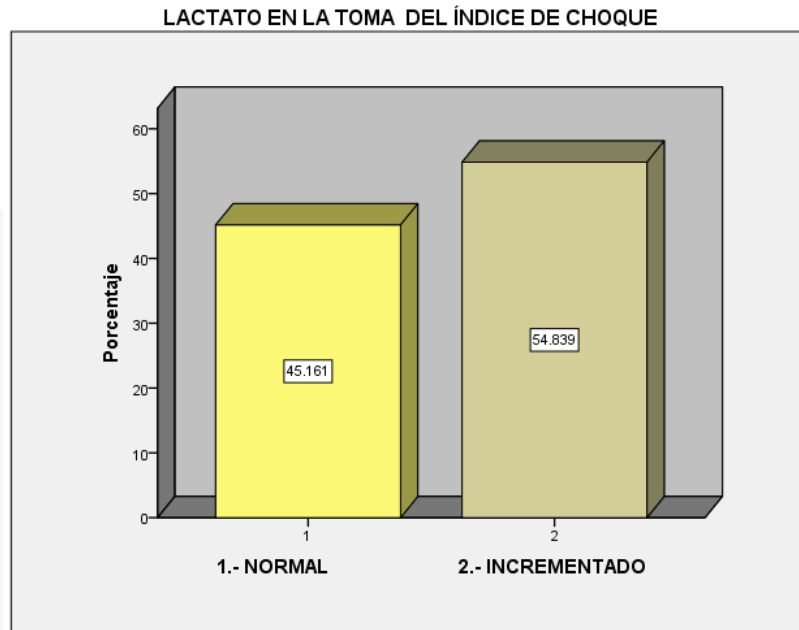
Esquema 10. Presentación lactato sérico.

Tabla 16. Lactato serico al tomar el índice de choque.

**LACTATO SERICO AL TOMAR EL ÍNDICE DE CHOQUE**

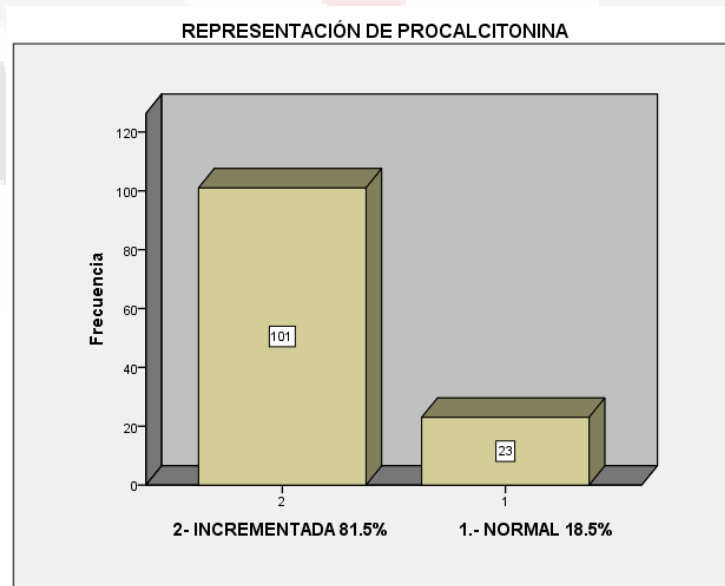
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
LACTATO	124	.50	15.00	2.9058	2.23862
N válido (según lista)	124				

De forma dicotomizada, es decir normal o anormal se reporta un porcentaje de 54.8% de alteración en el lactato sérico y de la misma manera el análisis de la procalcitonina en sangre.



**Esquema 11. Lactato en la toma del índice de choque**

El nivel máximo de procalcitonina detectado fue de 309 ng/ml y el mínimo de 0.07 ng/ml, con una media de 8.6 ng/ml.



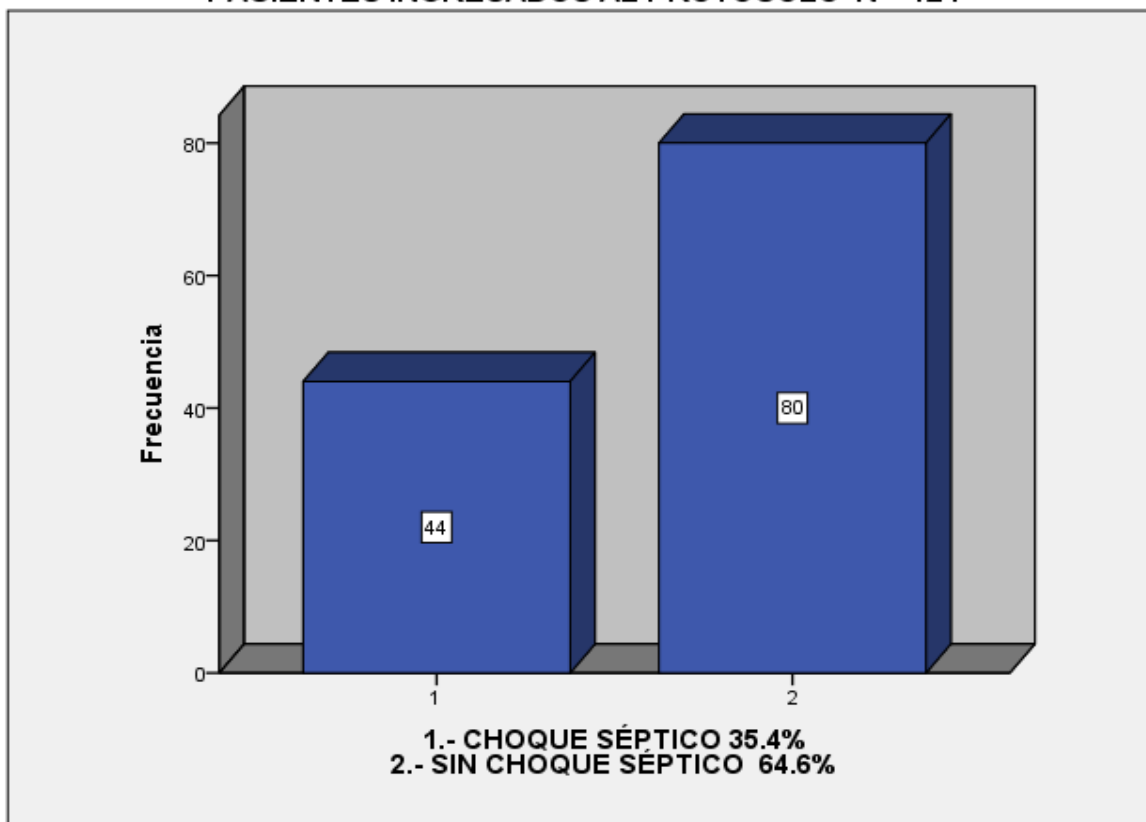
**Esquema 12. Representación de procalcitonina**

**Tabla 17. Procalcitonina al tomar índice de choque**

PROCALCITONIA AL TOMAR ÍNDICE DE CHOQUE					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PROCALCITONINA	124	.07	309.00	8.6448	33.33539
N válido	124				

Finalmente, de los 124 pacientes incluidos en el protocolo el 35.4% de ellos, presentaron estado de choque séptico, los cuales son un total de 44 pacientes.

**PACIENTES INGRESADOS AL PROTOCOLO N= 124**

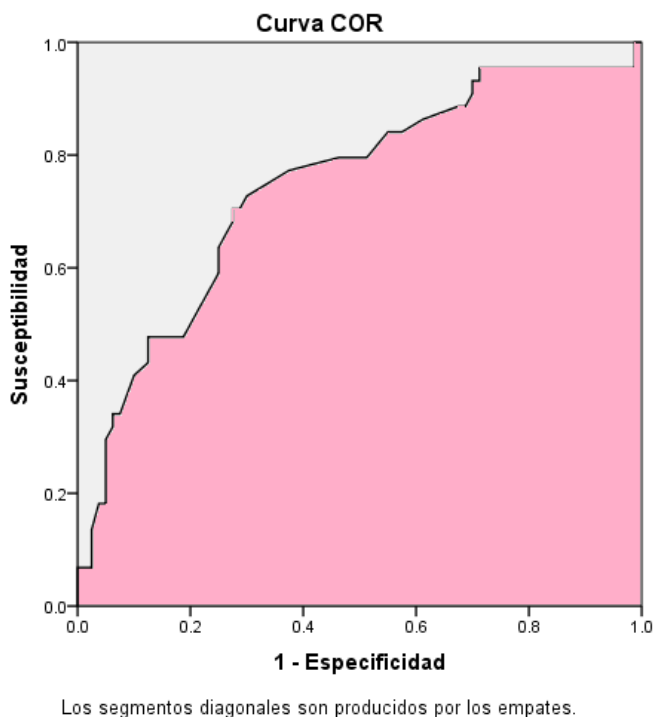


**Esquema 13. Pacientes ingresados al protocolo n°124**

**PRESENTACIÓN DE CURVAS ROC**

La finalidad del estudio fue determinar la certeza del índice de choque como predictor TEMPRANO de choque séptico y Sepsis grave, por lo que se analizó el valor del IC al diagnóstico de Sepsis y a la hora posterior.

AL MOMENTO DE DIAGNÓSTICO SIRS+ INFECCIÓN



**Esquema 14. Curva cor ICSRIS**

**Tabla 18. Área bajo la curva ICSRIS.**

**Área bajo la curva**

Variables resultado de contraste: ICSRIS

Área	Error típ. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.743	.047	.000	.650	.836

En esta gráfica se aprecia un área bajo la curva de 0.743 con un intervalo de confianza del 95% con límite inferior en 0.650 y máximo de 0.836.

Sin embargo en las coordenadas obtenemos un punto de corte óptimo en 1.14, lo que nos proporciona una Sensibilidad de 84.1% y Especificidad de 45%.

**Tabla 19. Coordenadas de la curva**

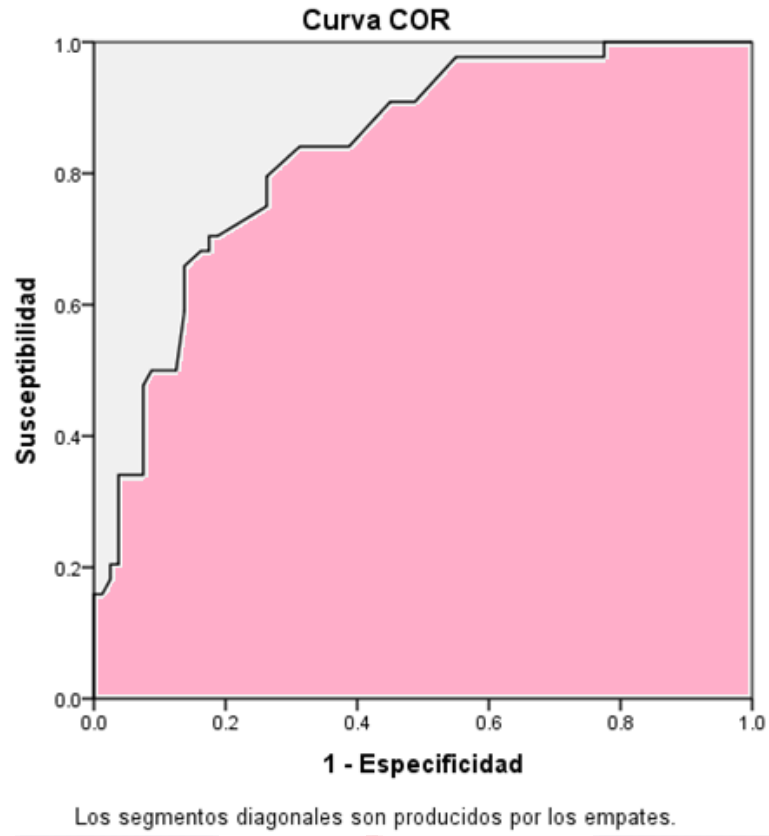
Variables resultado de contraste: ICSRIS

Positivo si es mayor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 – Especificidad
-.2800	1.000	1.000
.7600	1.000	.988
.8100	.955	.988
.8250	.955	.963
.8400	.955	.950
.8600	.955	.925
.8750	.955	.913
.8900	.955	.813
.9100	.955	.775
.9250	.955	.763
.9350	.955	.750
.9500	.955	.725
.9650	.955	.713
.9750	.932	.713
.9850	.932	.700
1.0250	.909	.700
1.0750	.886	.688
1.0950	.886	.675
1.1100	.864	.613
1.1300	.841	.575
<b>1.1450</b>	<b>.841</b>	<b>.550</b>
1.1600	.795	.513
1.1800	.795	.500
1.1950	.795	.463
1.2100	.773	.375
1.2250	.727	.300

La variable (o variables) de resultado de contraste: ICSRIS tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

1 HORA POSTERIOR AL DIAGNÓSTICO

En esta curva apreciamos, que el área bajo la misma incrementó a 0.836, con alta significancia estadística, intervalo de confianza en 95%, con un límite inferior de 0.765 y un superior de 0.907.



**Esquema 15. Curva COR índice de choque 1 hora posterior al diagnóstico**

**Tabla 20. Área bajo la curva IC 1 hora.  
Área bajo la curva**

Variables resultado de contraste: **IC1HORA**

Área	Error típ. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al <b>95%</b>	
			Límite inferior	Límite superior
<b>.836</b>	.036	<b>.000</b>	.765	.907



Con un punto de corte óptimo del valor de IC en 1.24, obtuvimos una sensibilidad de 84.1%, con Especificidad de 68.7%. Las coordenadas se muestran a continuación.

**Tabla 21. Coordenadas de la curva del índice de choque una hora posterior a choque.**

**Coordenadas de la curva**

Variables resultado de contraste: IC1HORA

Positivo si es mayor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 – Especificidad
-0.8200	1.000	1.000
.4400	1.000	.975
.7100	1.000	.963
.7300	1.000	.950
.7450	1.000	.925
.7700	1.000	.913
.7950	1.000	.900
.8150	1.000	.875
.8400	1.000	.863
.8600	1.000	.838
.8850	1.000	.825
.9100	1.000	.813
.9250	1.000	.788
.9350	1.000	.775
.9550	.977	.775
.9750	.977	.763
.9850	.977	.675
.9950	.977	.663
1.0100	.977	.650
1.0300	.977	.638
1.0450	.977	.625
1.0650	.977	.600
1.0900	.977	.575
1.1100	.977	.550
1.1350	.909	.488
1.1750	.909	.450
1.2050	.841	.387
1.2150	.841	.375
1.2250	.841	.313

IC AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN EL GRUPO DE LACTANTES

Tanto la Sensibilidad y Especificidad obtenidas en el grupo de estudio anterior son bajas para considerar un estudio diagnóstico efectivo. Asumimos que debido a que los pacientes fueron analizados de manera conjunta, independientemente del grupo de edad; es decir un paciente de 2 años tendrá como valor normal una frecuencia cardiaca de 130 lpm, mientras que un paciente de 15 años esta cifra estará por arriba de su percentil 97 th para la edad.

Por esta discrepancia de edades, lo que condiciona sesgos en el resultado, se decidió analizar el grupo de mayor frecuencia en nuestro estudio, el cual fue el correspondiente a la edad de lactante (1 mes- 2 años de edad).

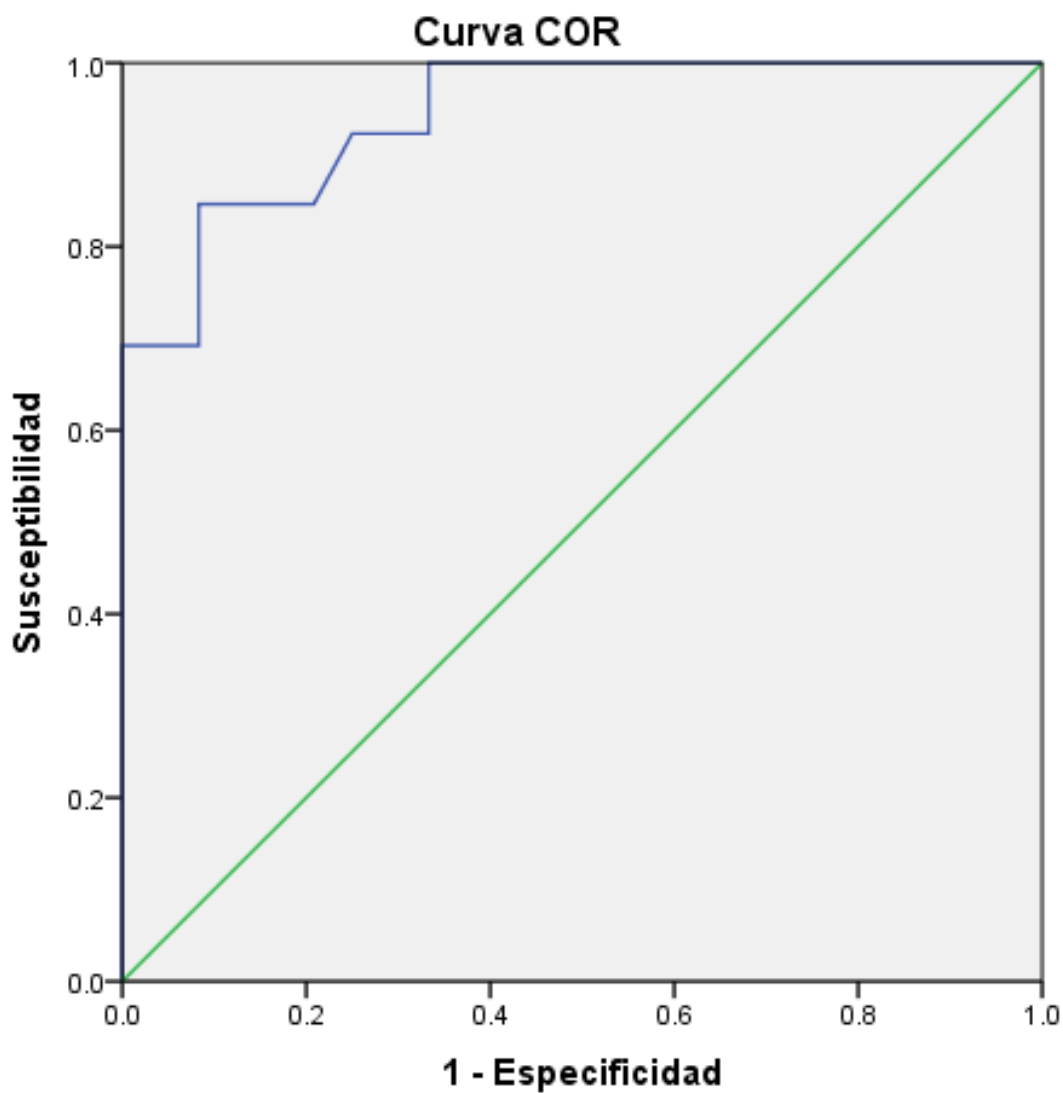
El total de este grupo fue 37 pacientes, lo que corresponde al 33% del total. Se analizó el IC al momento del diagnóstico con un punto de corte en curva de 1.4; esto nos ofrece Sensibilidad de 84.6% y una Especificidad de 87.5%, con un área bajo la curva de 0.944, altamente significativa con un límite inferior de 0.874 y límite superior de 1.0; y un intervalo de confianza de 95%.

**Tabla 22. IC al momento del diagnóstico en el grupo de lactantes.**

**Área bajo la curva**

Variables resultado de contraste: LACTANTES

Área	Error <u>típ.</u> <sup>a</sup>	Sig. <u>asintótica</u> <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al	
			95%	
			Límite inferior	Límite superior
.944	.036	.000	.874	1.000



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Esquema 16. Curva COR IC al momento del diagnóstico en el grupo de lactantes.

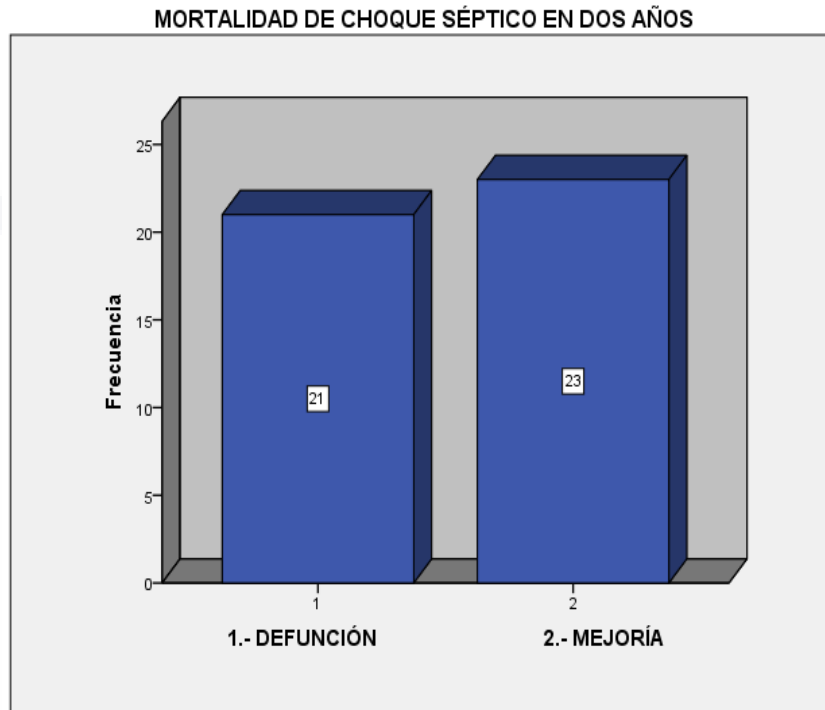
**Tabla 23. Coordenadas de la curva del IC al momento del diagnóstico en el grupo de lactantes.**

**Coordenadas de la curva**

Variables resultado de contraste: LACTANTES

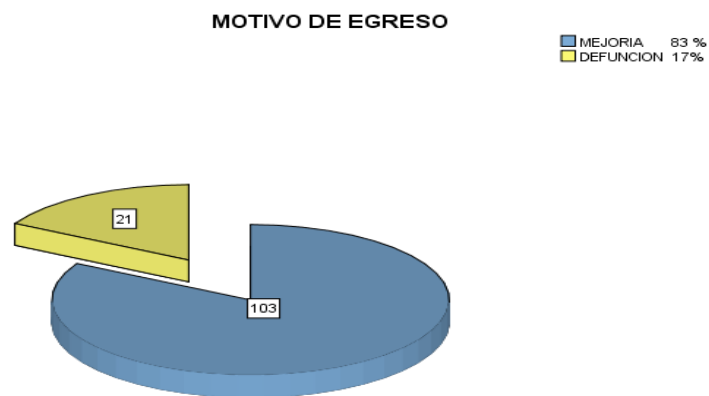
Positivo si es mayor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 – Especificidad
-.2500	1.000	1.000
.7900	1.000	.958
.8750	1.000	.917
.9450	1.000	.875
.9750	1.000	.833
.9900	1.000	.792
1.0200	1.000	.750
1.0450	1.000	.708
1.0850	1.000	.667
1.1350	1.000	.583
1.1750	1.000	.500
1.2050	1.000	.458
1.2150	1.000	.417
1.2250	1.000	.375
1.2600	1.000	.333
1.2950	.923	.333
1.3250	.923	.292
1.3750	.923	.250
1.4200	.846	.208
1.4550	.846	.167
1.4800	.846	.125
1.5250	.846	.083
1.5700	.769	.083
1.5900	.692	.083
1.6700	.692	.042

Se analizó también la mortalidad, teniendo que 21 pacientes fallecieron de un total de 44 pacientes chocados, lo que representa el 47%, esto supera mortalidad a nivel nacional e internacional que se reporta en la literatura.



**Esquema 17. Mortalidad de choque séptico en dos años.**

El motivo de egreso hospitalaria se clasificó como mejoría clínica y defunción en el total de pacientes



**Esquema 18. Motivo de egreso hospitalaria.**

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El presente trabajo reporta un número considerable de pacientes pediátricos con diagnóstico de Sepsis, de los cuales 44 de ellos progresaron a choque séptico, lo que representa una prevalencia de 36.6 % en un periodo de 2 años, similar a la reportada en la literatura.

La mortalidad presente en el grupo de los pacientes chocados representó un alto porcentaje (47%), siendo que en la literatura se reporta de 40-45%.

Seguimos observando que el mayor grupo de pacientes fueron los oncológicos, los cuales ingresaron con diagnóstico de Fiebre y Neutropenia el 100% de ellos.

El servicio donde más episodios de Sepsis se detectó fue el de Medicina Interna pediátrica, seguido de Urgencias pediátricas. El género más afectado fue el masculino con 56.5%. y el 42% presentó cierto grado de desnutrición asociada.

El valor normal del índice de choque que se reporta en la literatura de 0.5 a 0.7, en pacientes adultos. En nuestro estudio observamos que el 99% de los pacientes obtuvieron un IC mayor al límite superior en los adultos, es decir, fueron superiores a 0.7, por lo que no puede ser este valor confiable para utilizarlo en niños.

Se presenta lactato sérico elevado (mayor a 2 mmol/l) en más del 50% de nuestro universo, y la procalcitonina se encontró elevada (mayor a 0.5 ng/ml) en 81% de nuestros pacientes.

En la edad pediátrica, debido a la gran variabilidad que existe en los signos vitales normales por grupos de edad, obtuvimos Sensibilidad y Especificidad no significativas para poder determinar al IC como una prueba certera diagnóstica; ya que en el grupo de pacientes donde el IC fue tomado al diagnóstico de SIRS \* infección, presentó una Especificidad de 45%; y a 1 hora posterior al diagnóstico apenas incrementa a 68.7%, lo que sigue siendo poco significativo para utilizarlo como herramienta diagnóstica y pronóstica.

Debido a este análisis, decidimos evaluar el IC por grupos de edad, siendo más significativo en frecuencia el grupo de los lactantes (1 mes- 2 años de edad). El total de este grupo fue 37 pacientes, lo que corresponde al 33% del total. Se analizó el IC al

momento del diagnóstico con un punto de corte en la curva ROC de 1.4; esto nos ofrece Sensibilidad de 84.6% y una Especificidad de 87.5%, con un área bajo la curva de 0.944, altamente significativa con un límite inferior de 0.874 y límite superior de 1.0; y un intervalo de confianza de 95%.





## CONCLUSIONES

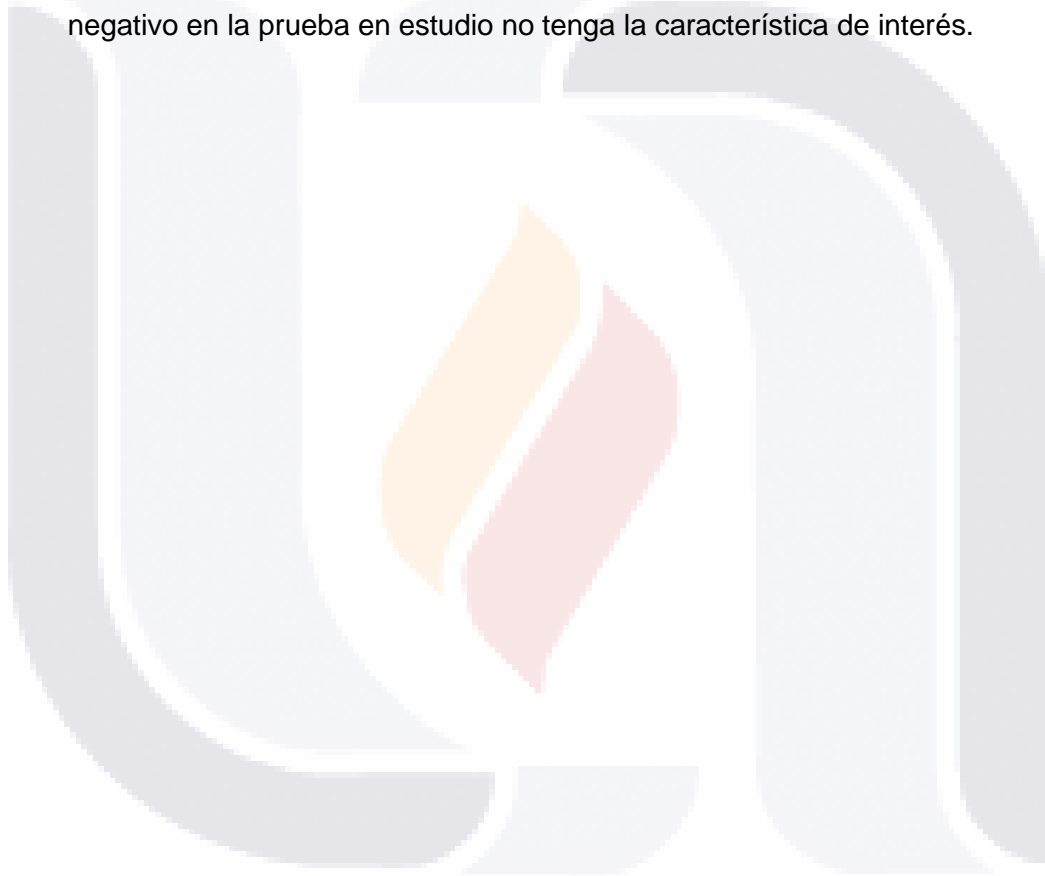
- El índice de choque resultó un predictor confiable de choque séptico en el grupo de LACTANTES de nuestro estudio, en fases tempranas de la Sepsis.
- El índice de choque, con un valor de 1.4 demuestra una Sensibilidad de 84.6% y Especificidad de 87.5%, en el grupo de lactantes, para predecir choque séptico.
- Se deberá realizar en estudios posteriores la determinar del valor normal confiable de Índice de choque por grupos etarios.
- El índice de choque permite una intervención oportuna para limitar la evolución natural de la cadena evolutiva de la sepsis.
- El choque y fallo multiorgánico asociado a sepsis siguen siendo la causa más común de muerte en las unidades de cuidados intensivos, y son potencialmente prevenibles, con manejo médico oportuno.
- El valor normal del índice de choque en el adulto, no se puede aplicar a la población pediátrica.
- La optimización del índice de choque durante la resucitación puede asociarse con el mejoramiento de la perfusión tisular sistémica, esto aún por demostrar en pacientes pediátricos, ya que no existen estudios experimentales al respecto.
- Si bien el número de pacientes LACTANTES no es representativo, obtuvimos una Sensibilidad y Especificidad altas y significativas para considerarlo una herramienta confiable diagnóstica y pronostica de la Sepsis grave y Choque Séptico.

## GLOSARIO

1. **CHOQUE:** Estado de hipoperfusión tisular, en el que las demandas son mayores a los sustratos, y que condiciona un metabolismo anaerobio compensador, y de no interrumpirse progresa a Disfunción orgánica y muerte.
2. **CURVAS ROC:** (acrónimo de **Receiver Operating Characteristic**, o Característica Operativa del Receptor) es una representación gráfica de la sensibilidad frente a  $(1 - \text{especificidad})$  para un sistema clasificador binario según se varía el umbral de discriminación.
3. **ESPECIFICIDAD:** Se refiere a la proporción de individuos de un estudio clasificados como negativos por la prueba más fidedigna para el tipo de padecimiento estudiado (estándar de oro), que se identifican correctamente por la prueba en estudio. Este parámetro responde a las siguientes preguntas: ¿cuántos resultados negativos en personas sin la enfermedad? y ¿cuántos individuos sanos se confirmarán por el resultado de la prueba? Su valor va del 0 al 100%, mientras más alto el valor mayor capacidad de detección tiene la prueba.
4. **FRECUENCIA:** Es una medida que se utiliza para informar el número de repeticiones de cualquier fenómeno o suceso periódico en una unidad de tiempo.
5. **FRECUENCIA CARDIACA:** se refiere al número de latidos cardiacos presentados en un minuto de tiempo.
6. **LACTANTES:** grupo de edad pediátrico que comprende del mes de vida hasta antes de los 2 años de edad.
7. **OBSERVACIONAL, ESTUDIO:** El investigador no controla la maniobra. Esta es dada como un fenómeno espontáneo o determinada por el propio paciente.
8. **PROSPECTIVO, ESTUDIO:** Es el tipo de estudio que obtiene información a través de fuentes primarias. Fuente primaria es aquella base de datos obtenida por el investigador después de planear el estudio, la información no existe aún sino que será generada por el investigador.
9. **SENSIBILIDAD:** Se refiere a la proporción de individuos de un estudio clasificados como positivos por la prueba más fidedigna para el tipo de padecimiento estudiado (estándar de oro), que se identifican correctamente por la prueba en estudio. Responde a las preguntas ¿cuántos resultados positivos se obtendrán en los individuos enfermos?, y ¿cuántos casos del total de la población estudiada

realmente pueden identificarse por la prueba? Su valor va de 0 a 100%. Mientras más alto el valor, mayor capacidad de detección tiene la prueba.

10. **VALOR PREDICTIVO:** Es un parámetro utilizado para poder determinar qué tanta validez tiene el resultado de una prueba al ser usada como prueba diagnóstica. Puede llamarse valor predictivo positivo o negativo. El valor predictivo positivo representa la probabilidad de que alguien con un resultado positivo en la prueba en estudio realmente tenga la característica de interés. Por otra parte el valor predictivo negativo representa la probabilidad de que alguien con un resultado negativo en la prueba en estudio no tenga la característica de interés.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rousseaux J., Grandbastien B., Dorkenoo A., et al. (2013). Prognostic value of shock in children with septic shock. *Pediatr Emerg Care*, 29, pp 1055-1059.
- Asfar P., Meziani F., Hamel JF., & et al, SEPSISPAM Investigators, (2014). High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl JMed*. 370:1583-1593
- Ye-cheng Liu, Ji-hai Liu, Zhe Amy Fang, & et al. (2012). Modified shock index and mortality rate of emergency patients. *World J Emerg Med*, 3, No 2, pp 114-117
- Dellinger P., Mitchell M. Levy, Andrew Rhodes, & et al, (2013). Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque séptico, 2012. *Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine*, 41 No 2, pp 1-58.
- Berger T., Green J., Horeczko T. & et al, (2013). Shock Index and Early Recognition of Sepsis in the Emergency Department: Pilot Study. *Western Journal of Emergency Medicine*. XIV, No. 2 : pp 168-174.
- Cole ET., et al, (2014). Rapid paediatric fluid resuscitation: a randomised controlled trial comparing the efficiency of two provider-endorsed manual paediatric fluid resuscitation techniques in a simulated setting. *BMJ Open*, pp 1-9.
- Kumar A., (2014). An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock Implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence* 5:1, pp 80–97.
- Bloos F.& Reinhart K., (2014). Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence* 5, pp 219–225.
- Tracy E., et al (2014). The DISPARITY Study: do gender differences exist in Surviving Sepsis Campaign resuscitation bundle completion, completion of individual bundle elements, or sepsis mortality?. *Journal of Critical Care*, 473, pp e7-e11.
- Goldstein B., Giroir B., & Randolph A., (2005). International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*, 6, pp 2-8.

- Watson RS., Carcillo JA., & Linde-Zwirble WT, (2003). The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*, 167, pp 695-701.
- Bahl R., et al, (2009). Research priorities to reduce global mortality from newborn infections by 2015. *Pediatr Infect Dis J*, 28(Suppl), pp 43-8.
- Wood KE., (2002). The presence of shock defines the threshold to initiate thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med*, 28, pp1537-46.
- Spronk PE., et al (2004). Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care* 2004, 8, pp 462-468.
- Gabay C., (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 340, pp 448-54.
- Hoeboer SH. & Groeneveld AB., (2013). Changes in circulating procalcitonin versus C-reactive protein in predicting evolution of infectious disease in febrile, critically ill patients. *PLoS One*, pp 235-237.
- Uzzan B., et al, (2006). Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*, 34,1996-2003.
- Song M.,& Kellum JA., (2005). Interleukin-6. *Crit Care Med*, 33(Suppl), pp 463-465.
- Uusitalo-Seppälä R., et al, (2011). Early detection of severe sepsis in the emergency room: diagnostic value of plasma C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6. *Scand J Infect Dis*, 43, pp 883-890.
- Pettilä V., et al, (2002). Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med*, 28, pp 1220-1225.
- Ferat-Osorio E., et al, (2009). Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 expression on monocytes is associated with inflammation but not with infection in acute pancreatitis. *Crit Care*, 13, p 69.
- Gaïni S., Koldkjaer OG.,& Pedersen C., (2006). Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in communityacquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care*, 10, p 53.

- Pierrakos C., Velissaris D., Scolletta S., et al, (2012). Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac index during fluid challenge in patients with septic shock? *Int Care Med*, 38, pp 422–428.
- ....(2010). Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis y Choque Séptico en pacientes de 1 mes a 18 años de edad. *Consejo de Salubridad General*. Número de registro SSA-291-10.
- Hollenberg SM., Ahrens TS., Annane D, et al, (2004). Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*, 32, pp 1928–1948.
- LeDoux D., Astiz ME., Carpati CM, et al, (2000). Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med*, 28, pp 2729–2732.
- Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P., et al, (1995). A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. Svo2 Collaborative Group. *N Engl J Med*, 333, pp 1025–1032
- Dellinger P., & Bone R, (1998). To SIRS with Love. *Crit Care Med*, 26, pp 178-179.
- Rady MY., Smithline HA., Blake H., et al, (1994). Comparison of the shock index and conventional vital signs to identify acute, critical illness in the emergency department. *Ann Emerg Med*, 24, pp 685-690.
- Cannon CM., Braxton CC., Kling-Smith M., et al, (2009). Utility of the shock index in predicting mortality in traumatically injured patients. *J Trauma*, 67, pp 1426-1430.
- Seilanian M., Merlino J., & Kenneth V, (2008). Prognostic value of the shock index along with transthoracic echocardiography in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2008,101, pp 700-705.
- Shayn MR., Kincaid EH., & Russell HM, (2005). Selective management of cardiovascular dysfunction in posttraumatic SIRS and sepsis. *SHOCK*, 23(3) pp 202-208.
- Antonini-Canterin F., et al, (2009). Prognostic value of ventriculararterial coupling and Btype natriuretic peptide in patients after myocardial infarction. A five year follow-up study. *J Am Soc Echocardiogr*, 22, pp 1239-1245.
- Galván CRI., Monares ZE., Chaires GR., et al, (2012). Acoplamiento ventrículo-arterial en choque séptico. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*, XXVI(1), pp 26-35.

- Mutschler M., et al, (2013). The Shock Index revisited – a fast guide to transfusion requirement? A retrospective analysis on 21,853 patients derived from the TraumaRegister DGUW. *Critical Care*, 17, p 172.
- Barriga Ferreyra P., Anaid M., García G., et al, (2013). Impacto sobre la mortalidad del tratamiento del choque séptico guiado mediante el índice de choque (ICH). *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*, XXVII, pp 77-82.
- Prior F., et al, (2014). Early fluid loading in acute respiratory distress syndrome with septic shock deteriorates lung aeration without impairing arterial oxygenation: a lung ultrasound observational study. *Critical Care*, 18, pp R91.
- Muñoz-Ramírez M., Márquez-González H., Zárate P., et al. Factores asociados con mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y enterocolitis neutropénica, atendidos en una unidad de cuidados intensivos. *Acta Pediatr Mex*, 35, pp 280-288.
- Sołtysiak J., Bartkowska-Śniatkowska A., & Rosada-Kurasińska J, (2014). Efficacy of plasma exchange in septic shock: a case report. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 46, pp 92–95.
- Dellinger P., (2014). Crystalloids for Fluid Resuscitation in Sepsis: Where Is the Balance?. *American College of Physician*, pp 372-374.
- Jabandziev P., et al (2014). Multiple gene-to-gene interactions in children with sepsis: a combination of five gene variants predicts outcome of life-threatening sepsis. *Critical Care*, 18, pp 1-21.
- Ahmed W., et al, (2014). Outcome of Patients with Acute Kidney Injury in Severe Sepsis and Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy in an Intensive Care Unit. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 25, pp 544-551.
- Chen Y., et al, (2014). Risk stratification and prognostic performance of the predisposition, infection, response, and organ dysfunction (PIRO) scoring system in septic patients in the emergency department: a cohort study. *Critical Care*, 18, pp 1-19.
- Zhongguo W., et al, (2010). Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province: The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: A multi-center, prospective, randomized, controlled study [in Chinese]. *Bing Ji Jiu Yi Xue*, pp 331–334

## ANEXOS

### A. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ÍNDICE DE CHOQUE COMO PREDICTOR TEMPRANO DE CHOQUE SÉPTICO HOJA DE DATOS							
		<b>BASAL (AL DX DE SIRS)</b>	<b>1 HORA</b>	<b>3 HRS</b>	<b>6 HRS</b>	<b>12 HRS</b>	<b>24 HRS</b>
SERVICIO	URGENCIAS PEDIÁTRICAS		MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA		INFECTOLOGIA UCIP		
NOMBRE							
EDAD	[       ]						
SEXO	[       ]						
ENFERMEDADES CONCOMITANTES							
MOTIVO DE INGRESO HOSPITALARIO							
ESTADO NUTRICIONAL	HIPOTRÓFICO		EUTRÓFICO		HIPERTRÓFICO		
GERMEN AISLADO							
TIPO DE AISLAMIENTO							
<b>ÍNDICE DE CHOQUE</b>							
PRESION ARTERIAL MEDIA							
NIVEL DE LACTATO SÉRICO							
INMUNIZACIONES	ESQUEMA AL CORRIENTE				SI	NO	
PROCALCITONINA SÉRICA EN CUALQUIER TOMA							
(especificar en que momento)							
RESCATE HÍDRICO SI/NO	PROGRESÓ A CHOQUE SI/NO						

Especificaciones:

Forma de calcular índice de choque: FC/PAS (frecuencia cardiaca/ presión arterial sistémica)

**Solo pacientes con Sepsis**

Residente responsable de los datos:



**B. DETERMINACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA (GRADOS DE EVIDENCIA)**

<p><b>Metodología subyacente</b></p> <p>A (elevada) RCT</p> <p>B (moderada) RCT bajados de categoría o estudios observacionales actualizados</p> <p>C (baja) Estudios observacionales bien realizados con RCT de control</p> <p>D (muy baja) Estudios controlados bajados de calidad y opiniones de expertos basadas en su evidencia</p>
<p><b>Factores que pueden disminuir la solidez de la evidencia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Baja calidad del planeamiento y la implementación de RCT disponibles, lo que sugiere una probabilidad alta de sesgo</li> <li>2. Inconsistencias en los resultados, incluidos problemas con los análisis de subgrupo</li> <li>3. Carácter indirecto de la evidencia (diferencias en la población, intervención, control, resultados, comparación)</li> <li>4. Imprecisión en los resultados</li> <li>5. Probabilidad elevada de sesgo de notificación</li> </ol>
<p><b>Principales factores que pueden aumentar la solidez de la evidencia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Extensa magnitud del efecto (evidencia directa, riesgo relativo &gt; 2 sin factores de confusión creíbles)</li> <li>2. Magnitud muy extensa del efecto con riesgo relativo &gt; 5 sin amenazas contra la validez (por dos niveles)</li> <li>3. Gradiente dosis-respuesta</li> </ol>
<p>RCT = ensayo clínico aleatorizado controlado (randomized controlled trial).</p>