



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

ACLARAMIENTO DE LACTATO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE GRAVEDAD EN SEPSIS, EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL BACA ORTIZ EN NIÑOS DE UN MES A 14 AÑOS, EN EL PERIODO NOVIEMBRE DE 2018 A ENERO 2019.

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**Autor:** DRA. CAROL STEFANIE VALDIVIESO FLORES

**Director:** DR. STALIN DONOSO

**Director Metodológico:** DR. PATRICIO ROMERO

**Quito, 2019**

## DEDICATORIA

A mis amadas maestras de vida,  
Gloria y Nancy luces de mi camino  
que cada día cambia de dirección,  
por apoyarme en mis estudios, por  
darme amor constante y seguridad  
en todos mis pasos.  
Las amo.

## AGRADECIMIENTOS

Al ser que de un suspiro hizo la vida, Dios, por ver  
en mí una hermosa creación para sanar y salvar  
vidas.

A mi padre que me ayudo en mi formación desde  
el inicio y fue el primero en creer en mí.

A mi hermano Cristhian que jamás me permitió  
desfallecer ni darme por vencida en esta lucha  
constante.

A mi pequeña Valentina, cuando te tuve entre mis  
brazos fuiste la razón para elegir lo que hoy soy.

A mi cuñado Mario por su paciencia.

A mi compañero de vida, mi principal colaborador,  
Pablo, el amor y los consejos los sabré poner en  
práctica, Dios te bendiga.

A mis queridos maestros, en especial a los que  
conforman la neonatología del Hospital Carlos  
Andrade Marín por su dedicación en mi formación,  
y las palabras necesarias en los momentos más  
oportunos, gracias por la confianza los llevare por  
siempre en el alma.

Al Hospital Baca Ortiz por permitir desarrollar mi  
tema y brindarme ayuda.

Y a todas las personas que estuvieron presentes en  
mi carrera, que de una u otra forma me hicieron  
fuerte, gracias.

## **LISTA DE ABREVIATURAS:**

SNC: Sistema Nervioso Central

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

NACs: Neumonía adquirida en la comunidad

SARM: Staphylococcus aureus resistente a la meticilina

BLEE: βetalactamasas espectro extendido

EVB: Epstein Barr Virus

RSV: Virus Sincitial Respiratorio

VIH: Virus inmunodeficiencia Humana

SDRA: Síndrome Distrés Respiratorio Agudo

CID: Coagulación intravascular diseminada

PaCO<sub>2</sub>: Presión parcial de dióxido de carbono

FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno

Th: Linfocitos T helper

TNF: Factor de necrosis tumoral

SER: Sistema retículo endotelial

CRH: Hormona liberadora de corticotropina

ACTH: Adrenocorticotropa

ECN: Enterocolitis necrotizante

FMO: Falla multiorganica

TSH: Hormona tiroestimulante

HHT: Eje hipotalamohipofisiario tiroideo

SEE: Síndrome eutiroideo enfermo

PCR: Prtoteina C reactiva

IL: Interleucina

PCT: Procalcitonina

RVS: Resistencia vascular sitemica

RVP: Resistencia vascular periférica

MAP-CVP: Diferencia de la presión arterial media y la presión venosa central

ATP: Adenosin trifosfato

LPS: Lipopolisacaridos

PKM2: Piruvato quinasa isozimas

2-DG: 2-desoxi-D-glucosa

HMGB1: High mobility group box 1

CD: Cluster of differentiation  
APC: Adenomatous polyposis coli  
LC/CL: Clearance lactato  
UCIP/UTIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos  
HBO: Hospital Baca Ortiz  
ACCM-PALS: American College of Critical Care Medicine - Pediatric Advanced Life  
ESICM: European society for intensive care medicine  
ACCP/SCCM: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.  
AIEPI: Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia  
WHO: World organization health  
INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos  
ECA: Ensayo controlado aleatorio  
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences  
PRISM III: Escala de riesgo de mortalidad pediátrica  
PELOD 2: Escala pediátrica logística de disfunción orgánica  
PSOFA: Pediatric Sequential Organ Failure Assessment  
qSOFA: Quick pediatric Sequential Organ Failure Assessment  
VPP: Valor predictivo positivo  
VPN: Valor predictivo negativo  
ROC: Receiver Operating Characteristic curve  
p: p valor  
MEq/L: miliequivalentes/litro  
Mg/dl: miligramos decilitro  
Mmol/L: milimoles litro  
 $\chi^2$ : Chi cuadrado

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1:** Producción de Lactato.

**Figura 2:** Glycolytic pathway

**Figura 3:** Lactate and immunosuppression in sepsis

**Figura 4:** Lactate and immunosuppression in sepsis

**Figura 5:** Distribución de casos según grupo etario

**Figura 6:** Distribución de casos según sexo

**Figura 7:** Severidad de la sepsis

**Figura 8:** Porcentaje de riesgo de mortalidad en relación con el PRISM III

**Figura 9:** Porcentaje de riesgo de mortalidad en relación con el PSOFA

**Figura 10:** Distribución según estancia hospitalaria.

**Figura 11:** Distribución según porcentaje de mortalidad

**Figura 12:** Curva de ROC Aclaramiento de lactato a las 12 horas.

**Figura 13:** Curva de ROC Aclaramiento de lactato a las 24 horas.

**Figura 14:** Comparativa de Curvas de ROC Aclaramiento de lactato a las 12 y 24 horas.

## **LISTA DE TABLAS**

**Tabla 1:** PRISM III

**Tabla 2:** Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score (PSOFA)

**Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión.**

**Tabla 4. Operacionalización de Variables.**

**Tabla 5: Porcentaje en relación con el sistema afectado**

**Tabla 6:** Sensibilidad y especificidad del Aclaramiento de lactato a las 12 horas.

**Tabla 7:** VPP y VPN del Aclaramiento de lactato a las 12 horas.

**Tabla 8:** Sensibilidad y especificidad del Aclaramiento de lactato a las 24 horas.

**Tabla 9:** VPP y VPN del Aclaramiento de lactato a las 24 horas.

**Tabla 10:** Correlación entre aclaramiento de Lactato y uso de vasoactivos, corticoides y fluidoterapia.

**Tabla 11:** Correlación entre aclaramiento de Lactato a las 12 y 24 horas y PRISM III, PSOFA y mortalidad.

**Tabla 12:** Asociación entre Corte aclaramiento de lactato 12 horas y mortalidad

**Tabla 13:** Tabla de Chi-cuadrado de Pearson y Prueba exacta de Fisher de Corte de aclaramiento de lactato a las 12 horas.

**Tabla 14:** Asociación entre Corte aclaramiento de lactato 24 horas y mortalidad

**Tabla 15:** Tabla de Chi-cuadrado de Pearson y Prueba exacta de Fisher de Corte de aclaramiento de lactato a las 24 horas.

**Tabla 16:** Asociación entre PRISM III y mortalidad.

**Tabla 17:** Asociación entre PSOFA y mortalidad.

**Tabla 18:** Asociación entre PSOFA y Corte de lactato a las 12 horas.

**Tabla 19:** Asociación entre PSOFA y Corte de lactato a las 24 horas.

**Tabla 20:** Asociación entre PRISM III y Corte de lactato a las 12 horas.

**Tabla 21:** Asociación entre PRISM III y Corte de lactato a las 24 horas

## TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I.....	17
1. MARCO TEÓRICO .....	17
1.1. SEPSIS .....	17
1.1.1. HISTORIA.....	17
1.1.2. DEFINICIÓN.....	17
1.1.3. SEPSIS EN PEDIATRÍA .....	18
1.1.4. EPIDEMIOLOGÍA.....	18
1.1.4.1. SEPSIS PEDIÁTRICA EN LATINOAMÉRICA .....	19
1.1.5. ETIOLOGÍA.....	20
1.1.6. FACTORES DE RIESGO:.....	22
1.1.7. CLASIFICACIÓN.....	22
1.1.7.1. BACTEREMIA .....	22
1.1.7.2. SÍNDROME DE SEPSIS.....	22
1.1.7.3. SEPSIS GRAVE.....	22
1.1.7.4. SHOCK SÉPTICO TEMPRANO.....	23
1.1.7.5. SHOCK SÉPTICO REFRACTARIO .....	23
1.1.7.6. DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA .....	23
1.1.8. PREVENCIÓN .....	24
1.1.8.1. PREVENCIÓN PRIMARIA.....	24
1.1.8.2. PREVENCIÓN SECUNDARIA .....	24
1.1.9. FISIOPATOLOGÍA.....	24
1.1.9.1. MECANISMOS DE LA SUPRESIÓN INMUNITARIA EN LA SEPSIS UN CAMBIO A LAS CITOQUINAS ANTIINFLAMATORIAS. ..25	
1.1.9.2. EFECTOS SISTÉMICOS DE LA SEPSIS .....	25
1.1.10. COMPLICACIONES.....	27
1.1.11. DIAGNOSTICO .....	30
1.1.11.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	31
1.1.11.2. PRUEBAS DE LABORATORIO .....	31
1.1.11.2.1. BIOMARCADORES.....	32
1.1.12. PRONOSTICO.....	33
1.1.13. MANEJO Y TRATAMIENTO.....	33
1.1.13.1. LA INICIATIVA SEIS EN SEPSIS PEDIÁTRICA .....	33
1.1.13.2. VÍA AÉREA Y SOPORTE RESPIRATORIO.....	34
1.1.13.3. ANTIBIOTICOTERAPIA.....	35
1.1.13.4. TRANSFUSIÓN DE SANGRE.....	36
1.1.13.5. FLUIDOTERAPIA.....	36

1.1.13.6. AGENTES VASOACTIVOS FARMACOTERAPIA CARDIOVASCULAR. ....	37
1.1.13.7. INOTRÓPICOS .....	37
1.1.13.8. VASOPRESORES .....	38
1.1.13.9. CORTICOIDES .....	38
1.1.13.10. EQUIPO DE RESPUESTA RÁPIDA A LA SEPSIS .....	40
1.2. MARCADORES PRONÓSTICOS .....	41
1.2.1. LACTATO.....	41
1.2.1.1. METABOLISMO DEL LACTATO.....	41
1.2.1.2. LACTATO COMO PREDICTOR DE ESTRÉS METABÓLICO. ....	42
1.2.1.3. UTILIDAD DEL LACTATO SÉRICO ELEVADO COMO ELEMENTO PRONÓSTICO DE MUERTE EN SEPSIS SEVERA .....	43
1.2.1.4. LACTATO NIVELES SÉRICOS EN SEPSIS.....	44
1.2.1.5. LACTATO Y LA INMUNIDAD .....	46
1.2.1.5.2. LACTATO Y FUNCIÓN CELULAR INMUNE E INNATA. ....	47
1.2.1.5.3. LACTATO EN LA FUNCIÓN CELULAR INMUNE Y ADAPTATIVA. ....	47
1.2.1.6. EL LACTATO COMO MARCADOR DE GRAVEDAD EN PACIENTES CRÍTICOS. ....	48
1.2.2. ACLARAMIENTO DE LACTATO .....	49
1.2.2.1. VALOR PRONÓSTICO DEL ACLARAMIENTO DE LACTATO EN LAS PRIMERAS 6 HORAS DE EVOLUCIÓN EN PACIENTES SÉPTICOS. ....	51
1.3. ÍNDICES PRONÓSTICOS .....	51
1.3.1. PRISM III .....	52
1.3.2. PSOFA .....	52
CAPÍTULO II.....	55
2. MÉTODO.....	55
2.1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	55
2.2. OBJETIVOS.....	55
2.2.1. Objetivo general.....	55
2.2.2. Objetivos específicos. ....	55
2.3. HIPÓTESIS. ....	56
2.4. EXPOSICIÓN DEL PROCEDIMIENTO TÉCNICO.....	56
2.4.1. Diseño del estudio.....	56
2.4.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	56
2.4.3. Definición de variables .....	57
2.4.4. Cálculo tamaño de la muestra.....	60
2.4.5. Tipo de muestreo. ....	61

2.4.6.	Procedimiento de recolección de información.....	61
2.4.7.	Plan de análisis de datos. ....	61
2.4.8.	Técnicas de análisis. ....	62
2.4.9.	Aspectos bioéticos. ....	62
CAPÍTULO III .....		64
3.	RESULTADOS .....	64
3.1.	Descripción de la población participante: .....	64
CAPÍTULO IV .....		80
4.	DISCUSIÓN.....	80
CAPITULO V .....		86
5.	CONCLUSIONES.....	86
6.	RECOMENDACIONES .....	88
7.	LIMITACIONES.....	89
CAPITULO VII.....		90
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	90
CAPITULO VIII .....		99
9.	ANEXOS.....	99

## RESUMEN

La sepsis constituye una de las principales causas de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos pediátricos.

El valor pronóstico del aclaramiento del lactato en pacientes con shock séptico tendría implicaciones útiles para los clínicos. Niveles de lactato mayores o iguales a 4mmol/L y menores a 20% de aclaramiento de lactato se asociaron con un aumento de las tasas de mortalidad, pero no aquellos con menos del 10% de aclaramiento, estos valores aún por definir.

En este estudio se determinó el aclaramiento de lactato como factor pronóstico de gravedad en sepsis severa y choque séptico en pacientes de 1 mes a 14 años en el hospital Baca Ortiz, con un estudio observacional, retrospectivo y de corte transversal, usando además el programa bioestadístico SPSS, calculando el VPP y el VPN, así como la sensibilidad y especificidad respectiva a través del análisis ROC para determinar la relación entre aclaramiento de lactato y su gravedad en sepsis grave, shock séptico, uso de esteroides, uso de vasoactivos. El aclaramiento de lactato a las 12 horas como test diagnóstico en la gravedad de la sepsis, obtuvo VPP:0.16; VPN:0.86, mientras el aclaramiento de lactato a las 24 horas presentó VPP:0,66 y VPN:0,8. Otros dos índices de mortalidad fueron asociados con la mortalidad presentada en este estudio: El índice PRISM III mostró asociación con la mortalidad, mientras el PSQFA no mostró asociación con la mortalidad.

El aclaramiento lactato a las 24 horas, muestra una alta sensibilidad y especificidad con una p estadísticamente significativa como factor pronóstico de gravedad en pediatría.

## ABSTRACT

Sepsis is one of the main causes of mortality in pediatric intensive care units.

The prognostic value of lactate clearance in patients with septic shock would have useful implications for clinicians. Levels of lactate greater than or equal to 4 mmol / L and lower than 20% of lactate clearance were associated with an increase in mortality rates, but not those with less than 10% clearance, these values still to be defined.

In this study, lactate clearance was determined as a prognostic factor of severity in severe sepsis and septic shock in patients from 1 month to 14 years in the Baca Ortiz hospital, with an observational, retrospective and cross-sectional study, also using the biostatistic program SPSS, calculating the VPP and the NPV, as well as the respective sensitivity and specificity through the ROC analysis to determine the relationship between lactate clearance and severity in severe sepsis, septic shock, use of steroids, use of vasoactive drugs. The clearance of lactate at 12 hours as a diagnostic test in the severity of sepsis, obtained PPV: 0.16; VPV: 0.86, while lactate clearance at 24 hours showed PPV: 0.66 and NPV: 0.8. Two other mortality indices were associated with the mortality presented in this study: The PRISM III index showed an association with mortality, while the SOFA showed no association with mortality.

The lactate clearance at 24 hours shows a high sensitivity and specificity with a statistically significant p as a prognostic factor of severity in pediatrics.

**Key Word:** Lactate clearance, Lactate clearance as a prognostic factor of severity

## INTRODUCCIÓN

El paciente pediátrico críticamente enfermo constituye un reto para su manejo por parte de las unidades de terapia intensivas pediátricas, ya que su manejo difiere en muchas circunstancias con respecto a la de los adultos, por lo tanto, el profesional de la salud debe establecer oportunamente un diagnóstico acertado, predecir la severidad de la enfermedad y con ello decidir la terapia a instaurar y monitorizar las respuestas de las intervenciones realizadas, ya que se ha determinado que una terapia adecuada temprana disminuye drásticamente la morbimortalidad de los pacientes. (Dueñas, Ortiz, Mendoza, & Montes, 2016)

La sepsis constituye una de las principales causas de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos pediátricos. La sepsis severa y el shock séptico se asocian con altas tasas de mortalidad en niños (10%), y las tasas de mortalidad son incluso más altas entre las personas con condiciones de comorbilidad (12%). (Paul et al., 2014). La transición de la sepsis a la sepsis grave y al shock séptico se asocia con una serie de perturbaciones hemodinámicas que conducen a la hipoxia tisular global. La hipoxia tisular global acompaña a una gran cantidad de mecanismos patógenos que contribuyen al desarrollo del síndrome de disfunción de órganos multisistema y al aumento de la mortalidad. (Nguyen et al., 2010)

Debido al alto índice de mortalidad de estos pacientes se han establecido diversos tipos de escalas pronósticas, unas más complejas que otras y que están continuamente actualizándose, para determinar con mayor precisión las posibles complicaciones de paciente pediátrico críticamente enfermo. Los índices pronósticos de mortalidad han sido desarrollados para cuantificar objetivamente la gravedad del paciente crítico, estimando la probabilidad de muerte que presenta según su estado clínico. Actualmente existen varios índices pronósticos de mortalidad disponibles para las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). El más utilizado es el Pediatric Risk of Mortality score (PRISM), publicado en 1982 y que constituye el patrón de referencia de los sistemas de valoración de gravedad pediátricos. (Prieto Espuñes et al., 2007). El PRISM se usa comúnmente para controlar la gravedad de la enfermedad en los estudios y para evaluar la calidad de la atención a través de índices de mortalidad estandarizados; El desarrollo y mantenimiento de PRISM y sus algoritmos se basan en el enfoque conceptual de que la

disfunción fisiológica es el principio central que subyace en la gravedad de la enfermedad y se puede evaluar de forma independiente.(Pollack et al., 2016)

Otro de los indicadores pronósticos que es de frecuente uso en las unidades de cuidados intensivos es el SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), que utiliza pruebas clínicas y de laboratorio comunes para evaluar las funciones neurológicas, respiratorias, de coagulación, hepáticas, cardiovasculares y renales, para valorar disfunción orgánica. Sin embargo, la aplicabilidad del SOFA a la población pediátrica es limitada ya que no tiene en cuenta las variaciones de las variables fisiológicas dependientes de la edad. Dado esto se desarrolló un indicador pediátrico, el pSOFA (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment), adaptando la puntuación SOFA original con valores de corte ajustados por edad para los sistemas cardiovascular y renal y expandiendo los criterios respiratorios para incluir sustitutos no invasivos de la lesión pulmonar. (Matics & Nelson Sanchez-Pinto, 2017)

Actualmente hay una marcada tendencia acerca de la utilidad clínica de los biomarcadores como indicadores diagnósticos, terapéuticos y pronósticos en el manejo de pacientes con sepsis grave y shock séptico, entre ellos el uso del lactato. Numerosos estudios han establecido el uso de lactato como marcador diagnóstico, terapéutico y pronóstico de la hipoxia tisular global en el shock circulatorio.(Moran & Santamaria, 2017)

El lactato es un producto normal del metabolismo de la glucosa y el piruvato, cualquier aumento en el metabolismo de la glucosa o la disminución del metabolismo del piruvato aumentará la generación de lactato y, en algunos casos, los niveles, incluso en presencia de una adecuada oxigenación tisular. En la sepsis, la respuesta inflamatoria aparece asociada con un aumento de la glucólisis y la deshidrogenasa piruvato (la enzima crítica para la entrada del piruvato en el ciclo de Krebs). Por lo tanto, el piruvato citoplasmático aumenta con una mayor formación de lactato. (Hernandez, Bellomo, & Bakker, 2018).

Las concentraciones de lactato en sangre  $\geq 4$  mmol / L son inusuales en pacientes hospitalizados no críticos, independientemente de sus comorbilidades subyacentes. Estudios han demostrado que una concentración de lactato de  $\geq 4$  mmol / l en presencia de los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) aumenta significativamente las tasas de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la tasa de mortalidad en pacientes normotensos. (Nguyen et al., 2004)

Recientemente, algunos ensayos controlados aleatorios demostraron que el valor pronóstico de la cinética del lactato (aclaramiento) en pacientes con shock séptico tendría implicaciones útiles para los clínicos. Se concluyó que los niveles de lactato mayores o iguales a 4 mmol/L y menores a 20% de aclaramiento de lactato se asoció con un aumento de las tasas de mortalidad, pero no aquellos con menos del 10% de aclaramiento. (Ryoo et al., 2018). La hiperlactatemia es un predictor independiente de aumento en la mortalidad en pacientes con sepsis; sin embargo, mediciones aisladas de lactato no han demostrado un impacto significativo al momento de la resucitación; por su parte, en varios estudios la depuración de lactato ha demostrado ser un predictor de mortalidad en sepsis severa y choque séptico. (García-Canales, Peña-Juárez, & Sandoval-Franco, 2018)

Dentro del manejo inicial de la sepsis y el shock séptico la reanimación con fluidos es una intervención de primera línea y constituye piedra angular en el tratamiento del shock séptico, a fin reestablecer la perfusión tisular y la estabilidad hemodinámica, asimismo, la mortalidad se reduce cuando la administración de fluidos se realiza precozmente. (Arriagada, Donoso, Cruces, & Díaz, 2015).

En relación con la elección del fluido a utilizar, actualmente no existe consenso sobre cuál de los líquidos de reanimación (cristaloides vs coloides) podría ser mejor, siendo los diversos tipos de soluciones empleadas igualmente efectivos si se utilizan precozmente y en la cantidad necesaria. (Donoso F., Arriagada S., Cruces R., & Díaz R., 2013)

El uso de fármacos vasopresores y/o inótrópos debería ser considerada únicamente luego de una resucitación con fluidos apropiada o mientras se efectúa la misma. Según el perfil hemodinámico del paciente, será preciso iniciar soporte vasoactivo. Los vasopresores inducen vasoconstricción periférica, aumentando las resistencias vasculares sistémicas y por consiguiente incrementan la presión arterial media (PAM). Los inotrópicos aumentan la contractilidad cardíaca, incrementando el índice cardíaco y la PAM. Algunos agentes se caracterizan por producir solo una de estas acciones, mientras que otros tienen múltiples efectos. (García-Canales et al., 2018)

Otra línea de manejo de la sepsis constituye los esteroides que son un grupo de fármacos similares a las hormonas que son producidas en la corteza suprarrenal. Son ampliamente

utilizados en la clínica por sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Son esenciales en el tratamiento de enfermedades de componente inflamatorio, en las cuales se incluyen algunas enfermedades infecciosas. No se sabe con exactitud su mecanismo de acción, pero, se cree que ejercen sus efectos al actuar sobre diferentes líneas celulares efectoras del sistema inmune, además disminuyen la producción de anticuerpos y citocinas. Por este motivo puede ocasionar un aumento de la susceptibilidad a infecciones, esto obliga a considerar cuidadosamente su uso en pacientes con sepsis y valorar el riesgo beneficio de la instauración mismo. Estudios demuestran que los esteroides resultan beneficiosos en la sepsis por varios mecanismos. Se analizaron tres pilares: efecto antiinflamatorio, incremento de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos, tono vascular y la tensión arterial, y por último el efecto sobre la disfunción adrenal relativa. (Rodríguez & Rojas Borroto, 2014)

La antibioticoterapia constituye uno más de los pilares en el tratamiento de la sepsis por lo general son utilizados antibióticos de amplio espectro y los mismos deben ser seleccionados bajo algunos aspectos: edad del niño; foco de infección; tipo de infección: comunitario o intrahospitalario; estado inmunológico; y factores de riesgo asociados. Antes del inicio de los antibióticos deben tomarse idealmente dos hemocultivos. (Doldan, 2008)

# **CAPÍTULO I**

## **1. MARCO TEÓRICO**

### **1.1. SEPSIS**

#### **1.1.1. HISTORIA**

El significado del término "sepsis" ha evolucionado con el tiempo. El primer uso de este término se remonta al año 400 AC, cuando Hipócrates lo describió como un proceso de deterioro biológico. Posteriormente con el advenimiento de la teoría de los gérmenes, Semelweiss, un médico austriaco, fue uno de los primeros en sugerir una asociación entre gérmenes y sepsis. (Jain, 2018)

Hugo Schottmüller, médico internista y bacteriólogo alemán, introdujo la definición moderna de sepsis en 1914, enunciando que "la sepsis es un estado de invasión microbiana desde un sitio de ingreso al torrente sanguíneo que causa signos de enfermedad". (Yuki & Murakami, 2015a)

En 1989, el Dr. Roger C. Bone definió "la sepsis consiste en una invasión de microorganismos y/o sus toxinas al torrente sanguíneo con la consiguiente respuesta del organismo contra la invasión". (Baique-Sánchez, 2017)

En 1992, el Colegio médico Americano torácico y la Sociedad de cuidados intensivos, en el Comité ACCP / SCCM fue dada la definición tradicional de sepsis como la infección sospechosa / conocida  $\rightarrow$  2 SIRS (Temperatura:  $>38^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ ), Frecuencia cardíaca:  $> 90$  latidos/min), Leucocitos:  $<4 \times 10^9/\text{L}$  o  $>12 \times 10^9/\text{L}$  o  $>10\%$  de formas inmaduras, frecuencia respiratoria:  $> 20$  respiraciones/min,  $\text{PaCO}_2 < 32$  mm Hg) La sepsis grave se definió como la sepsis que se acompaña con insuficiencia orgánica.

#### **1.1.2. DEFINICIÓN**

La sociedad de cuidados críticos médicos (SCCM) y la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) revisaron la definición de sepsis y shock séptico en 2016 en el consenso de Sepsis-3, en la cual la define como la "desregulación de órganos capazmente mortal producida por una respuesta disfuncional del enfermo a la infección". (Rhee & Klompas, 2017)

La sepsis tiene como definiciones pacientes infectados con un aumento de  $\geq 2$  puntos de Puntuación de falla orgánica secuencial (SOFA); El shock séptico se define como hipotensión refractaria que requiere vasopresores con hiperlactemia concurrente ( $>2$  mmol/L) con uso adecuado de líquidos. La sepsis grave se excluyó de las guías y se adoptó en su lugar (SIRS), con fines de detección rápida (Kim & Park, 2018a).

La declaración de consenso de Sepsis-3 fue diseñada para los adultos y el grupo de trabajo reconocieron "la necesidad de desarrollar definiciones actualizadas similares para las poblaciones pediátricas", tomando en cuenta las diferencias relacionadas con la edad en fisiopatología y manifestaciones clínicas, sin embargo, hasta la actualidad no se llega a un consenso adecuado (Schlapbach & Kisson, 2018).

### **1.1.3. SEPSIS EN PEDIATRÍA**

Para establecer el diagnóstico de SIRS y sepsis en pediatría Fisher y Fanconi (1996) propusieron indicadores para las diferentes edades. La sintomatología clínica de sepsis difiere en los adultos y en los niños, provocando en ellos una respuesta sistémica (frecuencia cardíaca incrementada, Frecuencia respiratoria aumentada, baja o altas temperaturas corporales) (Baltodano, 1991)

shock séptico: sepsis más presión arterial baja refractaria después de un aporte líquido adecuado o necesidad de vasopresores. (Bone, Sibbald, & Sprung, 1992)

SIRS: Conjunto de síntomas y signos que abarcan los diferentes estadios del proceso infeccioso por etapas, con el resultado final de falla múltiple de órganos y por último la muerte del paciente. (Hotchkiss & Karl, 2003)

### **1.1.4. EPIDEMIOLOGÍA**

La Organización mundial De La Salud (2005), señala que las 4 causas más frecuentes de muerte en pediatría corresponden a: neumonía, diarrea, malaria y sarampión, sin embargo, desde el año 2018 esta sitúa a los antivacunas como un riesgo para la salud, sabiendo que un niño sin vacunarse es potencialmente más susceptible para muerte por sepsis.

Según el reporte de la WHO (2005), el 8.2% de los niños ingresados en Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) presentan sepsis: categorizando la clasificación en: 4% sepsis grave y el 2% choque séptico, con un valor de muerte del 25 al 48%, dependiendo de las comorbilidades del paciente. (Bryce, Boschi-Pinto, Shibuya, & Black, 2005)

La gran mayoría de estos niños muere en sitios lejanos al área urbana, una respuesta es el bajo acceso a centros de atención médica y las condiciones socioeconómicas y de salubridad de cada región. El acercamiento a la atención a unidades intensivas es inexistente y su atención inicial es realizada por personal sin el adecuado entrenamiento médico y tampoco con la subsistencia del material especializados.

Es por lo tanto que estos niños fallecen a causa de deshidratación, hipoxemia y sepsis, situaciones que se pueden prevenir y en caso de instaurarse ser recuperados de esta condición con un direccionamiento de recursos económicos a suplir las necesidades básicas y a la atención primaria, como propone el AIEPI. (Black, Morris, & Bryce, 2005)

#### **1.1.4.1. SEPSIS PEDIÁTRICA EN LATINOAMÉRICA**

Según el estudio de Ribeiro y Moreira (1993-1994) realizado en Brasil, en el cual se describieron en niños sépticos las características clínicas; al inicio del diagnóstico los síntomas predominantes fueron la diarrea y dificultad respiratoria; con una mortalidad mayor al 50 por ciento. (Ribeiro & Moreira, n.d.)

En Panamá Sáez-Llorens y colaboradores (1981-1992) realizaron un estudio retrospectivo en la UCIP del Hospital del Niño de Ciudad en pacientes con diagnóstico de sepsis. Las NACs representaron una mortalidad de 37 % y el 42 por ciento para las nosocomiales. (Sáez-Llorens, Vargas, Guerra, & Coronado, 1995)

En Lima, Perú, Tantaleán y colaboradores (1996-1997), refieren según sus estudios que la mortalidad global por sepsis fue de 25,7 %, siendo los principales sistemas involucrados respiratorio (68%), el cardiovascular (51%), el neurológico (27%) y el hematológico (18%). (Tantaleán, León, Santos, & Sánchez, 2003)

En Caracas, Venezuela, Curiel y colaboradores (1991 – 2001) informan de una incidencia de sepsis de 3,5 por 1000 ingresos. (Curiel, Morillo, Zavahra, & Garrido, 2003)

En Ecuador, hasta la actualidad, no existe ningún estudio multicéntrico publicado que se ocupe de un análisis epidemiológico pediátrico de diagnóstico de sepsis. En búsquedas realizadas se encontró en el INEC, epidemiología neonatal sobre sepsis “la sepsis bacteriana del recién nacido”, esta ocupó la séptima causa de mortalidad pediátrica (0,31 por cada 1.000 nacidos vivos). (INEC, 2016)

### **1.1.5. ETIOLOGÍA**

La etiología primaria puede atribuirse tanto al patógeno infectante como a la respuesta del huésped. El tipo de patógeno varía según los factores del huésped, como la edad, la comorbilidad y la ubicación geográfica. (Plunkett & Tong, 2015)

Bacterias: Los organismos patógenos específicos varían de un hospital a otro, los más comunes aislados en niños con sepsis grave incluyen: *Staphylococcus aureus*, incluido SARM, *Estafilococo coagulasa negativo*, especialmente en recién nacidos o bebés pequeños con catéteres vasculares. (Brooks, Carroll, Butel, Morse, & Mietzner, 2011)

Aunque las infecciones meningocócicas son menos comunes debido a la inmunización, siguen siendo junto al choque tóxico causado por *Estafilococos aureus* y *Streptococcus pyogenes* causas adicionales de sepsis en pediatría. (Barer & Irving, 2018)

En pacientes sépticos y con neutropenia febril, los patógenos grampositivos (por ejemplo, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*) y organismos gramnegativos (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. Coli*, y especies de *Klebsiella*) son hallados de manera más común. (Corretger Rauet, 2011)

El SARM y las bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos, como ciertas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y organismos productores de BLEE, aisladas con frecuencia. (Saldaña, 2011)

El estafilococo coagulasa negativo es el organismo más comúnmente aislado, seguido de los organismos gramnegativos en las infecciones bacterianas adquiridas en el hospital, como es la septicemia afiliada a uso de catéteres. (Paganini, 2011)

Virus: Entre los virus que pueden simular sepsis de origen bacteriano se encuentran: Influenza, Parainfluenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio (RSV) metapneumovirus humano y Dengue virus. (Brooks et al., 2011)

En pacientes con choque séptico o sepsis grave se debe pensar en coinfecciones bacterianas, particularmente con *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Mientras que los virus como EBV, el citomegalovirus y el adenovirus también pueden causar sepsis en pacientes inmunocomprometidos. Las manifestaciones clínicas inespecíficas incluyen: Enfermedad diseminada: colapso respiratorio, insuficiencia hepática y coagulación intravascular diseminada. Enfermedad del sistema nervioso central: convulsiones, letargo, irritabilidad y fontanela abombada. (Kolter & Maloy, 2012)

Hongos: La fungemia también forma parte de la sepsis, especialmente especies de *Candida*, en aproximadamente diez por ciento de los pacientes pediátricos críticos. Siendo más frecuente en niños con ciertos factores de riesgo que incluyen:

- ✓ Malignidad u otras condiciones médicas inmunocomprometidas.
- ✓ Catéteres vasculares permanentes Neutropenia prolongada (> 4 a 7 días)
- ✓ Uso reciente de antibióticos que actúan contra una amplia gama de bacterias patógenas.

Otros patógenos: Infecciones parasitarias (p. Ej. malaria) y la rickettsiosis pueden presentarse con sepsis y deben sospecharse en función de su prevalencia local, y los antecedentes de viaje a zonas endémicas. (Corretger Rauet, 2011)

Sepsis con cultivo negativo: Entre aproximadamente el 30 y el 75 % de pacientes pediátricos con sepsis no se ha identificado una etiología infecciosa. La incapacidad para aislar un patógeno microbiano no excluye la sepsis. Muchos niños son diagnosticados con una sepsis "probable o posible" o una "presunta infección sintomática pero ninguna causa bacteriana identificada"; condiciones a menudo referidas como "sepsis con cultivo negativo" (Kradin, 2017)

### **1.1.6. FACTORES DE RIESGO:**

Los siguientes elementos se correlacionan con riesgo aumentado de shock séptico:

- ✓ Edad menor de un mes.
- ✓ Lesiones graves (p. Ej. traumatismos graves, quemaduras o heridas penetrantes).
- ✓ Condición médica debilitante crónica (p. Ej., Encefalopatía estática con cuadriplejía y neumonía por aspiración frecuente, cardiopatía congénita no corregida, síndrome del intestino corto).
- ✓ Inmunosupresión del huésped (malignidad, VIH, malnutrición grave, inmunodeficiencia congénita, anemia drepanocítica y otras patologías que cursan con disfunción esplénica o medicamentos inmunomoduladores (p. Ej., Quimioterapia).
- ✓ Grandes incisiones quirúrgicas.
- ✓ Cuerpos extraños de inserción vasculares (p. Ej. Tubo endotraqueal, catéter de Foley, tubo torácico, etc.) que son invasivos.
- ✓ Anomalías del tracto urinario con infección frecuente.

### **1.1.7. CLASIFICACIÓN**

#### **1.1.7.1.BACTEREMIA**

Acuñado por Vulpian (1874), citado por Richard S. Hotchkiss (2004) quien la define como “La presencia de bacterias viables en la circulación confirmada por hemocultivo.” (Hotchkiss & Karl, 2003)

#### **1.1.7.2.SÍNDROME DE SEPSIS**

Alteración en la irrigación de órganos o sistemas más sepsis. Para categorizar como un síndrome deben existir al menos 1 de los siguientes cambios en los diferentes aparatos y sistemas: estado mental (Puntaje en la escala de coma de Glasgow 3 puntos por debajo del puntaje basal.), renal (disminución producción de orina), hiperlactacidemia, hipoxemia. (Hotchkiss & Karl, 2003)

#### **1.1.7.3.SEPSIS GRAVE**

Definida como Sepsis más una de estas anomalías: Disfunción cardiovascular o SDRA o dos o más alteraciones del resto de órganos

En la revisión que se realizó se concluyó en UCIP del hospital pediátrico Baca Ortiz la causa más común de sepsis grave corresponde a la neumonía y representa aproximadamente más del cincuenta por ciento todos los casos de ingreso, seguida en menor proporción de infecciones intraabdominales y urinarias. (HBO, 2018)

#### **1.1.7.4.SHOCK SÉPTICO TEMPRANO**

Se caracteriza por presentar al inicio del síndrome de sepsis hipotensión arterial que responde a líquidos endovenosos o a intervención con medicación farmacológica. (Hotchkiss & Karl, 2003)

#### **1.1.7.5.SHOCK SÉPTICO REFRACTARIO**

Tensión arterial baja cuya duración es mayor a 1 hora y sin respuesta a la administración de líquidos IV o a la administración farmacológica y que por lo tanto amerita vasopresores. (Hotchkiss & Karl, 2003)

#### **1.1.7.6.DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA**

Presencia de hipoperfusión a órganos o sistemas dado por cualquier combinación de coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome de insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal aguda, disfunción hepatobiliar y disfunción neurológica. (Hotchkiss & Karl, 2003)

La respuesta del huésped ante las sustancias extrañas que están contenidas en los componentes microbianos es la producción de sustancias producidas por este, como las citocinas, hormonas y los factores humorales.

Esta reacción es desencadenada por procesos infecciosos o no infecciosos tales como virus, bacterias, trauma, mal función inmunológica, etcétera.

Estos componentes que forman parte de las bacterias (endotoxinas, fragmentos de la pared celular de los gram positivos), inducen un cuadro clínico, el mismo que es el resultado de

una infección localizada, la bacteriemia no es un prerrequisito para el diagnóstico del SRIS. (Baltodano, 1991)

### **1.1.8. PREVENCIÓN**

#### **1.1.8.1.PREVENCIÓN PRIMARIA**

Para muchas infecciones pediátricas adquiridas en la comunidad, la inmunización ha sido altamente exitosa y rentable como medida de prevención primaria.

Esta medida ha resultado en la eliminación global de la viruela, reducción del predominio de muchas enfermedades infecciosas, como la rubéola, la poliomielitis, tetania, la difteria y sarampión. (Plunkett & Tong, 2015)

La prevención primaria también es relevante en el ámbito de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud, relacionadas con intervenciones específicas, existen oportunidades para disminuir el peligro de infección por medio de mejoras sanitarias (tal como lo son las mejoras de prácticas de un adecuado lavado de manos) (Arnold et al., 2009)

#### **1.1.8.2.PREVENCIÓN SECUNDARIA**

La prevención con antimicrobianos a largo plazo se recomienda en pacientes con alteración en el sistema inmune con afecciones premórbidas (como la leucemia).

Actualmente no existe ninguna demostración suficiente para avalar su uso profiláctico para la evitar infecciones en niños con catéteres venosos centrales permanentes. (Puskarich et al., 2013)

### **1.1.9. FISIOPATOLOGÍA**

La respuesta inmune y neurohumoral son mecanismos adaptativos, pero si no son modulados puede aparecer disfunción orgánica. Estas respuestas tienen como objetivo inicial la determinación de la infección, para esto inducen inflamación y coagulación, además de un estado de alto consume de energía e hiperdinámico para incrementar a los

órganos vitales cantidades necesarias de oxígeno y de sustratos energéticos. (Hotchkiss & Karl, 2003)

El fin de la activación de la coagulación es ayudar a la contención de la infección, esto lo hace aislando el microorganismo que la causa, constituyéndose en un mecanismo adaptativo destinado al control del ataque inicial y a incrementar la disponibilidad de energía en una situación de estrés. (Maitland et al., 2011)

### **1.1.9.1.MECANISMOS DE LA SUPRESIÓN INMUNITARIA EN LA SEPSIS UN CAMBIO A LAS CITOQUINAS ANTIINFLAMATORIAS.**

Las células T CD4 activadas están programadas para secretar citoquinas con propiedades inflamatorias (células T auxiliares [Th1] tipo 1), incluidas TNF-a, interferón-g e interleucina-2, o citoquinas con propiedades antiinflamatorias (células T auxiliares [Th2] tipo 2) por ejemplo, interleucina-4 -10. (Bryce et al., 2005)

Los factores que determinan si las células T CD4 tienen respuestas Th1 o Th2 son desconocidas, pero pueden estar influenciadas por el tipo de microbio, la extensión y el lugar infeccioso. Células mononucleares de pacientes con quemaduras o traumatismos tienen niveles reducidos de citoquinas Th1, pero niveles aumentados de las citoquinas Th2 interleucina-4 e interleucina-10, y la reversión de la respuesta Th2 mejora la supervivencia entre pacientes con sepsis. (Hotchkiss & Karl, 2003)

Otros estudios han demostrado que el nivel de interleucina-10 está aumentado en pacientes sépticos y que este nivel predice la mortalidad. (Bryce et al., 2005)

Los resultados demuestran que un valor positivo indica una disminución del nivel del lactato sérico respecto al valor inicial, mientras que valores negativos significan un incremento. (Netea et al., 2016)

### **1.1.9.2.EFECTOS SISTÉMICOS DE LA SEPSIS**

La secreción de mediadores vasoactivos (prostaciclina, Óxido Nítrico), provocan vasodilatación difusa, la cual constituye una expresión crítica de alteración circulatoria durante la sepsis. (Kutko et al., 2003)

Otro factor que puede contribuir a la persistencia de la vasodilatación durante la sepsis es la disregulación de la secreción compensatoria de la hormona antidiurética (vasopresina). La hipotensión puede producirse también a la nueva distribución del líquido intravascular.

Además de estos efectos difusos en la circulación, también hay efectos localizados: En la circulación central: La liberación de sustancias que producen depresión del miocardio durante la sepsis produce deterioro miocárdico. Durante el daño miocárdico los valores en sangre de las troponinas cardíacas se elevan en el 31 -85%. Esta elevación de troponina está relacionada con el uso incrementado de inotrópicos, la disminución en la fracción de eyección, alteración en función ventricular inadecuada. (Witthaut et al., 2003)

*En la circulación regional:* La hiporrespuesta vascular conduce a una incapacidad para distribuir adecuadamente el flujo sanguíneo sistémico entre los sistemas orgánicos. (Hochstadt, Meroz, & Landesberg, 2011)

*La microcirculación:* La sepsis causa una disminución en la cantidad de capilares funcionales, densidad capilar, lo que causa una incapacidad para sustraer el máximo de oxígeno. (Jaramillo, Marín, Fernández, & Bareño, 2012)

*A nivel del endotelio:* La disfunción endotelial se encuentra asociada a reducción en los leucocitos, glóbulos rojos, regulación al alza MAC, adherencia de plaquetas y leucocitos, degradación de la disposición de la glucocálix, disfunción en la coagulación. (Jaramillo et al., 2012)

*Pulmón:* la lesión endotelial en la vasculatura pulmonar durante la sepsis altera el flujo sanguíneo capilar y aumenta la permeabilidad microvascular, lo que resulta en un edema pulmonar intersticial y alveolar. (Corretger Rauet, 2011)

*Intestinos:* La depresión de la actividad de barrera normal del intestino que se reporta durante sepsis favorece a la translocación de bacterias y endotoxinas a la circulación mayor (posiblemente a través de linfáticos, en lugar de la vena porta) y extendiendo la respuesta séptica. (Arnold et al., 2009)

*Hígado:* La alteración en el sistema funcional encargado de la eliminación de sustancias de desecho y de protección inmunológica (SER), causado por endotoxinas, permite la propagación directa de estos productos, dando como resultado la transmisión directa de

estos productos, causando potenciales daños en la circulación sistémica. (Kaffarnik et al., 2013)

*Riñón:* La hipoperfusión, hipoxemia, hipertensión arterial sistémica, vasodilatación, liberación de citoquinas, son elementos que coadyuban para lesión renal. Durante el fenómeno séptico se produce una adaptación bioenergética de las células epiteliales tubulares inducida por una inflamación desregulada en respuesta a una disfunción microvascular peritubular. La creciente evidencia sugiere que la insuficiencia renal aguda séptica solo se sostiene en parte por hipoperfusión renal. (Corretger Rauet, 2011)

*Sistema Nervioso:* Las complicaciones en este sistema ocurren con frecuencia en pacientes sépticos, a menudo antes del fallo de otros órganos. Siendo las más comunes un sensorio alterado (encefalopatía).

La disfunción del SNC se asocia a alteraciones en el metabolismo y alteraciones en la señalización celular debido a mediadores inflamatorios. (Hochstadt et al., 2011)

La disfunción en la capa celular endotelial encefálica probablemente contribuye, causando una exagerada infiltración de leucocitos, la exposición a mediadores tóxicos a través de esta barrera. (Rizzo & Dudek, 2017)

La disfunción mitocondrial y la falla microvascular se desarrollan antes que las alteraciones en las funciones del SNC, medidos a través de potenciales evocados somatosensoriales. (Saldaña, 2011)

La estimulación del nervio vago aferente durante el proceso séptico incrementa la segregación de hormona liberadora de corticotropina (CRH), ACTH y cortisol la estimulación vagal externa previene el inicio del shock después de la vagotomía, mientras que un agonista del receptor de acetilcolina disminuye la respuesta patológica a la sepsis. (Chappell, Jacob, Hofmann-Kiefer, Conzen, & Rehm, 2008)

#### **1.1.10. COMPLICACIONES**

##### **DISFUNCIÓN RENAL**

El gasto cardíaco reducido comúnmente causa oliguria transitoria que se revierte tras la corrección del volumen; la anuria es rara. Si bien la insuficiencia renal aguda es habitual,

rara vez se afilia con alteraciones histológicas.(Lococo, Fazzini, Quevedo, & Renzo, 2018)

## DISFUNCIÓN DEL MIOCARDIO

La disfunción miocárdica suele ser transitoria y no grave. Rara vez se produce la muerte. Los elementos depresores del miocardio en la circulación son la causa. Después de una apropiada reanimación con líquidos, se deben considerar los agentes inotrópicos vasoactivos.

Se ha demostrado que el inicio de fármacos que mejoran la contracción miocárdica y vasoactivos en el choque refractario de fluidos mejora los resultados. (Andresen & Regueira, 2010)

## COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA.

Aun no se han realizado estudios sobre transfusión de plaquetas y factores de espesamiento(coagulación) en niños para la CID y la coagulopatía en la sepsis.

Conservar el número de plaquetas > 50 000 /  $\mu$ l para evitar hemorragia cerebral. (Arnold et al., 2009)

Se debe administrar plasma fresco congelado para normalizar el perfil de coagulación a fin de lograr una proporción normalizada internacional normal. (Rizzo & Dudek, 2017)

El crioprecipitado tiene una mayor concentración de factor VIII y fibrinógeno y se puede usar para tratar la hipofibrinoginemia. (Kim & Park, 2018b)

## HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia moderada: 2.0-3.0mmol / L glucosa sanguínea. La hipoglucemia grave <2.0 mmol / L. glucosa en sangre.

Durante el proceso séptico el glucógeno puede agotarse; por lo tanto, es imprescindible controlar y tratar la hipoglucemia para proporcionar un suministro de glucosa adecuado para la edad (por ejemplo, 2 ml / kg de 10% dextrosa intravenosa). (Kutko et al., 2003)

## HIPERGLUCEMIA

Se produce un incremento de glucosa y también como un efecto secundario del uso de corticosteroides. Aunque se sabe que la hiperglucemia está asociada con resultados adversos en múltiples entornos clínicos (incluidos los cuidados intensivos pediátricos), una recomendación firme para el control glucémico aún está por surgir de la literatura científica. (Hotchkiss & Karl, 2003)

La práctica de los autores es introducir tratamiento continuo por infusión con insulina si dos valores seguidos de glucosa sérica superan los 12 mmol / l (si el paciente está en pediatría cuidados intensivos).

## ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

El funcionamiento de la ECN no se comprende completamente. Los factores de riesgo son, la inmadurez intestinal, prematuridad, colonización inadecuada de flora intestinal, disminución de perfusión intestinal, alimentación con leches artificiales, y transfusión electiva de glóbulos rojos. (Jaramillo et al., 2012)

## DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA

Durante la sepsis la terapia de la FMO es de apoyo principalmente, estos incluyen tratamiento antibiótico efectivo, tratamiento dirigido a objetivos (para revertir la hipotensión, anemia, coagulopatía, sangrado y shock), y cuidados de apoyo estándar en UCIP. (Corretger Rauet, 2011)

## HIPOCALCEMIA

Se ha observado que la alteración en los niveles séricos de calcio es común en niños ingresados en UCIP, siendo más común en choque séptico.

Se reconoce que la hipocalcemia contribuye a la función cardíaca deficiente. El gluconato de calcio intravenoso al 10% es el tratamiento recomendado. Esta recomendación no se basa en evidencia específica de ensayos controlados aleatorios. (Netea et al., 2016)

## SÍNDROME EUTIROIDEO

En pacientes sépticos se ha descrito el síndrome eutiroideo, son enfermos que presentan un gasto cardíaco bajo, debiéndose medir la función tiroidea y considerar el inicio de terapia de reemplazo hormonal. (van der Spek, Fliers, & Boelen, 2017)

El descubrimiento más frecuente en este síndrome posterior a situaciones de estrés es la disminución en valores de T3, asociado a valor bajo de T4. (Degroot, Jameson, & McLean, 2008)

Algo particular de este síndrome es que la reducción de los niveles de T3 y T4 no se asocia a una elevación simultánea en el valor de tirotropina (TSH). Por el contrario, el nivel de TSH podría descender debido a la inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (Fliers, Bianco, Langouche, & Boelen, 2015)

Actualmente se considera que la patogenia del SEE implica una alteración en la expresión de la desyodasa tipo I, la cual transforma la T4 en T3. Factores como la regulación positiva de la desyodasa tipo II en el tercer ventrículo, producción menor de leptina en ayunas inducen una alteración del eje HHT generando transformación incrementada de T4 en T3 en el hipotálamo (van der Spek et al., 2017)

## SECUELAS NEUROLÓGICAS.

Las deficiencias neurológicas focales y la sordera son complicaciones conocidas. La mortalidad y la morbilidad son más altas para la meningitis neumocócica que para la meningitis meningocócica. (Schmutzhard & Pfausler, 2017)

### **1.1.11. DIAGNOSTICO**

Se considera a la sepsis como una emergencia crítica, ya que esta puede progresar rápidamente hasta la falla de un órgano, el shock y la muerte, es imperativo el temprano reconocimiento de esta afección. El inicio de antibióticos oportunos y otras terapias de apoyo mejoran los resultados. (Jaramillo et al., 2012)

Cualquier alteración en la presentación normal clínico del paciente deben hacernos sospechar de sepsis.

Si bien las pruebas de laboratorio (como hemocultivos y biomarcadores) son útiles para asegurar o respaldar el diagnóstico, éste debe realizarse inicialmente utilizando el criterio clínico. (Black et al., 2005)

No siempre los criterios científicos no clínicos y clínicos coinciden, ya que aproximadamente más de 1/3 de los enfermos que tienen sepsis clínica no siguen protocolos institucionales.

Por lo tanto, cuando se sospecha la sepsis por motivos clínicos, generalmente es mejor iniciar tratamiento oportuno y continuar hasta la exclusión de sepsis. (Karzai, Oberhoffer, Meier-Hellmann, & Reinhart, 2007)

#### **1.1.11.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

El diagnóstico clínico es influenciado en pediatría debido a diversos factores, como son uno de ellos la edad, los pacientes pediátricos de mayor edad pueden presentar un foco de infección localizado, los bebés y los neonatos generalmente presentan síntomas y signos no específicos. (Faix, 2013)

Siempre considerar establecer sepsis o choque séptico si un niño tiene una contaminación sospechada o probada y además 2 de los siguientes:

- ✓ Hiperpirexia o hipopirexia corporal  $<36^{\circ}\text{C}$  o  $>38.5^{\circ}\text{C}$
- ✓ Taquicardia inapropiada (de acuerdo con los criterios locales o la guía avanzada de soporte vital pediátrico)
- ✓ Estado mental alterado (como somnolencia, irritabilidad, letargo, confusión)
- ✓ Disminución en la perfusión periférica o llenado capilar prolongado.

#### **1.1.11.2. PRUEBAS DE LABORATORIO**

Las pruebas de laboratorio proporcionan información útil adicional, son consideradas de apoyo, sin embargo, éstas no confirman o rechazan el diagnóstico de sepsis. Es la

presentación clínica del paciente la cual dirigirá al médico a tomar muestras microbiológicas específicas. (Assicot et al., 1993)

Se puede considerar toma de muestra sanguínea para el estudio de PCR meningocócica para ayudar a confirmar el diagnóstico en casos clínicos equívocos de sepsis meningocócica, serología sérica o la PCR para virus respiratorios u oportunistas puede considerarse en niños inmunocomprometidos con sepsis (como un niño neutropénico que recibe quimioterapia para la leucemia). Sin embargo, debemos estudiar los protocolos locales respectivamente a la recolección y prueba de muestras. (Shankar-Hari et al., 2016a)

A pesar del adecuado muestreo microbiológico, en muchos niños con sepsis el patógeno no será identificado, a esto se le conoce como sepsis con cultivo negativo. (Assicot et al., 1993)

#### **1.1.11.2.1. BIOMARCADORES**

Los biomarcadores han variado con la evolución del conocimiento en el origen y la evolución de la sepsis. Por lo tanto, la fase hiperinflamatoria temprana, las tres citoquinas proinflamatorias que produjeron SIRS (TNF, IL-1 $\beta$  e IL-6) y PCR fueron las más importantes en los años ochenta. (Faix, 2013)

En 1904, William Osler señaló: "Parece que los pacientes se están muriendo no por sus infecciones, sino por su reacción a ellas".

Tillett y Francis (1930), descubrieron "La proteína C reactiva (PCR)" en un enfermo con neumonía lobar, esta se identificó como una proteína responsable de la precipitación del polisacárido C en el periodo inicial de la neumonía por *Streptococcus*. En el año 1990, varios investigadores observaron una mayor expresión de esta sobre la célula CD64 en la infección.

En 1993, la procalcitonina (PCT) se describió como un marcador de infecciones bacterianas. (Assicot et al., 1993)

La Conferencia Internacional sobre la sepsis (2001), incluyó en sus recomendaciones, PCR y la procalcitonina como biomarcadores en la sepsis. En 2008, se propuso la PCT como un marcador de diagnóstico adyuvante para diferenciar la infección bacteriana

aguda de otros estados inflamatorios. Sin embargo, y hasta ahora, no existe un marcador de oro para definir sepsis. (Rhodes et al., 2017)

En los últimos años, se han identificado alrededor de 178 moléculas diferentes como posibles biomarcadores, pero solo el 20% de ellas se han evaluado específicamente en la sepsis, sin alcanzar las características de un biomarcador ideal, sensible, específico que debería ser fácil de medir e interpretar, de bajo costo, fácil de implementar, reproducible. (Visveswari, Tan, Min, & Lateef, 2019)

### **1.1.12. PRONÓSTICO**

Sin tratamiento, la sepsis grave conlleva una proporción de personas que fallecen de aproximadamente 80%. Con tratamiento, la mortalidad general en niños y hasta 19 años es de aproximadamente el 10%. No hubo diferencia de género en los niños. (Sato & Nasu, 2015)

### **1.1.13. MANEJO Y TRATAMIENTO**

El tratamiento en pacientes pediátricos primero requiere un reconocimiento rápido, por lo tanto, se debe prestar atención a la educación y capacitación del personal de atención médica en el reconocimiento de señales de advertencia o adversas de sepsis para aceptar un tratamiento oportuno. (Delano & Ward, 2016)

### **TRATAMIENTO SEGÚN LOS LINEAMIENTOS Y PAQUETES DEL COLEGIO NORTEAMERICANO DE MEDICINA EN CUIDADO CRITICO**

El objetivo de utilizar un paquete de atención es lograr la confiabilidad en la entrega de todos los elementos clave de atención en un sistema de atención médica, y obtener mejores resultados. (Saldaña, 2011)

#### **1.1.13.1. LA INICIATIVA SEIS EN SEPSIS PEDIÁTRICA**

Es un modelo de un paquete de atención delineado para facilitar el reconocimiento rápido de la sepsis grave. Desarrollado por el Grupo de Pediatría de la Fundación de Sepsis del

Reino Unido, la Sepsis Seis Pediátrica es basado en el programa Sepsis Six para adultos. (Kumar, Jordan, Caesar, & Miller, 2015)

Se ha evidenciado que el programa realizado en adultos mejora la adherencia a los paquetes de reanimación generando reducción en morbi mortalidad.

La Iniciativa Seis pediátrica no reemplaza la guía existente de ACCM-PALS; es una solución operativa para mejorar la adherencia a la directriz. Está diseñado para potenciar la medicina, es por lo que las enfermeras/os deben reconocer la sepsis en forma temprana para el inicio antibiótico oportuno. (de Oliveira et al., 2008)

En los 60 minutos iniciales se debe realizar:

- ✓ Administrar oxígeno suplementario.
- ✓ Obtener acceso intravenoso o intraóseo y se deben realizar análisis de sangre que incluyan hemocultivos, glucosa en sangre (se debe tratar la glucosa en sangre baja) y gases sanguíneos.
- ✓ El hemograma completo, el lactato sérico y la PCR también deben solicitarse para la evaluación inicial
- ✓ Los antibióticos intravenosos o intraóseos de amplio espectro deben administrarse con según los protocolos locales restablecimiento de la volemia
- ✓ Los médicos o especialistas superiores experimentados deben participar y consultar con anticipación.
- ✓ El soporte vasoactivo-inotrópico debe considerarse temprano si los parámetros fisiológicos normales no se reestablecen posterior a la administración de 40 ml / kg de líquidos. Adrenalina (epinefrina) o la dopamina se puede administrar por vía intravenosa periférica o por vía intraósea. (Han et al., 2003)

#### **1.1.13.2. VÍA AÉREA Y SOPORTE RESPIRATORIO.**

El manejo se lo debe realizar según los algoritmos avanzados de apoyo vital y reanimación. Inicialmente a alto flujo y concentración durante la inestabilidad cardiovascular o el choque. (Delano & Ward, 2016)

### **1.1.13.3. ANTIBIOTICOTERAPIA**

Un estudio realizado en adultos ha destacado que, por cada hora de demora en el comienzo de la antibioticoterapia en el choque séptico, hay un aumento de la mortalidad del 7,6%. Solo hay unos escasos estudios similares en pacientes pediátricos, pero existen pruebas concluyentes de que la aplicación temprana de antibióticos también salva vidas en niños. (Maitland et al., 2011)

En un estudio retrospectivo de 80 niños, se observó que aquellos que recibieron antibióticos oportunos (dentro de la primera hora) de ingreso tenían valores séricos de lactato y PCR más bajos en los 60 primeros minutos. (Odetola, Gebremariam, & Freed, 2007)

Otro estudio retrospectivo de 130 niños y choque sépticos informó un aumento en el odds ratio (3.92) para la mortalidad en salas de terapia intensiva pediátricas que recibieron antibióticos más de 3 horas desde la identificación de la sepsis. (Quinten, van Meurs, Wolffensperger, ter Maaten, & Ligtenberg, 2017)

Para la selección del correcto antibiótico hay que basarse en el síndrome clínico, la enfermedad subyacente, la intolerancia a la medicina y la susceptibilidad a los patógenos locales. Es una buena práctica revisar la antibioticoterapia diariamente para determinar el efecto clínico y reducir la escala cuando sea apropiado. (Han et al., 2003)

Una duración de antibioticoterapia de 5 a 7 días sería suficiente para tratar las infecciones no complicadas. En casos de infecciones profundas o diseminadas, en pacientes inmunocomprometidos, pueden requerirse tratamientos prolongados de antimicrobianos. (Vattanavanit, Buppodom, & Khwannimit, 2018)

Debemos asesorarnos con un infectólogo si hay alguna característica inusual en el caso, y sobre la elección antimicrobiana apropiada, así como la duración del tratamiento si la condición clínica no está mejorando. (Kim & Park, 2018b)

Para bebés y niños pequeños, los regímenes de antibióticos empíricos deben incluir la cobertura de los organismos prevalentes más comunes (como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*). (Anand, Ray, Srivastava, & Bhargava, 2016)

En infecciones nosocomiales se puede usar una penicilina de espectro extendido (como piperacilina con tazobactam) o un carbapenem (como meropenem).

Se recomienda el uso de vancomicina para cubrir los estafilococos coagulasa negativa asociada con catéter vascular y MRSA. (Chappell et al., 2008)

La clindamicina debe usarse para los síndromes de choque tóxicos inducidos por toxinas con hipotensión refractaria. (Maitland et al., 2011)

#### **1.1.13.4. TRANSFUSIÓN DE SANGRE**

La hemoglobina es esencial para el suministro de O<sub>2</sub> a los tejidos y es sustancial en el manejo general del niño séptico que es hemodinámicamente inestable (bajo gasto cardíaco, baja presión arterial media) con suministro de oxígeno deficiente.

Por lo tanto, se recomienda que en estos pacientes se mantenga una concentración de hemoglobina > 10 g / dL. (Arriagada et al., 2015)

#### **1.1.13.5. FLUIDOTERAPIA**

No fue hasta 1998 que los investigadores informaron el resultado del paciente cuando se realizó una reanimación con volumen agresivo (60 ml / kg de líquido en la primera hora) y se aplicaron terapias dirigidas a los objetivos a los niños con shock séptico.

Se realizaron ensayos de reanimación con líquidos desde 2002. Varios ensayos aleatorios demostraron que cuando los niños en su mayoría estadio III de la clasificación de shock de la OMS (presión del pulso estrecho / taquicardia) y algunos estadios IV (hipotensión) recibieron resucitación con líquidos hubo cerca del 100% de supervivencia independientemente del fluido utilizado. (Gelbart, 2018)

El “shock séptico pediátrico” suele asociarse con hipovolemia grave, y los niños con frecuencia responden bien a la reanimación con volumen agresivo. (Frazier & Muszynski, 2015)

En la campaña “sobreviviendo a la sepsis” se establecieron pautas pediátricas, en las cuales se recomienda la administración de líquidos, antibióticos, agentes vasoactivos por vía endovenosa para la reanimación en la hora 1 de reconocimiento y atención del paciente con shock séptico. (Workman et al., 2016)

### **1.1.13.6. AGENTES VASOACTIVOS FARMACOTERAPIA CARDIOVASCULAR.**

Al considerar el uso de agentes cardiovasculares como tratamiento de choque séptico en niños, se deben enfatizar varios puntos importantes. La primera es que el shock séptico representa un proceso dinámico, por lo que los agentes seleccionados y su dosis de infusión deben modificarse con el tiempo, y hacerlo en función de una adecuada irrigación de órganos. (Sato & Nasu, 2015)

También es importante reconocer que los agentes vasoactivos se caracterizan por efectos variables sobre la RVS y la RVP (es decir, vasodilatadores o vasopresores), la contractilidad (es decir, la inotropía), la frecuencia cardíaca (cronotropía) y la lusotropía (relajación del ventrículo). Estos efectos farmacológicos están determinados por la farmacocinética-dinamia del agente con respuesta del paciente. (Schlapbach et al., 2017)

En niños sépticos críticamente enfermos, la perfusión del hígado y el riñón a menudo se altera, generando cambios en la farmacocinética de estos fármacos con concentraciones más altas observadas de lo previsto. (Yuki & Murakami, 2015b)

### **1.1.13.7. INOTRÓPICOS**

Dopamina (5–9  $\mu\text{g}$  / kilo / minuto), dobutamina o epinefrina (0,05–0,3  $\mu\text{g}$  / kg / min) como primera ayuda inotrópica.

La dobutamina se puede usar cuando hay un estado bajo de CO con una RVS adecuada o aumentada. La dobutamina o la dopamina de dosis media pueden usarse como primera línea de apoyo inotrópico si están respaldados por datos clínicos y objetivos (p. Ej., Evaluación de la contractilidad por ecocardiograma) cuando uno de los objetivos iniciales es aumentar la contractilidad cardíaca en pacientes con presión arterial normal. (McIntosh, Tong, Deakyne, Davidson, & Scott, 2017)

Sin embargo, los niños menores de 12 meses pueden ser menos sensibles a la Dobutamina o al shock bajo de CO refractario a la dopamina que puede revertirse con la infusión de epinefrina. La epinefrina se usa más comúnmente en niños que en adultos. Está claro que la epinefrina tiene potentes efectos inotrópicos y cronotrópicos, pero sus efectos sobre RVP y la respuesta al estrés endocrino pueden ocasionar problemas adicionales. (Louden & Rutman, 2018)

A dosis menores de infusión ( $= 0,3 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ ), la epinefrina tiene mayores efectos  $\beta_2$  adrenérgicos en la vasculatura periférica con poco efecto  $\alpha$ -adrenérgico, produciendo RVS disminución, especialmente en el musculo estriado y en la piel. Esto redirige el flujo sanguíneo lejos de la circulación esplácnica, aunque la presión arterial y el CO aumenten. (Workman et al., 2016)

La epinefrina estimula la producción de glucosa y la glucogenólisis, e inhibe la función de la insulina, lo que lleva a hiperglucemia. Además, como parte de la estimulación de la gluconeogénesis, la epinefrina aumenta el transporte del lactato al hígado como sustrato para producir glucosa (el ciclo de Cori). (Martín & Weiss, 2015)

Por lo tanto, los pacientes en infusión de epinefrina han aumentado las concentraciones de lactato en plasma no dependiente de alteración en la irrigación de los órganos, lo que hace que este parámetro sea algo más difícil de interpretar en niños con shock séptico. (Westphal, Silva, Salomão, Bernardo, & Machado, 2011)

#### **1.1.13.8. VASOPRESORES**

Los vasopresores pueden ajustarse a los puntos finales de la presión de perfusión (MAP-CVP) o RVS que promueven la producción óptima de orina y el aclaramiento de creatinina, pero se debe evitar una vasoconstricción excesiva que comprometa el flujo microcirculatorio. (Sato & Nasu, 2015)

El efecto vasopresor se puede obtener con diferentes fármacos simpaticomiméticos. No hay evidencia clara que apoye el uso de un fármaco vasoactivo específico sobre otro (dopamina  $> 15 \mu\text{g} / \text{kilo} / \text{minuto}$ , epinefrina  $> 0.3 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$  o norepinefrina). (McIntosh et al., 2017)

#### **1.1.13.9. CORTICOIDES**

Varios estudios sugieren cambios en el eje suprarrenal hipopituitario, cambios en el receptor de glucocorticoides y cambios en el metabolismo del cortisol durante la sepsis. Las posibles razones para corticoterapia en la sepsis son los efectos farmacológicos beneficiosos sobre el corazón y grandes vasos y las propiedades antiinflamatorias. (Rochweg et al., 2018)

Un estudio prospectivo reciente de niños críticamente enfermos informó una prevalencia de insuficiencia suprarrenal relativa en niños críticamente enfermos de 30.2% en día 1 ingreso y 19.8% en el día 2 de ingreso como se define por aumento en valor de cortisol de menos de 9  $\mu\text{g} / \text{dL}$  después de la administración de dosis bajas (1  $\mu\text{g}$ ) de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). (Atkinson et al., 2014)

La prevalencia de insuficiencia suprarrenal relativa informada en otros estudios es muy variable según los criterios diagnósticos utilizados y sigue siendo algo arbitraria. Las concentraciones bajas o bajas de cortisol en suero se asocian con una mayor mortalidad por sepsis. Un corte de menos de 25  $\mu\text{g} / \text{dL}$  en adultos con shock séptico se ha descrito como útil para predecir la respuesta hemodinámica a la terapia con cortisol. (Rodríguez & Rojas Borroto, 2014)

En los niños, una concentración sérica de cortisol superior a 36  $\mu\text{g} / \text{dL}$  y disfunción con ACTH pueden predecir una falta de respuesta a la corticoterapia exógena. Muchos elementos contribuyen a la controversia diagnóstica. En un estudio, los enfermos con insuficiencia suprarrenal relativa tenían concentraciones de cortisol basal más altas que aquellos sin insuficiencia suprarrenal relativa. (Zimmerman, 2017)

La mortalidad se correlaciona con un mayor grado de supresión del metabolismo de los corticosteroides. Los pacientes en riesgo de cortisol / aldosterona inadecuados por la reducción debida a insuficiencia suprarrenal absoluta en el establecimiento del shock incluye niños con púrpura fulminante y síndrome de Waterhouse-Friderichsen, niños que previamente recibieron terapias con esteroides para enfermedades crónicas y niños con anomalías hipofisarias o suprarrenales. (Menon & McNally, 2018)

Estos pacientes pueden beneficiarse de las dosis de estrés de hidrocortisona en una etapa temprana de la enfermedad, en presencia de sepsis sin shock. La necesidad de reemplazo de mineralocorticoides por separado durante una enfermedad crítica no está clara. La administración de fludrocortisona además de la hidrocortisona se sugirió en el choque séptico con el beneficio de acortar el tiempo de la administración de norepinefrina en el subgrupo séptico, sobre la terapia con hidrocortisona sola. (Odetola et al., 2007)

Sin embargo, la actividad mineralocorticoide de la hidrocortisona sola puede ser suficiente y no debe ser  $> 200 \text{ mg} / \text{d}$  (equivalente a aproximadamente  $100 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{d}$ ) cuando se administra a adultos La actividad mineralocorticoide de la hidrocortisona se considera equivalente a  $150 \mu\text{g} / \text{m}^2 / \text{d}$  de 9 $\alpha$ -fludrocortisona cuando un total se alcanza

una dosis diaria de 20 a 50 mg de hidrocortisona La literatura pediátrica carece de ECA grandes que evalúen el beneficio de los corticosteroides específicamente en el choque toxico refractario, y un metaanálisis pediátrico que evalúa el papel de los corticosteroides en el shock no demostró beneficios . (Lamontagne et al., 2018)

La literatura pediátrica carece de RCTs grandes que evalúen el beneficio de los corticosteroides específicamente en los shocks descritos y un metaanálisis pediátrico que evalúa el papel de los corticosteroides en el shock no demostró beneficio. (Rochweg et al., 2018)

#### **1.1.13.10. EQUIPO DE RESPUESTA RÁPIDA A LA SEPSIS**

Un recurso importante disponible para abordar la evaluación inicial y el inicio oportuno del tratamiento para pacientes en estado crítico es un RRT / MET (Rapid response teams), dedicado y entrenado específicamente para tratar pacientes sépticos de manera estandarizada. (Ju, Al-Mashat, Rivas, & Sarani, 2018)

Los sistemas de atención médica han comenzado a incorporar la sepsis como una entidad específica cuando se trata de activar el sistema de respuesta rápida (RRS), con el objetivo principal de crear conciencia entre los proveedores de atención médica y el personal sobre la importancia de la identificación y el manejo tempranos de estos pacientes. (Shankar-Hari et al., 2016b)

Estos equipos suelen ser multidisciplinarios y están formados por enfermeras, terapeutas respiratorios, personal de cuidados críticos y farmacéuticos capacitados en el reconocimiento e implementación de protocolos específicos para la sepsis. La sepsis específica RRT / MET evalúa a estos pacientes de manera estandarizada, utilizando criterios diagnósticos establecidos, como (SIRS) / puntuaciones de evaluación de disfunción orgánica secuencial (SOFA), puntuaciones modificadas de alerta temprana (MEWS) o fisiología básica y parámetros de trabajo de laboratorio para reconocer a los pacientes en riesgo. (Roney et al., 2015)

Lo que hace diferente a los equipos de respuesta a la sepsis es su educación en el reconocimiento temprano de la sepsis, la terapia de reanimación y la administración rápida de un tratamiento antibiótico adecuado, a menudo como parte de una iniciativa en todo el hospital. (Martin & Weiss, 2015)

## **1.2. MARCADORES PRONÓSTICOS**

### **1.2.1. LACTATO**

Se sabe que una concentración elevada de lactato en pacientes sépticos es un marcador de la gravedad de la enfermedad mas no una indicación de metabolismo anaeróbico. Por lo tanto, aumentar el suministro de oxígeno para tratar una deuda del oxígeno inexistente puede ser un arma perjudicial. (Marik & Bellomo, 2013)

En los estudios pediátricos, los niveles iniciales elevados de lactato se han correlacionado con una mayor mortalidad, y la disminución de las tendencias de lactato en el transcurso de tiempo parece correlacionarse con la recuperación. (Davis et al., 2017)

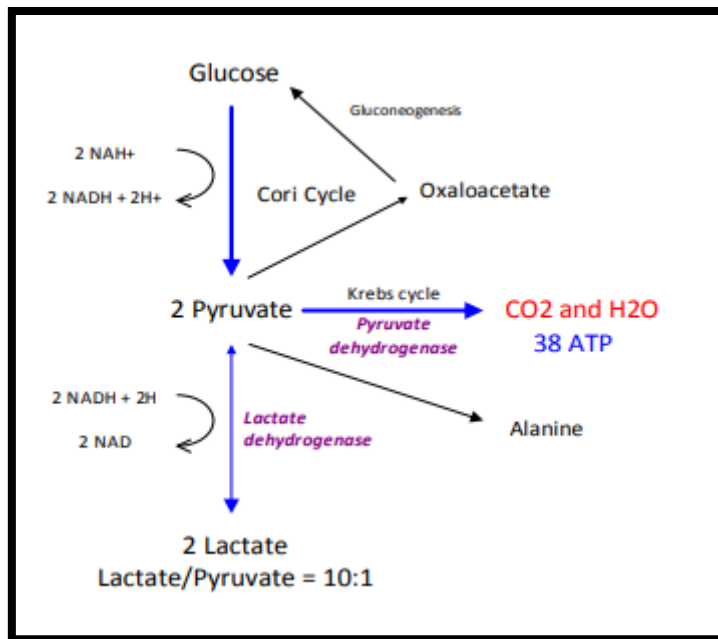
#### **1.2.1.1.METABOLISMO DEL LACTATO**

El lactato se produce por glucólisis y se metaboliza por el hígado y, en menor medida, por el riñón. (Marik & Bellomo, 2013)

Esta reacción favorece la formación de lactato, produciendo una proporción de lactato / piruvato diez veces mayor. En condiciones fisiológicas, el lactato es producido por los músculos (25%), la piel (25%), el cerebro (20%), el intestino (10%) y los glóbulos rojos (20%). La hiperglucólisis da como resultado una mayor formación de lactato. El equilibrio entre la producción y consumo determinan el equilibrio del valor de lactato arterial.

En general, esta concentración es inferior a dos micromoles/litro, aunque la producción diaria de lactato es en realidad de 1500 mmol / l. (Rhee & Klompas, 2017)

**Figura 1:** Producción de Lactato.



**Fuente:** Tomado de Marik PE, Bellomo R, Demla V. Lactate clearance as a target of therapy in sepsis: a flawed paradigm, 2013.

### 1.2.1.2. LACTATO COMO PREDICTOR DE ESTRÉS METABÓLICO.

Varios estudios realizados hacen más de cuatro décadas proporcionan pruebas sólidas de que la hiperlactatemia observada durante los estados de shock probablemente no sea causada por la hipoxia tisular.

Levy y colaboradores (2006) demostraron en enfermos con choque séptico que el músculo esquelético era la fuente principal de formación de lactato como resultado de la glucólisis aeróbica exagerada estimulado por  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATP}$ .

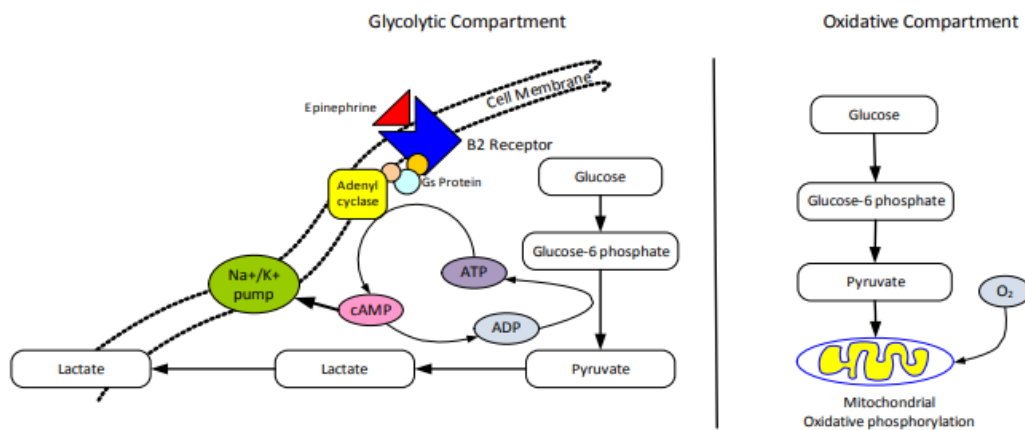
Este estudio demostró que el aumento de la glucólisis aeróbica en el músculo esquelético es secundario a la actividad de  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATP}$  estimulada por epinefrina y no la glucólisis anaeróbica (debido a la hipoxia tisular) es la principal fuente de hiperlactacidemia en la sepsis. (Puskarich et al., 2013)

El estado hipermetabólico con un aumento de la actividad de  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATP}$  resulta en una glucólisis acelerada y genera piruvato y lactato a un ritmo mayor.

Si la glucólisis se produce a una velocidad que supera la del metabolismo oxidativo, es posible que parte del piruvato no se metabolice de manera oxidativa en el ciclo del ácido tricarbóxico y se convierta en lactato.

El resultado será un aumento concomitante tanto en el piruvato como en el lactato con una proporción de lactato / piruvato sin cambios (L / P). Esta observación ha sido demostrada en pacientes sépticos. (Dezman et al., 2018)

**Figura 2:** Glycolytic pathway



**Fuente:** Tomado de Marik PE, Bellomo R, Demla V. Lactate clearance as a target of therapy in sepsis: a flawed paradigm, 2013.

### 1.2.1.3.UTILIDAD DEL LACTATO SÉRICO ELEVADO COMO ELEMENTO PRONÓSTICO DE MUERTE EN SEPSIS SEVERA

Algunos estudios señalan que un aumento de lactato sérico (2 a 9mmol/L) sería equiparable a incremento en muerte del 10 al 90%, relacionando justamente con la hiperlactacidemia en estos pacientes con sepsis severa y shock séptico. (Arnold et al., 2009)

#### **1.2.1.4.LACTATO NIVELES SÉRICOS EN SEPSIS**

El lactato sérico se utiliza normalmente para evaluar la seriedad de la enfermedad, la reacción al tratamiento y el pronóstico. (Pacheco-Rosas, Huelgas-Plaza, & Miranda-Novales, 2014)

Las recientes guías de sepsis-3 recomiendan que la persistencia de un lactato sérico más de 2 mmol / L, tras una adecuada reanimación con líquidos, debe incluirse como un nuevo criterio cuando se define clínicamente el shock séptico. (Vásquez-Titrado, Gustavo; García, Angélica; Evangelista, 2015)

La literatura publicada ha demostrado que las altas concentraciones de lactato sérico podrían ser un predictor de mortalidad, mientras que se ha comunicado que los niveles reducidos de lactato están asociados con resultados clínicos mejorados. (Arnold et al., 2009)

Vincent et al. (2008), publicaron un excelente artículo de revisión sobre el valor de la cinética del lactato en sangre en pacientes en estado crítico, los autores buscaron sistemáticamente las literaturas publicadas, recogidas de datos de 96 estudios, y concluyó que un mejor resultado se asoció a la concentración sérica de lactato disminuida.

#### **AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN DE LACTATO POR CÉLULAS INMUNES ACTIVADAS A TRAVÉS DEL GLICOLISIS AERÓBICA**

Otto Warburg (1924) observó que varias células cancerosas metabolizan la glucosa directamente a lactato sin importar la presencia de abundante oxígeno en el ambiente. Inicialmente denominado el efecto Warburg, este evento se conoce más comúnmente como glucólisis aeróbica.

Recientemente, se ha observado la utilización transitoria de la vía metabólica aeróbica para generar por medio de la oxidación de la glucosa, energía. en muchas células inmunes activadas, aunque es significativamente menos favorable energéticamente, hay varias ventajas para este tipo de metabolismo en relación con la función inmunitaria. (Ferguson et al., 2018)

Primero, una respuesta inmune adecuada requiere una rápida producción de energía, y la glucólisis aeróbica proporciona el ATP esencial de inmediato. () En segundo lugar, esta glucólisis aeróbica y los aumentos paralelos en la ruta fosfato de pentosa proporcionan importantes precursores para la generación de lípidos, aminoácidos y nucleótidos indispensables para un rápido crecimiento y proliferación celular. (Gaines, Patel, Williams, & Cruz, 2012)

#### LA PRODUCCIÓN DECRECIENTE DE LACTATO MEJORA EL RENDIMIENTO DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS RATONES SÉPTICOS.

Nalos et al. (2016), utilizaron análisis transcriptómico para examinar el metabolismo celular en las células sanguíneas circulantes de pacientes críticamente no hipóxicos, y se observó una reprogramación significativa de las vías metabólicas durante una enfermedad crítica.

Estos autores concluyeron que la glucólisis aeróbica existe en células no hipóxicas durante una enfermedad crítica. Palsson-McDermott et al. (), han demostrado que la estimulación de macrófagos con LPS aumentó significativamente la señal del piruvato quinasa M2 (PKM2), un modulador crítico de producción de IL-1b, polarización de macrófagos, reprogramación glucolítica y metabolismo de Warburg. (Samaraweera, Gibbons, Gour, & Sedgwick, 2017)

Xie et al. (2016), del mismo grupo informaron que la glucólisis mediada por PKM2 promueve la activación del inflamasoma mediante la modulación de la fosforilación de EIF1AK2 en macrófagos. La inhibición farmacológica de la vía PKM2-EIF2AK2 protege a los ratones de la endotoxemia letal y la sepsis polimicrobiana, la inhibición del evento Warburg por 2-deoxi-Dglucosa (2-DG) o por el inhibidor de PKM2 también mejora notablemente el resultado de supervivencia en la sepsis polimicrobiana y reduce la Lactacidemia y HMGB1 expresión. (Aramburo et al., 2018)

Wang et al. (2006) formaron una observación similar de que la inhibición del fenómeno Warburg por 2 DG mejoró significativamente el resultado de supervivencia en la sepsis bacteriana y disminuyó la actividad inflamatoria producida por LPS in vivo.

La literatura actual publicada indica que, en sí, la sepsis y la endotoxina podrían aumentar el metabolismo aeróbico y producir más lactato alterando la función celular inmune. (Nolt et al., 2018)

### 1.2.1.5. LACTATO Y LA INMUNIDAD

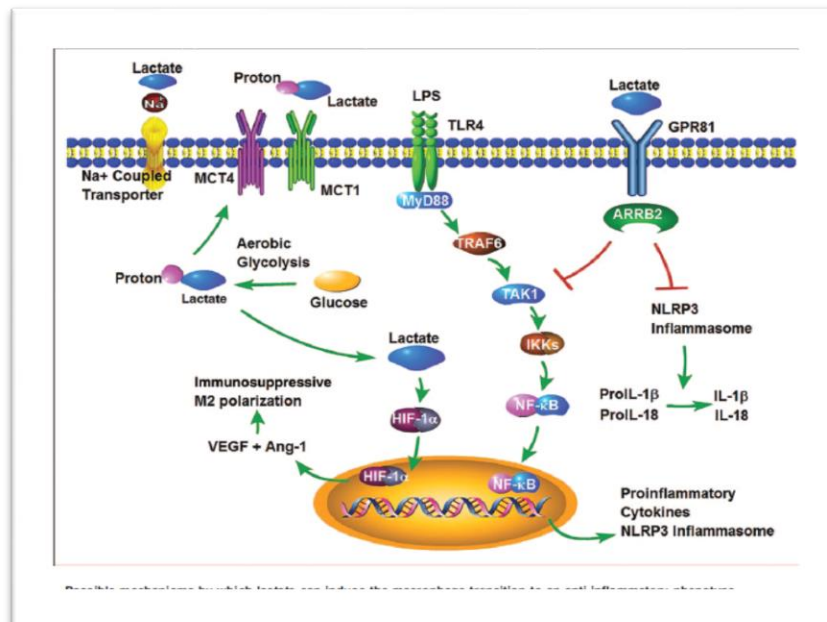
#### 1.2.1.5.1. EL LACTATO MODULA LA RESPUESTA INMUNE

Estudios previos han demostrado que los niveles altos de lactato podrían regular a la baja las enzimas glucolíticas hexokinasa y fosfofructoquinasa en muchas clases celulares.

Por consiguiente, dada la importancia del fenómeno Warburg en las células inmunes activadas, la regulación a la baja de estas enzimas glucolíticas limitantes de la velocidad genera repercusiones en la función celular. (Fonseca-ruiz, 2018)

De hecho, estudios sugieren que el lactato derivado de tumores tiene efectos inmunosupresores clínicamente relevantes en unos distintos tipos celulares en el microentorno circundante. (Haas et al., 2015)

**Figura 3:** Lactate and immunosuppression in sepsis



**FUENTE:** Benjamin Nolt, et al, Department of Surgery, James H. Quillen College of Medicine, East Tennessee State University, Johnson City, Tennessee, 2017

#### **1.2.1.5.2. LACTATO Y FUNCIÓN CELULAR INMUNE E INNATA**

Estudios recientes y en curso han explorado los posibles efectos inmunomoduladores del lactato en células inmunes innatas, principalmente macrófagos y CD. Estas células desempeñan un elemento primordial como APC y actúan como guardianes para la activación de linfocitos B y células T en la respuesta adaptativa. (Kohn, Fustiñana, & Jabornisky, 2019)

Una característica prominente de la sepsis prolongada es el desarrollo inapropiado de la tolerancia inmunológica hacia los patógenos. Por ejemplo, los países en desarrollo hacen la transición hacia un fenotipo progresivamente tolerogénico y promueven la inmunosupresión. (Arnold et al., 2009)

Estudios recientes han informado que la adición de lactato exógeno al medio de crecimiento que contiene CD indujo la reprogramación metabólica y, en última instancia, provocó que las células inmunes innatas se adaptaran a un fenotipo más tolerogénico. (Haas et al., 2015)

Estos autores propusieron que el gradiente de concentración desfavorable de lactato puede prevenir su exportación mediada por difusión de DC inmunogénicas que dependen del evento Warburg. También se ha reportado que el lactato en las soluciones de diálisis peritoneal puede inhibir la maduración inducida por LPS de las CD. (Kohn et al., 2019)

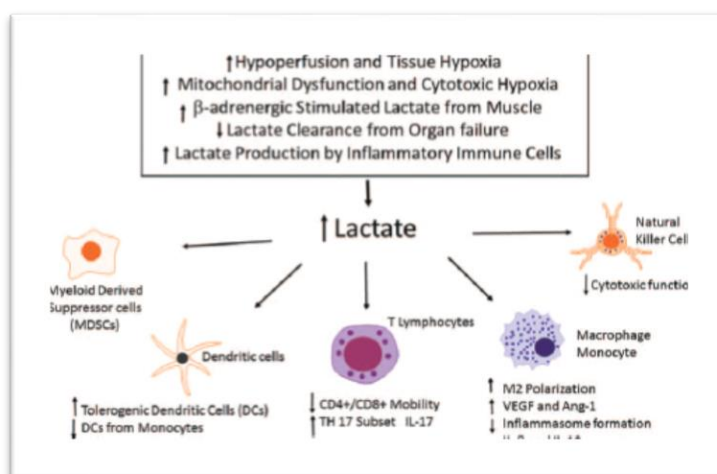
Recientemente, se han informado los efectos del lactato en el funcionamiento y la diferenciación de los macrófagos. En la etapa tardía séptica, a menudo se observan macrófagos con un fenotipo M2 predominantemente inmunosupresor, configuración que puede tener un papel clave en el origen y evolución de la disfunción del sistema inmunológico (Delano & Ward, 2016)

#### **1.2.1.5.3. LACTATO EN LA FUNCIÓN CELULAR INMUNE Y ADAPTATIVA.**

Además de influir en la función inmunitaria innata, también se ha reportado que el lactato tiene efectos en el funcionamiento celular T.

Haas y otros (2007) informaron recientemente que la acumulación de lactato en la sinovia de pacientes con artritis reumatoide puede desempeñar una clave en la localización celular T. Los estudios in vitro realizados por este grupo demostraron que el lactato de sodio inhibía la motilidad de las células CD4 $\beta$ , mientras que se requería un lactato ácido para inhibir la motilidad celular T CD8 $\beta$ . (Haas et al., 2015)

**Figura 4: LACTATE AND IMMUNOSUPPRESSION IN SEPSIS**



**FUENTE:** Tomado de Benjamin Nolt, et al, Department of Surgery, James H. Quillen College of Medicine, East Tennessee State University, Johnson City, Tennessee, 2017

### 1.2.1.6.EL LACTATO COMO MARCADOR DE GRAVEDAD EN PACIENTES CRÍTICOS.

Hace más de 50 años, Weil y sus colegas demostraron un aumento exponencial en la mortalidad de pacientes críticamente enfermos con concentraciones crecientes de lactato en sangre. (Dueñas et al., 2016)

Tanto los pacientes sépticos como los traumáticos han demostrado una asociación independiente entre hiperlactatemia con insuficiencia orgánica y mortalidad. Estos estudios sugieren que la mortalidad aumenta linealmente por encima de una concentración de lactato de aproximadamente 1 mmol / l y que esta asociación es independiente de la FMO o estado de choque. (Haas et al., 2015)

En pacientes con sepsis, se utiliza una concentración sérica de lactato  $> 4$  mmol / l como marcador de enfermedad grave con un alto riesgo asociado de muerte.

A. Aramburo, et al, (2018), sostienen que la hiperlactatemia es un biomarcador bien conocido de enfermedad grave que predice fuertemente la muerte en niños con sepsis bacteriana y malaria. (Aramburo et al., 2018)

Su valor pronóstico, la disponibilidad de las pruebas no invasivas en el punto de atención y respuesta inmediato han hecho de la medición del lactato una de las herramientas más ampliamente recomendadas para identificación oportuna de pacientes y la categorización de estos con sepsis grave. (Delano & Ward, 2016)

Newton, et al, refieren que las estrategias terapéuticas dirigidas a disminuir la hiperlactacidemia, en las determinaciones en serie del aclaramiento de lactato, podrían constituirse como instrumentos simples y clínicamente más valiosa que las mediciones iniciales de lactato, ayudando para guiar la reanimación. (Newton et al., 2005)

Dos metaanálisis han demostrado que la normalización temprana de la CL y el lactato son potentes predictores independientes de supervivencia en adultos críticamente enfermos. (Arnold et al., 2009)

Además, dos ensayos clínicos aleatorios mostraron que la orientación del tratamiento inicial a una LC preespecificada se asoció con resultados no inferiores o incluso superiores en comparación a la saturación venosa central, un marcador sustituto del gasto cardíaco y un tratamiento terapéutico invasivo estándar gol en la sepsis.(Faix, 2013)

Sin embargo, hasta la fecha solo unos pocos estudios pequeños han explorado en niños gravemente enfermos con sepsis el valor pronostico del aclaramiento de lactato.

Puskarich MA (2013, par 2), refiere que el FEAST, un ensayo aleatorio multicéntrico de control, que brinda una de las estrategias de reanimación con líquidos en niños febriles gravemente enfermos en el este de África, el mismo proporcionó una buena oportunidad para explorar el valor pronóstico del aclaramiento de lactato. (Puskarich et al., 2013)

### **1.2.2. ACLARAMIENTO DE LACTATO**

Alrededor de la década de 1980 varios estudios realizados en enfermos con choque séptico demostraron que la capacidad de "eliminar el lactato" a la normalidad se asociaba con un mejor resultado. Por lo tanto, se emitió el término 'aclaramiento de lactato'.

Posteriormente en el año de 1993, Abramson et al informaron que el "aclaramiento de lactato", definido como una disminución del lactato a menos de 2 mmol / l en 24 h, fue un predictor de supervivencia después de una lesión traumática. Mas tarde Nguyen y sus colegas (2004), popularizaron el concepto de eliminación de lactato. El termino clearance corresponde a la eliminación de una sustancia de la sangre, expresada como un volumen (mililitros) en el tiempo (minutos). (Marik & Bellomo, 2013)

Sin embargo, los cambios en los valores sanguíneos de lactato son la suma de la producción y eliminación continuas a través de la excreción (p. ej., orina, sudor) y su metabolismo (p. ej., la captación por las células como fuente directa de energía, la conversión a glucosa por el hígado). Hablar sobre el "aclaramiento de lactato" cuando se describe realmente una reducción en el nivel de sangre es incorrecto y engañoso. (Cardinal Fernández et al., 2009)

Tras la revisión de 96 estudios, Vincent et al concluyeron que, dadas las pruebas recientes, las mediciones cada 1-2 h darían datos clínicamente relevantes sobre la hipolactatemia.

Nguyen por otro lado refiere que el aclaramiento de lactato guarda relación importante en la disminución de disfunción multiorgánica, lo que lo transforma en un predictor de mortalidad. (Nguyen et al., 2004)

Se piensa según la práctica clínica que una disminución de lactato sérico se asocia con una mejoría en el estado circulatorio, es por esto por lo que suponemos que se trata de una reducción en la producción. Sin embargo, dado que el aclaramiento real tanto en pacientes sépticos estables como en shock séptico disminuye significativamente en este estado, la hiperlactatemia en curso puede reflejar un aclaramiento disminuido en lugar de un incremento. Esto se ve típicamente en presencia de shock con hepatitis isquémica asociada. (Delano & Ward, 2016)

Además, el complejo metabolismo inter e intracelular del lactato hace que nuestra comprensión de la fisiología del lactato en el estado de choque sea extremadamente limitada. (Hernandez et al., 2018)

### **1.2.2.1. VALOR PRONÓSTICO DEL ACLARAMIENTO DE LACTATO EN LAS PRIMERAS 6 HORAS DE EVOLUCIÓN EN PACIENTES SÉPTICOS.**

El valor normal de lactato arterial en individuos no estresados es  $1 \pm 0,5$  mEq/l, en pacientes críticos se eleva a  $2 \pm 0,5$  mEq/l. Se conoce como hiperlactacidemia a valores entre 2-5 mEq/l y acidosis láctica, con valores mayores.

En varios estudios Nguyen y colaboradores (2004), probaron la asociación entre el aclaramiento de lactato a las 6 horas, desde el ingreso a urgencias y el pronóstico en el enfermo que cursa un shock séptico.

El clearance de lactato hora 6 se calculó con la siguiente formula: “La diferencia entre Lactacidemia inicial (L0) menos la Lactacidemia a la sexta hora (L6) y la Lactacidemia inicial [(L0 – L6) / L0]. (Nguyen et al., 2010)

### **1.3. ÍNDICES PRONÓSTICOS**

En el año 1980 se diseñaron índices pronósticos de mortalidad derivados del PSI para aplicación en pacientes pediátricos en un intento de simplificar su aplicación.

El más utilizado es el índice PRISM desarrollado por Pollack et al. (López Álvarez et al., 2001)

Dada la ausencia de definiciones de SOFA específicas para la edad, desarrollamos un SOFA adaptado a la edad al definir la gravedad creciente de la disfunción cardiovascular y renal utilizando los valores de corte de PELOD-2 para la tensión media arterial y el aumento de creatinina en suero.

qSOFA se definió como una puntuación compuesta de tres variables binarias (taquipnea, alteración de la moción, hipotensión). Las puntuaciones de qSOFA específicas de la edad se definieron aplicando valores de corte específicos para la frecuencia respiratoria y tensión arterial sistólica, respectivamente, según las definiciones corregidas de sepsis pediátrica de 2005. (Prieto Espuñes et al., 2007)

### 1.3.1. PRISM III

Existen escalas útiles que nos permiten comparar la mortalidad observada en una población con la estimada a través de puntajes de predicción de mortalidad. Los objetivos de estas escalas realizadas rutinariamente en las unidades intensivas son las que permiten al personal de salud prever de manera más precoz la mortalidad, para ofrecer un buen nivel de atención, así como clasificar de mejor manera los pacientes, instaurando un tratamiento rápido e idóneo. El score PRISM, constituye un sistema de valoración pediátrico muy utilizado, además brinda un buen rendimiento predictivo de mortalidad. (Vásquez, Herrera, Tantaleán, & Escalante, 2016)

**Tabla 1: PRISM III**

PUNTAJE	RIESGO	PROBABILIDAD DE MUERTE
< 20 puntos	Bajo	35%
De 20 a 29 puntos	Moderado	40-80%
>30 puntos	Alto	>80%

Fuente: Guignan Odaly. Aplicación de la Escala de Riesgo de Mortalidad Pediátrica.

### 1.3.2. PSOFA

Se ha encontrado que una versión ajustada por edad de la puntuación de la Evaluación de la falla secuencial de los órganos para la sepsis es al menos tan buena, si no mejor, que otras puntuaciones de disfunción orgánica pediátrica para predecir la mortalidad hospitalaria. (Kawasaki et al., 2018)

Nelson Sánchez-Pinto, informaron el resultado de un estudio observacional retrospectivo de cohorte en 6,303 pacientes críticamente enfermos de 21 años o menos, que se usó para adaptar y validar una versión pediátrica de la puntuación de la Evaluación de falla secuencial de órganos (SOFA).(Matics & Sanchez-Pinto, 2017)

Travis J., citado por Nelson Sánchez: "Una de las principales limitaciones de la puntuación SOFA es que fue desarrollada para pacientes adultos y contiene medidas que varían significativamente con los años en pacientes pediátricos, lo que la hace inapropiada en enfermos pediátricos". (Matics & Sanchez-Pinto, 2017)

Existen varias puntuaciones de disfunción orgánica pediátrica, pero su rango, escala y cobertura son diferentes de las de la puntuación SOFA, lo que dificulta su uso simultáneo. En este estudio, modificaron las variables cardiovasculares y renales dependientes de la edad de la puntuación SOFA de adultos a través del uso de valores de corte validados del sistema de puntuación actualizado de Disfunción de Órganos Pediátricos (PELOD-2). (Leteurtre et al., 2013)

También expandieron la puntuación secundaria respiratoria para incorporar la relación SpO<sub>2</sub>: FiO<sub>2</sub> como un sustituto alternativo de la lesión pulmonar. (Singer et al., 2016)

El puntaje neurológico, basado en la Escala de coma de Glasgow, fue significativamente más alto que el puntaje máximo de pSOFA en comparación con los sobrevivientes (13 vs. 2, P menos de .001).

El puntaje máximo de pSOFA fue tan bueno como las escalas PELOD y PELOD-2 para discriminar la mortalidad hospitalaria y mejor que el puntaje pediátrico de disfunción multiorgánica. También mostró una discriminación "excelente" de la mortalidad hospitalaria entre el 48,4% de los pacientes que tenían una infección confirmada o sospechada en la UCIP. (Schlapbach, Straney, Bellomo, Maclaren, & Pilcher, 2018)

Matics, Sánchez-Pinto también observaron la utilidad clínica de la pSOFA en el día del ingreso, en equiparación con el riesgo pediátrico de mortalidad (PRISM III), y encontró que las dos eran similares, mientras que la pSOFA superó las puntuaciones de disfunción de otros órganos en este contexto. (Matics & Sanchez-Pinto, 2017)

En general, el 14,1% de la población de UCIP cumplió con el criterio de sepsis según las definiciones adaptadas y las puntuaciones de pSOFA, y este grupo tuvo una mortalidad del 12,1%. El cuatro por ciento de la población cumplió con los criterios para el shock séptico, con una mortalidad del 32,3%. (Matics & Sanchez-Pinto, 2017)

**Tabla 2:** Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score (PSOFA)

Variables	Score <sup>a</sup>				
	0	1	2	3	4
<b>Respiratory</b>					
PaO <sub>2</sub> -Fio <sub>2</sub> <sup>b</sup> or SpO <sub>2</sub> -Fio <sub>2</sub> <sup>c</sup>	≥400	300-399	200-299	100-199 With respiratory support	<100 With respiratory support
	≥292	264-291	221-264	148-220 With respiratory support	<148 With respiratory support
<b>Coagulation</b>					
Platelet count, ×10 <sup>3</sup> /μL	≥150	100-149	50-99	20-49	<20
<b>Hepatic</b>					
Bilirubin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
<b>Cardiovascular</b>					
MAP by age group or vasoactive infusion, mm Hg or μg/kg/min <sup>d</sup>					
<1 mo	≥46	<46	Dopamine hydrochloride ≤5 or dobutamine hydrochloride (any)	Dopamine hydrochloride >5 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine bitartrate ≤0.1	Dopamine hydrochloride >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine bitartrate >0.1
1-11 mo	≥55	<55			
12-23 mo	≥60	<60			
24-59 mo	≥62	<62			
60-143 mo	≥65	<65			
144-216 mo	≥67	<67			
>216 mo <sup>e</sup>	≥70	<70			
<b>Neurologic</b>					
Glasgow Coma Score <sup>f</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>					
Creatinine by age group, mg/dL					
<1 mo	<0.8	0.8-0.9	1.0-1.1	1.2-1.5	≥1.6
1-11 mo	<0.3	0.3-0.4	0.5-0.7	0.8-1.1	≥1.2
12-23 mo	<0.4	0.4-0.5	0.6-1.0	1.1-1.4	≥1.5
24-59 mo	<0.6	0.6-0.8	0.9-1.5	1.6-2.2	≥2.3
60-143 mo	<0.7	0.7-1.0	1.1-1.7	1.8-2.5	≥2.6
144-216 mo	<1.0	1.0-1.6	1.7-2.8	2.9-4.1	≥4.2
>216 mo <sup>e</sup>	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	≥5

**FUENTE:** Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children, *Jama Pediatrics*, 2018

## CAPÍTULO II

### 2. MÉTODO

#### 2.1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es el Valor Predictivo Positivo y Negativo del aclaramiento del lactato como factor pronóstico de gravedad en sepsis, en la unidad de cuidados intensivos pediátricos del hospital Baca Ortiz en niños de un mes a 14 años?

#### 2.2. OBJETIVOS.

##### 2.2.1. Objetivo general.

Establecer si el Valor Predictivo Positivo y Negativo del aclaramiento de ácido láctico es un indicador de gravedad en sepsis en pacientes críticamente enfermos de un mes a catorce años ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Baca Ortiz en el periodo noviembre 2018 a enero 2019.

##### 2.2.2. Objetivos específicos.

- ✓ Comparar la depuración de lactato a las 12 horas y a las 24 horas, con la gravedad de pacientes con sepsis.
- ✓ Establecer la sensibilidad y especificidad del aclaramiento de lactato para determinar gravedad en pacientes con sepsis en la UCI.
- ✓ Relacionar los valores predictivo positivo y valor predictivo negativo del aclaramiento del lactato en relación con el pronóstico del paciente.
- ✓ Determinar la asociación entre la depuración de lactato y la fluidoterapia empleada en pacientes con sepsis.
- ✓ Correlacionar la asociación entre la depuración de lactato y el uso de corticoides en paciente con sepsis.
- ✓ Identificar la correlación de la depuración de lactato con el índice de pronóstico de mortalidad (PRISM III) en pacientes con sepsis.
- ✓ Estimar la asociación entre la depuración de lactato y el uso de vasoactivos en pacientes con sepsis.
- ✓ Calcular la asociación entre la depuración de lactato y la estancia hospitalaria en la UCI.

### 2.3. HIPÓTESIS.

El aclaramiento del lactato tiene utilidad pronóstica como indicador de gravedad en sepsis, valorado a través de PRISM III, SOFA, uso de fluidoterapia, de vasoactivos, corticoides y estancia hospitalaria, en niños de un mes a catorce años que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Baca Ortiz.

### 2.4. EXPOSICIÓN DEL PROCEDIMIENTO TÉCNICO

#### 2.4.1. Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo y de corte transversal para determinar la relación entre aclaramiento de lactato y su gravedad en sepsis grave, shock séptico, uso de esteroides, uso de vasoactivos, días de estancia en el servicio de terapia intensiva.

#### 2.4.2. Criterios de inclusión y exclusión

**Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión.**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<b>Pacientes de 1 mes a 14 años con diagnóstico de Sepsis ingresados en UCI de Hospital Baca Ortiz</b>	Pacientes con diagnóstico de: estatus asmático, cardiopatía, evento vascular, cerebral, metabolopatía o edema agudo de pulmón como diagnóstico principal; paciente bajo terapia de reemplazo renal previa a la hospitalización actual, pacientes quemados, trauma craneoencefálico.
<b>Paciente con diagnóstico de sepsis a quienes se les haya realizado determinación de lactato</b>	Paciente con diagnóstico de sepsis a quienes no se les haya realizado determinación de lactato

**FUENTE:** ACLARAMIENTO DE LACTATO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE GRAVEDAD EN SEPSIS, EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL BACA ORTIZ EN NIÑOS DE UN MES A 14 AÑOS, EN EL PERIODO NOVIEMBRE DE 2018 A ENERO 2019.

### 2.4.3. Definición de variables

**Tabla 4. Operacionalización de Variables.**

NOMBRE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA	INSTRUMENTO
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Edad al ingreso al estudio	Meses/Años cumplidos	Numérica	HCL
<b>SEXO</b>	Característica genotípica de distinción	Característica fenotípica	Sexo del caso	1= Hombre 2= Mujer	HCL
<b>SEPSIS</b>	Síndrome de anomalías fisiológicas, patológicas y bioquímicas potencialmente mortal asociadas a una infección.	Clasificación de la sepsis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura central &gt; 38,5°C o &lt; 36</li> <li>• Taquicardia: FC &gt; 2 DE (edad) en ausencia de estímulos externos</li> <li>• Frecuencia respiratoria &gt;2 DE (edad) o ventilación mecánica no relacionada a enfermedad neuromuscular o anestesia general</li> <li>• Leucocitos aumentados o disminuidos para la edad o recuento de neutrófilos inmaduros &gt; 10%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis severa</li> <li>• Shock séptico</li> </ul>	Constantes vitales
<b>GRAVEDAD DE SEPSIS</b>	Disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por una respuesta mal regulada del huésped a la infección	Clasificación según gravedad	<b>0-6:</b> <10% <b>7-9:</b> 15 al 20% <b>10-12:</b> 40 al 50% <b>13-14:</b> 50 al 60% <b>15:</b> 80 al 90% <b>16-24:</b> >90%	1.Sepsis severa 2.Shock séptico	Algoritmos pronósticos pediátricos

<b>DIAGNÓSTICO</b>	Análisis que se realiza para determinar cualquier situación y cuáles son las tendencias. Esta determinación se realiza sobre la base de datos y hechos recogidos y ordenados sistemáticamente, que permiten juzgar mejor qué es lo que está pasando.	Síndrome clínico	1: respiratorio 2. urinario 3. neurológico 4. postquirúrgico	Nominal	CIE 10
<b>ACLARAMIENTO DE LACTATO</b>	Porcentaje de variación en un intervalo de tiempo determinado niveles de lactato en sangre	Niveles de lactato en sangre	1. Aclaramiento a las 12 horas 2. Aclaramiento a las 24 horas	1. Aclaramiento <5% 2. Aclaramiento <15%	Aclaramiento de Lactato= (lactato al ingreso–lactato a las «n» h) x 100/lactato de ingreso.
<b>AGENTES VASOACTIVOS</b>	Son agentes farmacológicos que inducen cambios en la resistencia vascular, generando cambios en la presión arterial.	Dobutamina Dopamina Epinefrina Norepinefrina	1. Requirió 2. No requirió	Nominal	HCL
<b>CORTICOIDES</b>	Hormonas esteroideas que se usan como medicamentos o fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores.	Hidrocortisona	1. Requirió 2. No requirió	Nominal	HCL

<b>FLUIDOTERAPIA</b>	Administración intravenosa de soluciones isotónica para sustituir y/o compensar volumen sanguíneo perdido o por inadecuada función de los mecanismos de la tensión arterial.	Soluciones isotónicas	1. Requirió 2. No requirió	Nominal	HCL
<b>PRISM III</b>	Algoritmo de pronóstico pediátrico, basado en signos clínicos y de laboratorio cuantificado a las 12 y 24 horas	Signos clínicos y de laboratorio	1= <20% 2= 20-29% 3= ≥30%	Alto riesgo de fallecer Moderado riesgo de fallecer Bajo riesgo de fallecer	SCORE PRISM III
<b>PSOFA</b>	Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica pediátrico	Disfunción orgánica múltiple Respiratorio Cardiovascular Renal	1= 0-6:<10% 2=7-9:15-20% 3= 10-12:40% 4=13-14:50-60% 5=15:>80% 6=16-24:90%	Nominal	SCORE P-SOFA
<b>ESTANCIA HOSPITALARIA</b>	Número de días contados desde el ingreso del paciente al servicio hasta su alta.	Permanencia mayor o igual a 9 días de hospitalización	1.Corta 2.Larga	Nominal	HCL

**Fuente:** Aclaramiento de lactato como factor pronóstico de gravedad en sepsis, en la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Baca Ortiz en niños de un mes a 14 años, en el periodo noviembre de 2018 a enero 2019.

#### 2.4.4. Cálculo tamaño de la muestra.

*Universo de estudio:* En este estudio se incluyeron los pacientes pediátricos que ingresaron al servicio de terapia intensiva del hospital de pediátrico Baca Ortiz de noviembre a diciembre de 2018 y enero de 2019.

*Muestra de estudio:* Estuvo constituida por pacientes pediátricos desde 1 mes hasta 14 años que ingresaron al servicio de terapia intensiva del hospital de pediátrico Baca Ortiz con diagnóstico de sepsis.

En base a la determinación de la tendencia de proporciones y con:

1. El nivel de confianza o seguridad (1-). El nivel de confianza prefijado da lugar a un coeficiente (Z). Para una seguridad del 95% = 1.96.
2. La precisión que se estableció para este estudio fue del 5%.
3. El valor aproximado del parámetro a medir se encuentra con la aplicación de:

$$n = \frac{Za^2 * p * q}{d^2} = \frac{1,96^2 * 0,05 * 0,95}{0,05^2} = 196$$

$$n^1 = \frac{n}{1 + \left[\frac{n}{N}\right]} = \frac{196}{1 + \left[\frac{196}{50}\right]} = 42$$

La fórmula utiliza como dato de prevalencia el número de pacientes con diagnóstico de sepsis en el año 2017. De esta prevalencia anual se dividió el número de casos esperados para 3 meses de observación de la investigación. Dando como resultado el 5%.

En el año 2017 de un total de 568 pacientes que ingresaron a la terapia intensiva del Hospital Baca Ortiz, 113 niños tuvieron un diagnóstico de sepsis, de los cuales 9 fallecieron por el mismo motivo, esto correspondió a un descenso del 1.5 %, es así como surge la necesidad de establecer el aclaramiento de lactato como factor pronóstico en la gravedad para actuación oportuna. (HBO, 2018)

#### **2.4.5. Tipo de muestreo.**

El número de sujetos determinado como tamaño muestral fueron seleccionados de entre el universo de manera aleatoria simple hasta completar el número muestral calculado en el Hospital Baca Ortiz, cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión.

#### **2.4.6. Procedimiento de recolección de información.**

La intervención se dividió en 5 etapas, las cuales se desprendieron de la Revisión de las Historias Clínicas.

*Primera:* Se realizó el análisis de las Historias Clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión.

A través del formulario diseñado para el estudio se recolectaron los datos sociodemográficos (edad, sexo), diagnóstico, y se revisaron el valor de la determinación inicial de Lactato en sangre arterial obtenido por medio de gasometría, examen que forma parte del protocolo institucional en el área de cuidados intensivos Baca Ortiz, así como signos vitales, p-SOFA y determinación de manejo con fluidos. Se mantuvo cifrada la información del paciente.

*Segunda:* Se obtuvo el valor registrado de la determinación de Lactato a las 12 y 24 horas y se registró el uso de corticoides, vasoactivos, a través de las variables requeridas se calculó el PRISM III.

*Tercera:* Se determinó el aclaramiento de lactato arterial de los valores antes determinados con la fórmula:

$$\text{Aclaramiento de Lactato} = \frac{(\text{lactato al ingreso} - \text{lactato a las «n» h}) \times 100}{\text{lactato de ingreso}}$$

Y se realizó la respectiva comparativa con el algoritmo PRISM III. Se obtendrá la sensibilidad y especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) del Lactato en sangre arterial.

*Cuarta:* Se calculó la relación entre estancia hospitalaria larga y el nivel de aclaramiento de lactato arterial.

*Quinta:* Se correlacionó el uso de soluciones isotónicas en el nivel de aclaramiento de lactato arterial, así como, el uso de corticoides y vasoactivos en caso de que hayan sido utilizados.

#### **2.4.7. Plan de análisis de datos.**

Una vez recogidos los datos físicos y electrónicos en una hoja de Excel, se creó la base de datos y se trasladó al SPSS V24.0 para realizar el análisis estadístico.

Las variables de tipo cualitativo se analizaron a través de frecuencias, distribuciones porcentuales. En relación con las variables cuantitativas, se calculó medidas de tendencia central (media, desviación estándar). Para evaluar la diferencia de valores obtenidos se utilizó, Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher, según corresponda, para encontrar significación estadística. De igual manera se calculó el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN), así como la sensibilidad y especificidad respectiva a través del análisis ROC.

#### **2.4.8. Técnicas de análisis.**

Una vez levantada la información, se procedió a la creación de una base de datos en el programa ESTADÍSTICO SPSS versión 24. (STATISTICAL PACKAGE FOR THE SOCIAL SCIENCES).

#### **2.4.9. Aspectos bioéticos.**

Se utilizó la información registrada en la historia clínica, la misma que es parte del protocolo de manejo en el servicio, por lo tanto, no se trabajó con muestras biológicas.

Para el manejo de la información se mantuvo el cifrado de la identificación de cada participante lo que aseguró el anonimato y la reserva de los datos y no se utilizó para otro propósito que no sea académico.

El presente estudio contó con la aprobación del Comité de Bioética de la PUCE, previa a su realización, para garantizar que se cumplan con los estándares para su aplicación.

#### **2.4.10. Aspectos administrativos.**

Recursos humanos.

El equipo de investigación estuvo conformado por el autor de la tesis, asesor metodológico y director de tesis, quienes son docentes de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Recursos materiales.

El autor subvencionó los gastos de elaboración del material para recolección de la información. Los libros, revistas y artículos científicos serán facilitados por la Biblioteca de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

## CAPÍTULO III

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Descripción de la población participante:

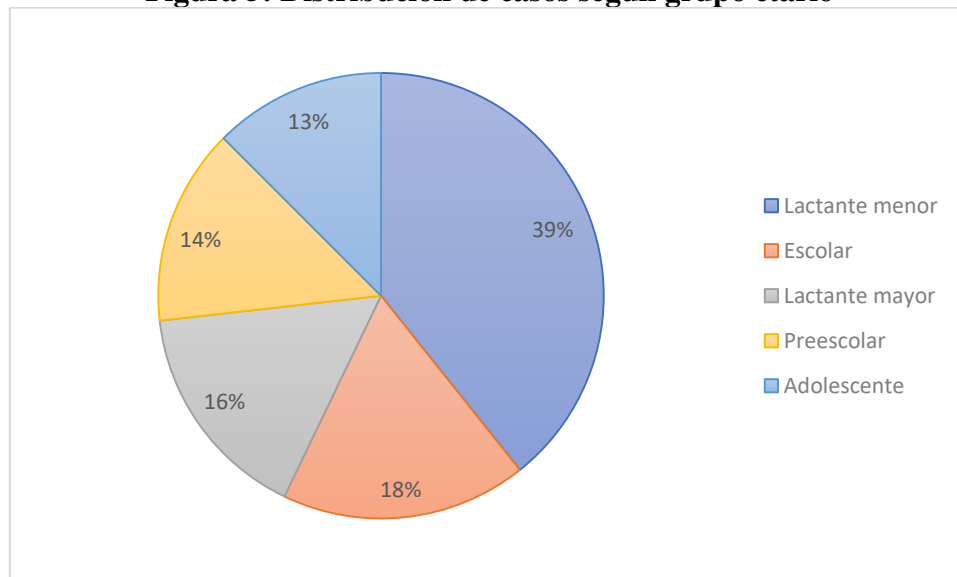
El universo de estudio contó con un total de 120 pacientes, hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, fecha comprendida noviembre 2018-enero 2019.

Aplicando los criterios de inclusión se obtuvieron un total de 56 pacientes. Sesenta y cuatro pacientes se excluyeron por no cumplir con los criterios de inclusión.

En cuanto a la edad de los pacientes del estudio, tenían una edad comprendida entre 1 mes y 14 años, con un promedio de  $4,4 \pm 4,6$  años.

El mayor porcentaje correspondió a lactante menor 39,3% (n=22), seguido de Escolar 17,9% (n=10), Lactante mayor 16,1% (n=9), Preescolar 14,3% (n=8), Adolescente 12,5% (n=7).

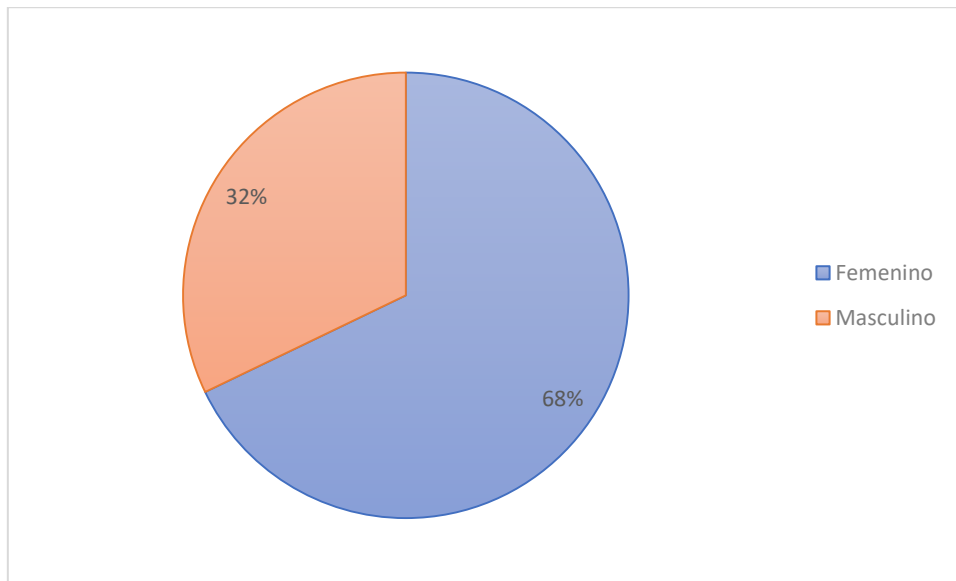
**Figura 5: Distribución de casos según grupo etario**



**Elaboración:** Autora.

Con respecto al sexo, la mayoría de los pacientes eran masculino 67,9% (n=38), y mujeres corresponden al 32,1% (n=18).

**Figura 6:** Distribución de casos según sexo.



**Elaboración:** Autora

Se realizó la clasificación del diagnóstico de ingreso en relación del sistema afectado; Respiratorio: 76,8% (n=43); Abdominal 6% (n=6); neurológico 5,4% (n=3); urinario, dermatológico, fungemia, tétanos 1,8% (n=1) cada uno.

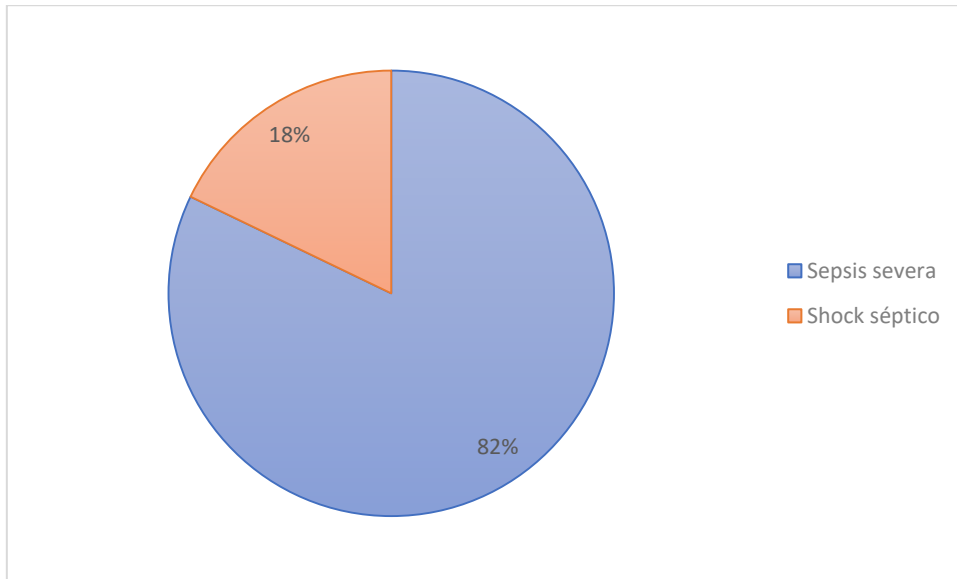
**Tabla 5: Porcentaje en relación con el sistema afectado**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Respiratorio</b>	43	76,80%
<b>Urinario</b>	1	1,80%
<b>Neurológico</b>	3	5,40%
<b>Abdominal</b>	6	10,70%
<b>Dermatológico</b>	1	1,80%
<b>Fungemia</b>	1	1,80%
<b>Tétanos</b>	1	1,80%
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100,00%</b>

**Elaboración:** Autora.

La sepsis se clasificó según su gravedad en Sepsis severa 82,1% (n=46) y shock séptico 17,9% (n=10).

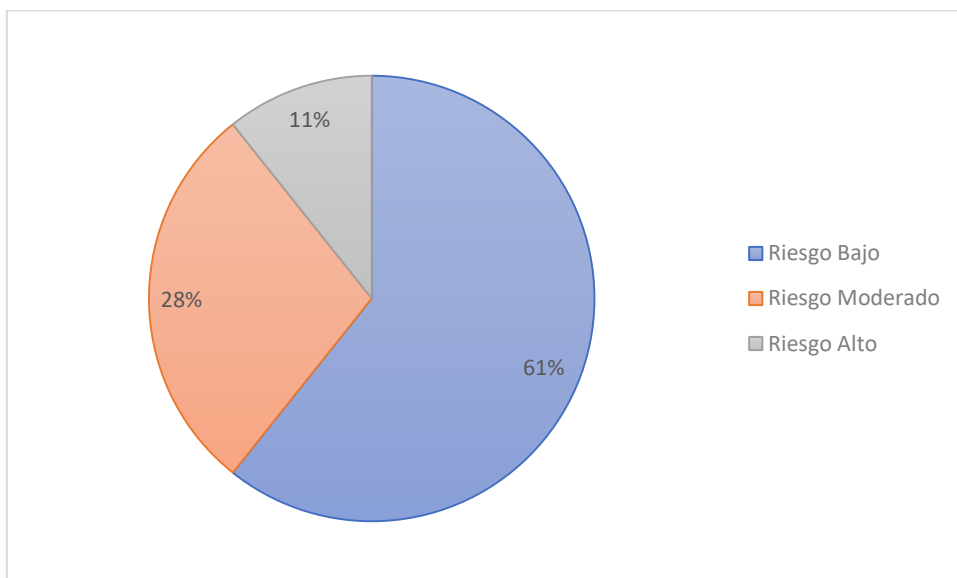
**Figura 7: Severidad de la sepsis**



**Elaboración:** Autora.

Para medir la escala de riesgo de mortalidad se utilizó el indicador PRISM III, la mayoría tuvo un Riesgo bajo de mortalidad 60,7% (n=34), seguidos de un Riesgo alto de mortalidad 28,6% (n=16) y Riesgo moderado de mortalidad 10,7% (n=6).

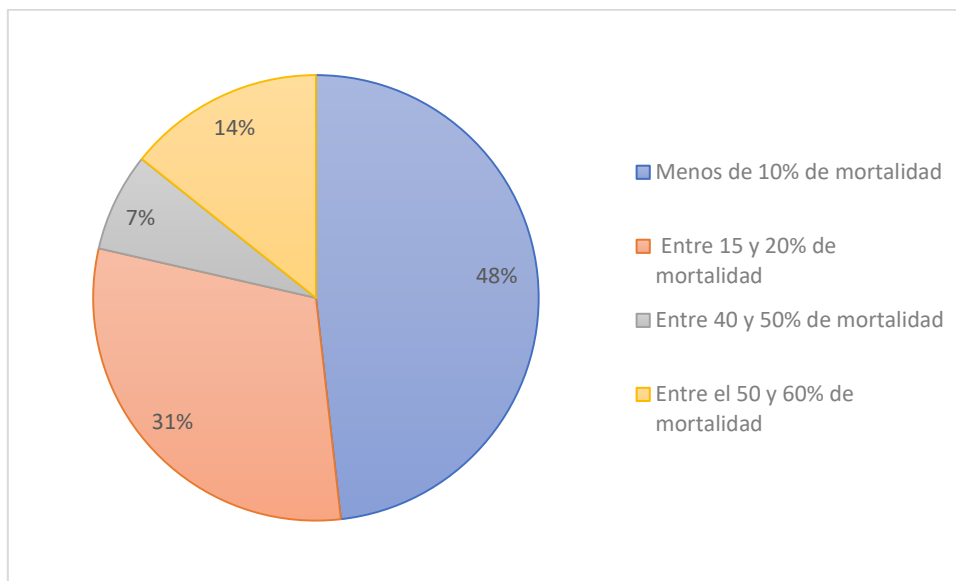
**Figura 8: Porcentaje de riesgo de mortalidad en relación con el PRISM III**



**Elaboración:** Autora.

Asimismo se utilizó el indicador de mortalidad en relación con la disfunción orgánica PSOFA con los siguientes resultados: Menos de 10% de mortalidad 48,2% (n=27); Entre 15 y 20% de mortalidad: 30,4% (n=17); entre 40 y 50% de mortalidad 7,1% (n=4), entre el 50 y 60% de mortalidad 14,3% (n=8), no se reportó pacientes en el grupo de entre 80 y 90% y más de 90% de mortalidad.

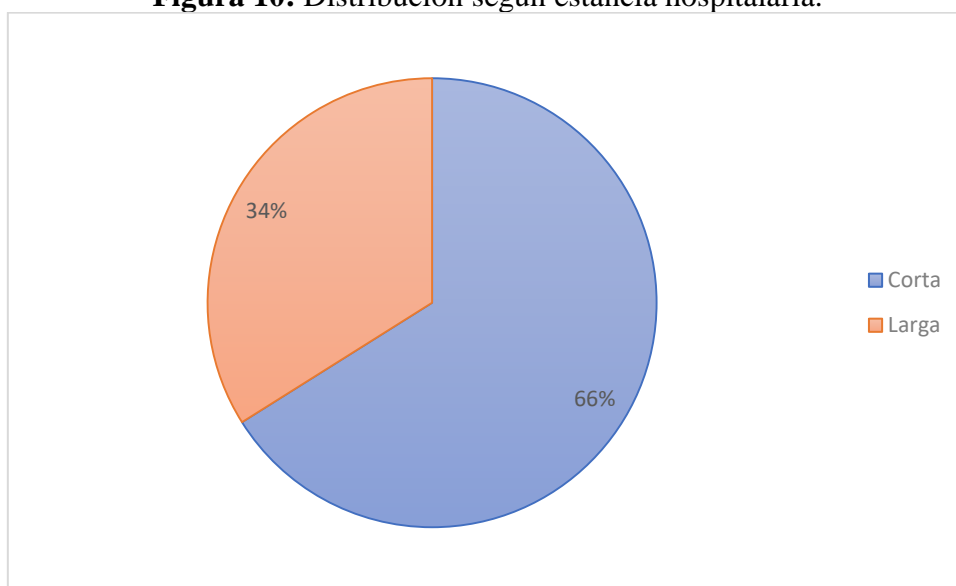
**Figura 9:** Porcentaje de riesgo de mortalidad en relación con el PSOFA.



**Elaboración:** Autora.

La estancia hospitalaria fue entre 2 y 40 días, con un promedio de  $9 \pm 7,8$  días, está a su vez fue clasificada en Estancia corta (menos de 9 días): 66,1% (n=37) y Estancia Larga: (igual o más de 9 nueve días) 33,9% (n=19).

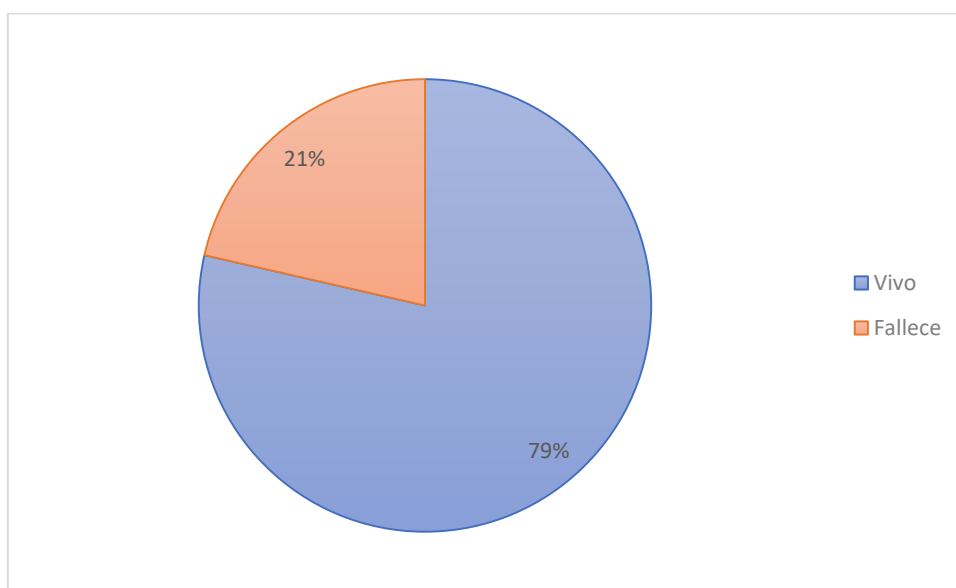
**Figura 10:** Distribución según estancia hospitalaria.



**Elaboración:** Autora.

De los 56 pacientes del estudio, la mortalidad fue del 21,4% (n=12) y la supervivencia al alta fue del 78,6% (n=44).

**Figura 11:** Distribución según porcentaje de mortalidad



**Elaboración:** Autora.

Para validar al aclaramiento de lactato como un indicador de predicción de mortalidad, se realizó un análisis de los valores del aclaramiento del lactato a las 12 y 24 horas relacionándolos con la mortalidad mediante la realización de curvas de ROC para calcular

su especificidad y sensibilidad y tomando como punto de corte una validez diagnóstica buena (mayor del 80%).

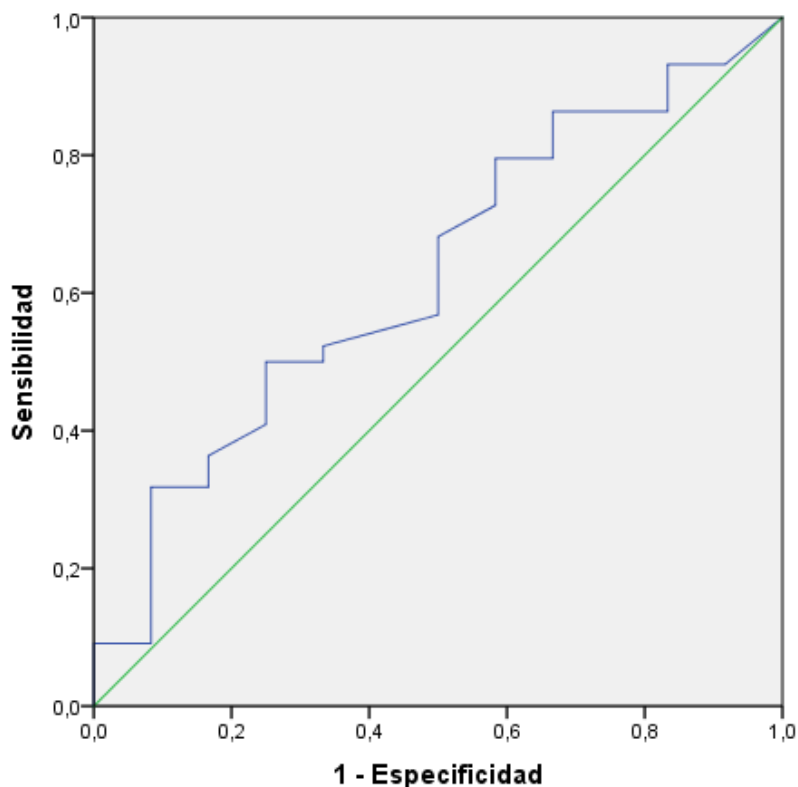
La sensibilidad y especificidad del aclaramiento del lactato a las 12 horas en relación con la mortalidad fue alta usando el análisis ROC, con un punto de corte menor al 5%,

**Tabla 6:** Sensibilidad y especificidad del Aclaramiento de lactato a las 12 horas.

<b>Positivo si es mayor o igual que</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>1 – Especificidad</b>
<b>-1</b>	1	1
<b>0,8</b>	0,932	0,917
<b>1,78</b>	0,932	0,833
<b>2,48</b>	0,909	0,833
<b>3,1</b>	0,886	0,833
<b>4,14</b>	0,864	0,833
<b>5,84</b>	0,864	0,75
<b>7,45</b>	0,864	0,667
<b>8,65</b>	0,841	0,667
<b>9,1</b>	0,795	0,667
<b>9,6</b>	0,795	0,583
<b>10,36</b>	0,773	0,583

**Elaboración:** Autora.

**Figura 12:** Curva de ROC Aclaramiento de lactato a las 12 horas.



**Elaboración:** Autora.

Mientras el aclaramiento de lactato a las 12 horas como factor pronóstico de gravedad como test diagnóstico, obtuvo como resultados un VPP:0.16 (16%): y un VPN:0.86 (86%). De esta manera el valor de aclaramiento de lactato a las 12 horas es una prueba con alta probabilidad de identificar verdaderos negativos.

**Tabla 7:** VPP y VPN del Aclaramiento de lactato a las 12 horas.

<b>Aclaramiento de Lactato 12 horas</b>			
	Aclaramiento menos 5%	Aclaramiento Mas 5%	Total
<b>Fallece</b>	2	10	<b>12</b>
<b>Vivo</b>	6	38	<b>44</b>
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>48</b>	<b>56</b>

**Elaboración:** Autora.

$$VPP = \frac{VP}{(VP+FP)} \rightarrow VPP = \frac{2}{(2+10)} \rightarrow VPP = 0,16$$

$$VPN = \frac{VN}{(VN+FN)} \rightarrow VPN = \frac{38}{(38+6)} \rightarrow VPN = 0,86$$

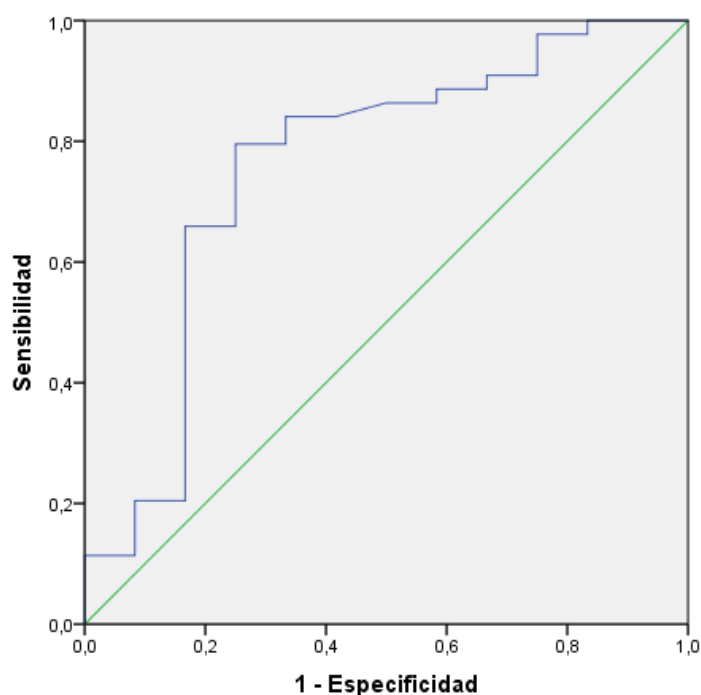
El análisis de las Curvas ROC en relación con el aclaramiento lactato a las 24 horas, muestran una alta sensibilidad 97% y especificidad 83%, tomando como punto de corte un valor menor al 15% de aclaramiento. De esta manera se corrobora la validez del aclaramiento de lactato a las 24 horas como prueba diagnóstica para identificar verdaderos positivos.

**Tabla 8:** Sensibilidad y especificidad del Aclaramiento de lactato a las 24 horas.

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 – Especificidad
-1	1	1
2,5	1	0,917
9,3	1	0,833
<b>14,43</b>	<b>0,977</b>	<b>0,833</b>
15,93	0,977	0,75
18,75	0,955	0,75
22,25	0,932	0,75
23,61	0,909	0,75
24,31	0,909	0,667
25,8	0,886	0,667
26,94	0,886	0,583
27,7	0,864	0,583
29,06	0,864	0,5

**Elaboración:** Autora.

**Figura 13:** Curva de ROC Aclaramiento de lactato a las 24 horas.



**Elaboración:** Autora.

Para conocer el estado real del aclaramiento de lactato a las 24 horas como factor pronóstico de gravedad se realizó el cálculo de VPP y VPN como test diagnóstico, el cual arrojó los siguientes resultados: VPP: 0,66 (66%) y VPN: 0,8 (80%). De igual manera el aclaramiento a las 24 horas tiene utilidad para el diagnóstico de los verdaderos negativos.

**Tabla 9:** VPP y VPN del Aclaramiento de lactato a las 24 horas.

<b>Aclaramiento de Lactato 24 horas</b>			
	Aclaramiento menos 15%	Aclaramiento Mas 15%	Total
<b>Fallece</b>	2	1	<b>3</b>
<b>Vivo</b>	10	43	<b>53</b>
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>44</b>	<b>56</b>

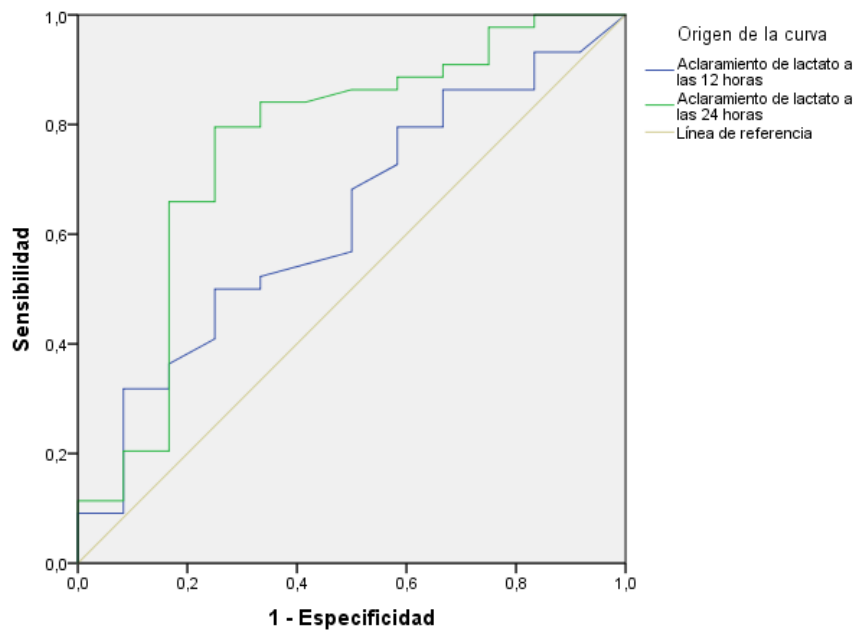
**Elaboración:** Autora.

$$VPP = \frac{VP}{(VP+FP)} \rightarrow VPP = \frac{2}{(2+1)} \rightarrow VPP = 0,66$$

$$VPN = \frac{VN}{(VN+FN)} \rightarrow VPN = \frac{43}{(43+10)} \rightarrow VPN = 0,81$$

Se realizó comparación de las curvas de ROC del Aclaramiento del lactato a las 12 y 24 horas, observándose que el área del aclaramiento de lactato a las 24 horas: 0,759 ( $p=0,006$ , IC:95%) fue superior al área del aclaramiento de lactato a las 12 horas 0,626 ( $p=0,184$ , IC:95%), Con esto se concluyó que el aclaramiento de lactato a las 24 horas tuvo mayor sensibilidad y especificidad con diferencias estadísticamente significativas frente al aclaramiento a las 12 horas.

**Figura 14:** Comparativa de Curvas de ROC Aclaramiento de lactato a las 12 y 24 horas.



**Elaboración:** Autora.

Se realizó la correlación entre los puntos de corte de aclaramiento de lactato y uso de vasoactivos, corticoides y fluidoterapia de resucitación donde se evidenció que no existió correlación, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

**Tabla 10:** Correlación entre aclaramiento de Lactato y uso de vasoactivos, corticoides y fluidoterapia

		Corte aclaramiento lactato 12 horas	Corte aclaramiento de lactato 24 horas
<b>Uso de vasoactivos</b>	Coefficiente de correlación	-0,118	0,137
	Sig. (bilateral)	0,387	0,313
<b>Uso de corticoides</b>	Coefficiente de correlación	0,051	-0,074
	Sig. (bilateral)	0,708	0,585
<b>Uso de fluidoterapia</b>	Coefficiente de correlación	0,073	0,118
	Sig. (bilateral)	0,591	0,388
<b>**.</b> La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).			

Elaboración: Autora.

De igual manera no se observó correlación entre el corte de Aclaramiento de lactato a las 12 y 24 horas con el P-SOFA, PRISM III y la mortalidad.

**Tabla 11:** Correlación entre aclaramiento de Lactato a las 12 y 24 horas y PRISM III, PSOFA y mortalidad.

		Corte aclaramiento lactato 12 horas	Corte aclaramiento de lactato 24 horas	P-SOFA	PRISM III	Fallece
<b>P-SOFA</b>	Coefficiente de correlación	-0,128	-0,262	1	,365**	-,275*
	Sig. (bilateral)	0,348	0,051	.	0,006	0,04
<b>PRISM III</b>	Coefficiente de correlación	-0,018	-,340*	,365**	1	-,422**
	Sig. (bilateral)	0,894	0,01	0,006	.	0,001
<b>Fallece</b>	Coefficiente de correlación	0,036	0,262	-,275*	-,422**	1
	Sig. (bilateral)	0,795	0,051	0,04	0,001	.
<b>**.</b> La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).						
<b>*</b> . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).						

Elaboración: Autora.

En el presente estudio también se realizó medidas de asociación a través de Chi cuadrado; El punto de corte de valor de lactato a las 12 horas se la asoció con la mortalidad dando un  $\chi^2=3.583$ , el cual no presenta diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.79$ ).

**Tabla 12:** Asociación entre Corte aclaramiento de lactato 12 horas y mortalidad

			Mortalidad		Total
			Fallece	Vivo	
Corte aclaramient o lactato 12 horas	Menor 5%	Recuento	2	6	8
		Porcentaje	25,00%	75,00%	100,00%
	Mayor a 5%	Recuento	10	38	48
		Porcentaje	20,80%	79,20%	100,00%
<b>Total</b>		Recuento	12	44	56
		Porcentaje	21,40%	78,60%	100,00%

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,071 <sup>a</sup>	1	0,79		
Prueba exacta de Fisher				1	0,552
a 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,71.					

**Elaboración:** Autora.

El punto de corte de valor de lactato a las 24 horas se la asoció con la mortalidad dando un  $\chi^2=3.583$  que no presenta diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.05$ ).

**Tabla 14:** Asociación entre Corte aclaramiento de lactato 24 horas y mortalidad

			Mortalidad		Total
			Fallece	Vivo	
Corte aclaramie nto lactato 24 horas	Menor 15%	Recuento	2	1	3
		Porcentaje	66,7%	33,3%	100,00%
	Mayor a 15%	Recuento	10	43	53
		Porcentaje	18,9%	81,1%	100,00%
<b>Total</b>		Recuento	12	44	56
		Porcentaje	21,40%	78,60%	100,00%

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	3,853a	1	0,050		
<b>Prueba exacta de Fisher</b>				0,113	0,113
<b>a 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0,64.</b>					

**Elaboración:** Autora.

Otros dos índices de mortalidad fueron asociados con la mortalidad presentada en este estudio: El índice PRISM III con un  $\chi^2=11.047$  y con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.004$ ) mostrando asociación con la mortalidad.

**Tabla 16:** Asociación entre PRISM III y mortalidad

			Mortalidad		Total
			Fallece	Vivo	
<b>PRISM III</b>	Riesgo Bajo	Recuento	3	31	34
		Porcentaje	8,80%	91,20%	100,00%
	Riesgo Moderado	Recuento	1	5	6
		Porcentaje	16,70%	83,30%	100,00%
	Riesgo Alto	Recuento	8	8	16
		Porcentaje	50,00%	50,00%	100,00%
<b>Total</b>		<b>Recuento</b>	<b>12</b>	<b>44</b>	<b>56</b>
		<b>Porcentaje</b>	<b>21,40%</b>	<b>78,60%</b>	<b>100,00%</b>

**Elaboración:** Autora.

El PSOFA no mostró asociación con la mortalidad con un  $\chi^2=4.918$  y con un resultado sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.178$ ).

**Tabla 17:** Asociación entre PSOFA y mortalidad

		Mortalidad		Total	
		Fallece	Vivo		
P-SOFA	Menos de 10% de mortalidad	Recuento	3	24	27
		Porcentaje	11,10%	88,90%	100,00%
	Del 15 al 20% de mortalidad	Recuento	4	13	17
		Porcentaje	23,50%	76,50%	100,00%
	Del 40 al 50% de mortalidad	Recuento	2	2	4
		Porcentaje	50,00%	50,00%	100,00%
	Del 50 al 60% de mortalidad	Recuento	3	5	8
		Porcentaje	37,50%	62,50%	100,00%
<b>Total</b>		<b>Recuento</b>	<b>12</b>	<b>44</b>	<b>56</b>
		<b>Porcentaje</b>	<b>21,40%</b>	<b>78,60%</b>	<b>100,00%</b>

Elaboración: Autora.

El corte de Aclaramiento de lactato a las 12 horas no mostró asociación con el P-SOFA con un  $\chi^2=1.435$  y con un resultado sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.697$ ).

**Tabla 18:** Asociación entre PSOFA y Corte de lactato a las 12 horas

		P-SOFA -Mortalidad				Total	
		< 10%	15 al 20%	40 al 50%	50 al 60%		
Corte aclaramiento lactato 12 horas	Menor 5%	Recuento	3	2	1	2	8
		Porcentaje	37,50%	25,00%	12,50%	25,00%	100,00%
	Mayor a 5%	Recuento	24	15	3	6	48
		Porcentaje	50,00%	31,30%	6,30%	12,50%	100,00%
<b>Total</b>		Recuento	27	17	4	8	56
		Porcentaje	48,20%	30,40%	7,10%	14,30%	100,00%

Elaboración: Autora.

El corte de Aclaramiento de lactato a las 24 horas tampoco mostró asociación con el P-SOFA con un  $\chi^2=5.387$  y sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.146$ ).

**Tabla 19:** Asociación entre PSOFA y Corte de lactato a las 24 horas

			P-SOFA -Mortalidad				Total
			< 10%	15 al 20%	40 al 50%	50 al 60%	
Corte aclaramiento lactato 24 horas	Menor 5%	Recuento	0	1	1	1	3
		Porcentaje	0,0%	33,3%	33,3%	33,3%	100,00%
	Mayor a 5%	Recuento	27	16	3	7	53
		Porcentaje	50,9%	30,2%	5,7%	13,2%	100,00%
Total		Recuento	27	17	4	8	56
		Porcentaje	48,20%	30,40%	7,10%	14,30%	100,00%

**Elaboración:** Autora.

La asociación del Indicador de Mortalidad PRISM III y el punto de corte de lactato a las 12 horas, no mostró diferencias estadísticamente significativas, con un  $\chi^2=1.265$ , (p=0.531).

**Tabla 20:** Asociación entre PRISM III y Corte de lactato a las 12 horas

			PRISM III			Total
			Riesgo Bajo	Riesgo Moderado	Riesgo Alto	
Corte aclaramiento lactato 12 horas	Menor 5%	Recuento	5	0	3	8
		Porcentaje	62,50%	0,00%	37,50%	100,00%
	Mayor a 5%	Recuento	29	6	13	48
		Porcentaje	60,40%	12,50%	27,10%	100,00%
Total		Recuento	34	6	16	56
		Porcentaje	60,70%	10,70%	28,60%	100,00%

**Elaboración:** Autora.

Finalmente, la asociación del indicador de Mortalidad PRISM III y el punto de corte de lactato a las 24 horas, mostró asociación con un  $\chi^2=7.925$ , presentando diferencias estadísticamente significativas: (p=0.019).

**Tabla 21:** Asociación entre PRISM III y Corte de lactato a las 24 horas

			PRISM III			Total
			Riesgo Bajo	Riesgo Moderado	Riesgo Alto	
Corte aclaramiento lactato 24 horas	Menor 15%	Recuento	0	0	3	3
		Porcentaje	0,00%	0,00%	100,00%	100,00%
	Mayor a 15%	Recuento	34	6	13	53
		Porcentaje	64,20%	11,30%	24,50%	100,00%
Total		Recuento	34	6	16	56
		Porcentaje	60,70%	10,70%	28,60%	100,00%

**Elaboración:** Autora.

## CAPÍTULO IV

### 4. DISCUSIÓN

Reconocido a nivel mundial “La sepsis en la población pediátrica es un problema grave de salud, con igual afectación en países en vías de desarrollo, así como en los desarrollados”, a pesar de ser una enfermedad prevenible.

La prevalencia de género en nuestro estudio fue el género masculino con 67.9%, mientras que el género femenino fue el 32.1% de la población, resultado alcanzado en esta investigación es similar a lo referido por: Arias, et al 2013, en su estudio “Factores de riesgo de sepsis adquirida en una unidad de cuidados intensivos” con una muestra de 64 pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Pediátrico "General Luis A. Milanés”, en donde se utilizaron las frecuencias absoluta y relativa para la caracterización de la muestra, así como el análisis univariado y multivariado para investigar los factores hipotéticos de riesgo. Del total de pacientes seleccionados más de la mitad (53,1 %) eran del sexo masculino. (Arias, Guerra, & Collejo, 2013)

Dougnac, et al 2007, en el estudio” Prevalence of severe sepsis in Intensive Care Units. “demostraron que en base a características de la población estudiada tuvo una leve predominancia de sexo masculino (58,8%), corroborando por lo tanto que el género masculino ingresa en mayor porcentaje a las unidades de cuidados intensivos. (Dougnac et al., 2007)

Alonso & Jiménez, 2013, en su estudio “Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos” demuestran un promedio de internación fue de 9,2 días, muy similar respecto al realizado en UCIO HBO, en donde el promedio de días de estancia en la unidad de cuidados intensivos en el estudio realizado en el hospital Baca Ortiz fue entre 2 y 40 días, con un promedio de 9.09 (DE:  $\pm$  7,8) días, está a su vez fue clasificada en Estancia corta (menos de 9 días): 66,1% (n=37) y Estancia Larga: (igual o más de 9 nueve días) 33,9% (n=19). (Alonso & Jiménez, 2013)

En el estudio realizado por Alonso & Jiménez, 2013, donde fueron ingresados 71pacientes, el 52% fueron del sexo masculino, el 43,7%, presentó choque séptico y falla

orgánica múltiple 35,2 %, de origen intrahospitalario. La localización del foco infeccioso fue respiratoria en 59% de los casos. (Alonso & Jiménez, 2013)

Mientras que en el presente estudio se encontró que las principales causas de ingreso a la UCIP del HBO fueron: respiratorio tuvo mayor causa: 76,8% (n=43); mientras que la de foco abdominal 6% (n=6); seguido por el neurológico 5,4% (n=3); en menor proporción urinario, dermatológico, fungemia, tétanos 1,8% (n=1) cada uno. (HBO, 2018)

Es llamativa la alta prevalencia de pacientes que fueron ingresados y tratados por foco séptico de origen pulmonar y shock pese a la cobertura extendida de vacunación brindada por el Ministerio de Salud Pública, cabe mencionar que el estudio fue realizado en noviembre-enero, mese que tienen las más altas incidencias de procesos respiratorios. También se constató que la patología de ingreso a nuestra UCIP fue de igual prevalencia que en el mencionado estudio.

Fernández y Novas, 2009, realizaron un estudio descriptivo, transversal y prospectivo de los 469 pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos Polivalentes del Hospital Infantil Sur Docente de Santiago de Cuba. Del total de niños y niñas hospitalizados, 71 (15,1 %) fueron afectados por procesos sépticos, de los cuales fallecieron 8 (11,3 %): 1 por sepsis severa (3,6 %) y 7 por choque séptico (70,0 %). (Fernández & Novas, 2009)

En cuanto al porcentaje de mortalidad el estudio realizado en la UCIPED HBO 2018-2019 revelo que en los 3 meses estudiados se obtuvo una mortalidad de 21,4% (n=12) y la supervivencia al alta fue del 78,6% (n=44), de un total de 56 pacientes admitidos. La sepsis se clasificó según su gravedad en Sepsis severa 82,1% (n=46) y shock séptico 17,9% (n=10). No se puede comprar con respecto al anterior estudio debido a un tamaño muestral y tiempo de estudio corto, sin embargo, los dos estudios mencionan una supervivencia alta, quizás se deba a la mejor comprensión de la epidemiología, la patogénesis de la sepsis, shock séptico y fallo multiorgánico en pediatría. (HBO, 2018)

El aclaramiento de lactato al inicio del curso hospitalario puede indicar una resolución de la hipoxia tisular global y se asocia con una disminución de la tasa de mortalidad. Los pacientes con un mayor aclaramiento de lactato después de 6 horas de intervención en el

departamento de emergencia han mejorado los resultados en comparación con aquellos con un menor aclaramiento de lactato. (Nguyen et al., 2004)

El presente estudio, HBO UCIP, debido a la limitación de ser un estudio retrospectivo en el cual no se pudo controlar todas las mediciones en las primeras horas de ingreso a UCIP, por lo tanto, se basó en las 12 horas como inicial.

En un estudio realizado por Porras y García, 2007, observaron que entre los sobrevivientes y no sobrevivientes la depuración de lactato a las 12 horas durante la hospitalización fue de  $47,4 \pm 18,7$  vs.  $21,8 \pm 40,3\%$ , respectivamente ( $p=0.009$ ). En el análisis multivariado no se observó esta asociación en un valor estadístico significativo. El grupo de alta depuración de lactato ( $>10\%$ ) tuvo un 54,1% de menor mortalidad hospitalaria comparado con el grupo de baja depuración de lactato. (Porras, Ige, & Ormea, 2007)

Los datos arrojados por la curva de ROC en el aclaramiento del lactato a las 12 horas en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del HBO, tomando el valor menor a 5% con una alta sensibilidad y especificidad, se observó que no hubo significancia estadística.

Herwanto & Lie, 2014, en su estudio con una muestra de 81 pacientes concluyeron que el aclaramiento de lactato de 24 horas tuvo una diferencia de mediana significativa (-7.0% en el grupo no sobreviviente vs. 15.2% en el grupo de sobrevivientes;  $P = 0.034$ ). El mejor valor de corte para el aclaramiento de lactato en 24 horas fue de -6.0% (AUC 0.744, sensibilidad de 62.5% y especificidad de 87.5%, valor predictivo positivo de 58.8% y valor predictivo negativo de 89.1%, riesgo relativo de 5.39). A partir del análisis multivariado, se comprobó que el aclaramiento de lactato durante 24 horas era un predictor independiente de mortalidad. (Herwanto, Lie, Suwanto, & Rumende, 2014)

En el estudio de Marty & Roquilly, 2013, determinaron el aclaramiento de lactato fue mayor en los sobrevivientes que en los pacientes no sobrevivientes para el período H0-H6 ( $13 \pm 38\%$  y  $-13 \pm 7\%$  respectivamente,  $p = 0.021$ ) y para el H0- Período H24 ( $42 \pm 33\%$  y  $-17 \pm 76\%$  respectivamente,  $p<0,001$ ). El mejor factor predictivo de muerte en el día 28 fue el aclaramiento de lactato para el período H0-H24 (AUC = 0.791; IC del 95%: 0.6-0.85). La regresión logística encontró que el aclaramiento de lactato H0-H24 se

correlacionó de forma independiente con un estado de supervivencia con una  $p = 0.047$  [odds ratio = 0.35 (IC del 95%: 0.01-0.76)]. Durante las primeras 24 horas en la UCI, el aclaramiento de lactato fue el mejor parámetro asociado con la tasa de mortalidad de 28 días en pacientes sépticos. El protocolo de la terapia dirigida a la eliminación de lactato debe considerarse en pacientes sépticos, incluso después de las horas doradas. (Marty et al., 2013)

En el presente estudio también se realizó medidas de asociación a través de Chi cuadrado, el punto de corte de valor de lactato a las 24 horas que presentó significancia estadística, se la asoció con la mortalidad dando un  $\chi^2=3.583$ , estadísticamente significativo: ( $p=0.05$ ).

Se realizó una comparativa de las curvas de ROC del Aclaramiento del lactato a las 12 y 24 horas, observándose que el área del aclaramiento de lactato a las 24 horas: 0,759 ( $p=0,006$ , IC:95%) fue superior al área del aclaramiento de lactato a las 12 horas 0,626 ( $p=0,184$ , IC:95%), Con esto se pudo concluir que el aclaramiento de lactato a las 24 horas tuvo mayor sensibilidad y especificidad con significancia estadística.

Lee, et al, 2015, encontraron que el uso de vasopresores y los niveles de lactato de seguimiento en un tiempo transcurrido, en particular, una disminución en el aclaramiento de lactato de al menos un 10% durante las primeras 6 horas, 24 horas y 48 horas de tratamiento fue más dominante entre los sobrevivientes que entre los no sobrevivientes y el uso de vasopresores (HR: 4.156, IC 95%: 1.461–11.824,  $P = 0.008$ ) se asociaron significativamente con la mortalidad. Una cuidadosa consideración del uso de vasopresores dentro de las primeras 48 horas puede ser útil para mejorar la supervivencia. (Lee et al., 2015)

González, 2017, concluyeron que la administración agresiva y precoz de líquidos endovenosos contribuye a la recuperación de parámetros clínicos relacionados con la perfusión y a la reducción de la mortalidad en niños con choque séptico.

Annane, 2015, en su estudio "Corticosteroides para el tratamiento de la sepsis", estos resultados expresaron que existió un incremento en las probabilidades de recuperación del shock séptico (cuando se requieren fármacos para apoyar la presión arterial) en el 31%

(de 12 ensayos) y el número de órganos que no funcionaban adecuadamente (insuficiencia orgánica) (de ocho ensayos).(Rochweg et al., 2018)

Mientras que el estudio realizado en la UCI-HBO la correlación entre los puntos de corte de aclaramiento de lactato y uso de vasoactivos, corticoides y fluidoterapia de resucitación donde no se evidenció correlación entre ellos.

En un estudio realizado por Matics & Pinto, 2017, con una muestra de 8711 pacientes presentaron una mortalidad hospitalaria del 2,6%. La puntuación máxima de PSOFA tuvo una excelente discriminación para la mortalidad hospitalaria, con un área bajo la curva de 0,94 (IC del 95%, 0,92-0,95). La puntuación de pSOFA tuvo un rendimiento similar o mejor que otras puntuaciones de disfunción orgánica pediátrica. (Matics & Sanchez-Pinto, 2017)

En el estudio realizado en la UCIP -HBO , se utilizó el indicador de mortalidad en relación con la disfunción orgánica PSOFA con los siguientes resultados: Menos de 10% de mortalidad 48,2% (n=27); Entre 15 y 20% de mortalidad: 30,4% (n=17); entre 40 y 50% de mortalidad 7,1% (n=4), entre el 50 y 60% de mortalidad 14,3% n=8), no se reportó pacientes en el grupo de entre 80 y 90% y más de 90% de mortalidad.

Pero el mismo PSOFA no mostro asociación con la mortalidad con un  $\chi^2=4.918$  con un resultado no significativamente estadístico (p=0.178).

Vásquez, 2016, en su estudio “PRISM como predictor de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Instituto Nacional de Salud del Niño Perú”, evaluaron el rendimiento de este score a través del cálculo de la curva ROC como medida de capacidad discriminativa, con los siguientes resultados: score de PRISM, “bajo riesgo” el 91,1%, “moderado riesgo” el 7,1% y “alto riesgo” el 1,8%. Se encontró asociación entre la mortalidad y las categorías del PRISM (p<0,001). La curva ROC para PRISM III fue 0,73 (IC95%: 0,66-0,80), llegando a la conclusión que este muestra un rendimiento adecuado como predictor de mortalidad en este estudio. (Vásquez et al., 2016)

En el estudio realizado en la unidad de cuidados intensivos pediátricos HBO, se midió la escala de riesgo de mortalidad utilizando el indicador PRISM III, la mayoría tuvo un Riesgo bajo de mortalidad 60,7% (n=34), seguidos de un Riesgo alto de mortalidad 28,6%

(n=16) y Riesgo moderado de mortalidad 10,7% (n=6). Con un  $\chi^2=11.047$  y con significancia estadística (p=0.004) mostrándose asociación con la mortalidad.

## CAPITULO V

### 5. CONCLUSIONES

- ✓ Las principales patologías infecciosas registradas al ingreso de los niños a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Baca Ortiz en nuestro estudio fueron de foco: Respiratorio, Abdominal, Neurológico, Urinario, Dermatológico, Fungemia, Tétanos.
- ✓ El aclaramiento de lactato a las 12 horas demostró alta sensibilidad, sin embargo, a las 24 horas se observó mayor sensibilidad como factor pronóstico de gravedad.
- ✓ El aclaramiento de lactato mostró VPN alto tanto a las 12 como a las 24 horas, con lo cual se confirma su utilidad como prueba diagnóstica para identificar verdaderos negativos.
- ✓ Al comparar el aclaramiento del lactato a las 12 y 24 horas, observamos que el área del aclaramiento de lactato a las 24 horas fue superior al área del aclaramiento de lactato a las 12 horas, con esto se concluyó que el aclaramiento de lactato a las 24 horas tiene mayor sensibilidad y especificidad como predictor pronóstico de gravedad.
- ✓ No se observó correlación entre los puntos de corte de aclaramiento de lactato y uso de vasoactivos, corticoides y fluidoterapia.
- ✓ Asimismo, tampoco se observó correlación entre el punto de corte de lactato a las 12 y 24 horas, con el PRISM III.
- ✓ Al realizar la correlación entre PSOFA y PRISM III no se obtuvo la misma.
- ✓ Con respecto a la mortalidad el PRISM III y PSOFA sin correlación de igual manera.
- ✓ El aclaramiento de lactato a las 12 horas no constituye una prueba diagnóstica para la determinación de la gravedad de la sepsis.
- ✗ El aclaramiento de lactato a las 12 horas no se asoció con la mortalidad.
- ✓ El aclaramiento de lactato a las 24 horas constituye una prueba diagnóstica para determinar la gravedad de la sepsis.
- ✗ El índice PRISM III mostró asociación con la mortalidad.
- ✗ El PSOFA no mostró asociación con la mortalidad.
- ✓ El corte de Aclaramiento de lactato a las 12 horas no mostró asociación con el P-SOFA como predictor de riesgo.

- ✓ El corte de Aclaramiento de lactato a las 24 horas tampoco mostró asociación con el P-SOFA como predictor de riesgo.
- ✓ La asociación del Indicador de Mortalidad PRISM III y el punto de corte de lactato a las 12 horas, no mostró diferencias estadísticamente significativas.
- ✓ Finalmente, la asociación del indicador de Mortalidad PRISM III y el punto de corte de lactato a las 24 horas, mostró asociación.

## CAPITULO VI

### 6. RECOMENDACIONES

- ✓ Realizar estudios clínicos prospectivos con mayor tamaño muestral.
- ✓ Capacitar al personal de salud en: Actualizaciones sobre guías de sepsis y paquete seis de actuación.
- ✓ Elaborar protocolos institucionales de sepsis en la unidad de cuidados intensivos pediátricos que usen al aclaramiento de lactato como factor pronóstico de gravedad y la implementación de un programa de mejora continua.
- ✓ Establecer guías de reconocimiento, identificación de pacientes con sospecha de shock séptico.
- ✓ Impulsar la adherencia a paquetes de reanimación y estabilización para mejorar las prácticas de consenso en esta institución
- ✓ Incentivar la buena atención del manejo post-UCI.

## **7. LIMITACIONES**

Escasas limitaciones en el presente estudio que corresponden a tema de logística (Gasometrías no registradas en historias clínicas), por lo que no se pudo controlar todas las mediciones en las primeras horas de ingreso a UCIP ya que es un estudio retrospectivo.

## CAPITULO VII

### 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso, S., & Jiménez, H. (2013). Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Clinical and Epidemiological Characteristics of Patients with Sepsis in a Pediatric Intensive Care Unit in Paraguay. *Pediatr. (Asunción)*, *40*(3), 227–233.
2. Anand, D., Ray, S., Srivastava, L. M., & Bhargava, S. (2016). Evolution of serum hyaluronan and syndecan levels in prognosis of sepsis patients. *Clinical Biochemistry*, *49*(10–11), 768–776.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.02.014>
3. Andresen, M., & Regueira, T. (2010). Disfunción miocárdica en la sepsis. *Revista Médica de Chile*, *138*(7). <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000700015>
4. Aramburo, A., Todd, J., George, E. C., Kiguli, S., Olupot-Olupot, P., Opoka, R. O., ... Maitland, K. (2018). Lactate clearance as a prognostic marker of mortality in severely ill febrile children in East Africa. *BMC Medicine*, *16*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1014-x>
5. Arias, Ya., Guerra, E., & Collejo, Y. (2013). Factores de riesgo de sepsis adquirida en una unidad de cuidados intensivos. *Medisan*, *17*(7).
6. Arnold, R. C., Shapiro, N. I., Jones, A. E., Schorr, C., Pope, J., Casner, E., ... Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. (2009). Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock (Augusta, Ga.)*, *32*(1), 35–39. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19533847>
7. Arriagada, D. S., Donoso, A. F., Cruces, P. R., & Díaz, F. R. (2015). Shock séptico en unidad de cuidados intensivos. Enfoque actual en el tratamiento. *Revista Chilena de Pediatría*, *86*(4), 224–235.  
<https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.07.013>
8. Assicot, M., Gendrel, D., Carsin, H., Raymond, J., Guilbaud, J., & Bohuon, C. (1993). High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet (London, England)*, *341*(8844), 515–518. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8094770>
9. Atkinson, S. J., Cvijanovich, N. Z., Thomas, N. J., Allen, G. L., Anas, N., Bigham, M. T., ... Wong, H. R. (2014). Corticosteroids and pediatric septic shock outcomes: a risk stratified analysis. *PloS One*, *9*(11), e112702.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112702>
10. Baique-Sánchez, P. M. (2017). Sepsis en pediatría: nuevos conceptos. *Anales de La Facultad de Medicina*, *78*(3), 333.  
<https://doi.org/10.15381/anales.v78i3.13769>
11. Baltodano, A. (1991). Síndrome de sepsis. *Universidad de Costa Rica*, 175–179.
12. Barer, M., & Irving, W. (2018). *Medical Microbiology* (19th ed.). Elsevier.
13. Black, R. E., Morris, S. S., & Bryce, J. (2005). *Lancet-Child Survival I- Where and why are 10 million children dying every year.* *361*, 2226–2234.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13779-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13779-8)
14. Bone, R. C., Sibbald, W. J., & Sprung, C. L. (1992). The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*, *101*(6), 1481–1483.  
<https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1481>
15. Brooks, G., Carroll, K., Butel, J., Morse, S., & Mietzner, T. (2011). *Jawetz*,

- Melnick y Adelberg: Microbiología médica* (25th ed.). Elsevier.
16. Bryce, J., Boschi-Pinto, C., Shibuya, K., & Black, R. E. (2005). WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet*, *365*(9465), 1147–1152. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71877-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71877-8)
  17. Cardinal Fernández, P. A., Olano, E., Acosta, C., Bertullo, H., Albornoz, H., & Bagnulo, H. (2009). Valor pronóstico del aclaramiento de lactato en las primeras 6 h de evolución en medicina intensiva. *Medicina Intensiva*, *33*(4), 166–170. [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(09\)71212-4](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(09)71212-4)
  18. Chappell, D., Jacob, M., Hofmann-Kiefer, K., Conzen, P., & Rehm, M. (2008). A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*, *109*(4), 723–740. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181863117>
  19. Corretger Rauet, J. (2011). *Infectología Pediátrica*. AMOLCA.
  20. Curiel, M., Morillo, E., Zavahra, M., & Garrido, E. (2003). SEPSIS EN PACIENTES PEDIATRICOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. *ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA*, *66*.
  21. Davis, A. L., Carcillo, J. A., Aneja, R. K., Deymann, A. J., Lin, J. C., Nguyen, T. C., ... Zuckerberg, A. L. (2017). American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Critical Care Medicine*, *45*(6), 1061–1093. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002425>
  22. de Oliveira, C., de Oliveira, D., Gottschald, A., Moura, J., Costa, G., Ventura, A., ... Troster, E. (2008). ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Medicine*, *34*(6), 1065–1075. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1085-9>
  23. Degroot, J., Jameson, J., & McLean, M. (2008). Endocrinology. *Internal Medicine Journal*, *38*(8), 682–682. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01761.x>
  24. Delano, M. J., & Ward, P. A. (2016). The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunological Reviews*, *274*(1), 330–353. <https://doi.org/10.1111/imr.12499>
  25. Dezman, Z. D. W., Comer, A. C., Smith, G. S., Hu, F., Mackenzie, C. F., Scalea, T. M., ... Hirshon, J. M. (2018). *Repeat lactate level predicts mortality better than rate of clearance*. #pagerange#. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.03.012>
  26. Doldan, O. (2008). Shock Séptico en Pediatría : Enfoque Terapéutico. *Sociedad Paraguaya de Pediatría*, *35*(3), 106–111. Retrieved from [dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4800255.pdf](http://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4800255.pdf)
  27. Donoso F., A., Arriagada S., D., Cruces R., P., & Díaz R., F. (2013). Shock séptico en pediatría II. Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento. *Revista Chilena de Pediatría*, *84*(6), 606–615. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062013000600003>
  28. Dougnac, A., Mercado, M., Cornejo, R., Cariaga, M., Hernández, G., Andresen, M., ... Castillo, L. (2007). Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidado Intensivo: Primer estudio nacional multicéntrico. *Revista Médica de Chile*, *135*(5). <https://doi.org/10.4067/S0034-98872007000500010>
  29. Dueñas, C., Ortiz, G., Mendoza, R., & Montes, L. (2016). El papel del lactato en cuidado intensivo. *Revista Chilena de Medicina Intensiva*, *31*(1), 13–22. Retrieved from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889855317300237>
  30. Faix, J. D. (2013). Biomarkers of sepsis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory*

- Sciences*, 50(1), 23–36. <https://doi.org/10.3109/10408363.2013.764490>
31. Ferguson, B. S., Rogatzki, M. J., Goodwin, M. L., Kane, D. A., Rightmire, Z., & Gladden, L. B. (2018). Lactate metabolism : historical context , prior misinterpretations , and current understanding L ( + ) lactate D ( - ) lactate. In *European Journal of Applied Physiology* (Vol. 0). <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3795-6>
  32. Fernández, M., & Novas, L. (2009). Sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Infantil Sur Docente. *Santiago de Cuba*, 13(6).
  33. Fliers, E., Bianco, A. C., Langouche, L., & Boelen, A. (2015). Thyroid function in critically ill patients. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 3(10), 816–825. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00225-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00225-9)
  34. Fonseca-ruiz, N. J. (2018). *Immunity in Sepsis*.
  35. Frazier, W. J., & Muszynski, J. A. (2015). Fluid Resuscitation in Pediatric Sepsis: Lack of Data Versus Lack of Equipoise. *Pediatric Critical Care Medicine : A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 16(8), 789–790. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000531>
  36. Gaines, N. N., Patel, B., Williams, E. A., & Cruz, A. T. (2012). Etiologies of septic shock in a pediatric emergency department population. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 31(11), 1203–1205. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182678ca9>
  37. García-Canales, A., Peña-Juárez, R. A., & Sandoval-Franco, L. de M. (2018). Vasopresores e inotrópicos: uso en pediatría. *Archivos de Cardiología de México*, 88(1), 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2017.02.005>
  38. Gelbart, B. (2018). Fluid Bolus Therapy in Pediatric Sepsis: Current Knowledge and Future Direction. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 308. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00308>
  39. Haas, R., Smith, J., Rocher-Ros, V., Nadkarni, S., Montero-Melendez, T., D'Acquisto, F., ... Mauro, C. (2015). Lactate Regulates Metabolic and Pro-inflammatory Circuits in Control of T Cell Migration and Effector Functions. *PLOS Biology*, 13(7), e1002202. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002202>
  40. Han, Y. Y., Carcillo, J. A., Dragotta, M. A., Bills, D. M., Watson, R. S., Westerman, M. E., & Orr, R. A. (2003). Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*, 112(4), 793–799. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14523168>
  41. HBO, D. de E. (2018). *Estadística de Terapia intensiva*. Hospital Pediátrico Baca Ortiz.
  42. Hernandez, G., Bellomo, R., & Bakker, J. (2018). The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5213-x>
  43. Herwanto, V., Lie, K., Suwanto, S., & Rumende, C. (2014). Role of 6-hour, 12-hour, and 24-hour lactate clearance in mortality of severe sepsis and septic shock patients. *Critical Care*, 18(S2), P2. <https://doi.org/10.1186/cc14005>
  44. Hochstadt, A., Meroz, Y., & Landesberg, G. (2011). Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 25(3), 526–535. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2010.11.026>
  45. Hotchkiss, R., & Karl, I. (2003). *The Pathophysiology and Treatment of Sepsis*. 138–150.

46. INEC. (2016). *Estadísticas Vitales Registro estadístico de Nacimientos y Defunciones*. Retrieved from [http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion\\_y\\_Demografia/Nacimientos\\_Defunciones/2016/Presentacion\\_Nacimientos\\_y\\_Defunciones\\_2016.pdf](http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/2016/Presentacion_Nacimientos_y_Defunciones_2016.pdf)
47. Jain, S. (2018). Sepsis: An Update on Current Practices in Diagnosis and Management. *American Journal of the Medical Sciences*, 356(3), 277–286. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.06.012>
48. Jaramillo, J., Marín, A., Fernández, M., & Bareño, J. (2012). Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: First Colombian Multicenter Study. *Pediatric Critical Care Medicine*, 13(5), 501–508. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31823c980f>
49. Ju, T., Al-Mashat, M., Rivas, L., & Sarani, B. (2018). Sepsis Rapid Response Teams. *Critical Care Clinics*, 34(2), 253–258. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.12.004>
50. Kaffarnik, M. F., Lock, J. F., Vetter, H., Ahmadi, N., Lojewski, C., Malinowski, M., ... Stockmann, M. (2013). Early diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and its prognostic impact on survival: a prospective study with the LiMAX test. *Critical Care (London, England)*, 17(5), R259. <https://doi.org/10.1186/cc13089>
51. Karzai, W., Oberhoffer, M., Meier-Hellmann, A., & Reinhart, K. (2007). Procalcitonin--a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*, 25(6), 329–334. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9427049>
52. Kawasaki, T., Shime, N., Straney, L., Bellomo, R., MacLaren, G., Pilcher, D., & Schlapbach, L. J. (2018). Paediatric sequential organ failure assessment score (pSOFA): a plea for the world-wide collaboration for consensus. *Intensive Care Medicine*, 44(6), 995–997. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5188-7>
53. Kim, H. Il, & Park, S. (2018a). Sepsis: Early Recognition and Optimized Treatment. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 3536, 6–14. <https://doi.org/10.4046/trd.2018.0041>
54. Kim, H. Il, & Park, S. (2018b). Sepsis: Early Recognition and Optimized Treatment. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 3536, 6–14. <https://doi.org/10.4046/trd.2018.0041>
55. Kohn, L., Fustiñana, A., & Jabornisky, R. (2019). Recommendations for the management of pediatric septic shock in the first hour (part one). *Archivos Argentinos de Pediatría*, 117(1). <https://doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e14>
56. Kolter, R., & Maloy, S. (2012). *Microbes and Evolution* (1ra ed.). ASM Press.
57. Kradin, R. (2017). *Diagnostic Pathology of Infectious Disease* (2da ed.). Elsevier.
58. Kumar, P., Jordan, M., Caesar, J., & Miller, S. (2015). Improving the management of sepsis in a district general hospital by implementing the “Sepsis Six” recommendations. *BMJ Quality Improvement Reports*, 4(1). <https://doi.org/10.1136/bmjquality.u207871.w4032>
59. Kutko, M. C., Calarco, M. P., Flaherty, M. B., Helmrich, R. F., Ushay, H. M., Pon, S., & Greenwald, B. M. (2003). Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatric Critical Care Medicine : A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 4(3), 333–337. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000074266.10576.9B>

60. Lamontagne, F., Rochweg, B., Lytvyn, L., Guyatt, G. H., Møller, M. H., Annane, D., ... Siemieniuk, R. A. C. (2018). Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ*, k3284. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3284>
61. Lee, D. C., Sohn, H. A., Park, Z.-Y., Oh, S., Kang, Y. K., Lee, K.-M., ... Yeom, Y. Il. (2015). A lactate-induced response to hypoxia. *Cell*, 161(3), 595–609. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.011>
62. Leteurtre, S., Duhamel, A., Salleron, J., Grandbastien, B., Lacroix, J., & Leclerc, F. (2013). PELOD-2. *Critical Care Medicine*, 41(7), 1761–1773. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a2bbd>
63. Lococo, B., Fazzini, B., Quevedo, A., & Renzo, T. (2018). Insuficiencia renal aguda y sepsis. *Revista Nefrología Argentina*, (1).
64. López Álvarez, J. M., Alamán y laguarda, G., Morón saen de casas, A., Pérez rocha, C., Sánchez lópez, J. M., González jorge, R., & Limiñana cañal, J. M. (2001). Índices pronósticos de mortalidad. Evaluación en una unidad de medicina intensiva pediátrica. *Medicina Intensiva*, 25(2), 47–52. [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(01\)79651-9](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(01)79651-9)
65. Louden, D. T., & Rutman, L. E. (2018). Inotropic Therapy for Sepsis. *Pediatric Emergency Care*, 34(2), 132–135. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001399>
66. Maitland, K., Kiguli, S., Opoka, R. O., Engoru, C., Olupot-Olupot, P., Akech, S. O., ... FEAST Trial Group. (2011). Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *The New England Journal of Medicine*, 364(26), 2483–2495. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1101549>
67. Marik, P., & Bellomo, R. (2013). Lactate clearance as a target of therapy in sepsis: A flawed paradigm. *OA Critical Care*, 1(1). <https://doi.org/10.13172/2052-9309-1-1-431>
68. Martin, K., & Weiss, S. L. (2015). Initial resuscitation and management of pediatric septic shock. *Minerva Pediatrica*, 67(2), 141–158.
69. Marty, P., Roquilly, A., Vallée, F., Luzi, A., Ferré, F., Fourcade, O., ... Minville, V. (2013). Lactate clearance for death prediction in severe sepsis or septic shock patients during the first 24 hours in Intensive Care Unit: an observational study. *Annals of Intensive Care*, 3(1), 3. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-3>
70. Matics, T. J., & Nelson Sanchez-Pinto, ; L. (2017). Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children Supplemental content. *JAMA Pediatr*, 171(10), 172352. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2352>
71. Matics, T. J., & Sanchez-Pinto, L. N. (2017). Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatrics*, 171(10), 1–9. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2352>
72. McIntosh, A. M., Tong, S., Deakyne, S. J., Davidson, J. A., & Scott, H. F. (2017). Validation of the vasoactive-inotropic score in pediatric sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*, 18(8), 750–757. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001191>
73. Menon, K., & McNally, J. D. (2018). Corticosteroids in Pediatric Septic Shock Are Helpful. *Critical Care Medicine*, 46(4), 635–636. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002979>
74. Moran, J. L., & Santamaria, J. (2017). Reconsidering lactate as a sepsis risk biomarker. *PLoS ONE*, 12(10), 1–20.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185320>
75. Netea, M. G., Joosten, L. A. B., Latz, E., Mills, K. H. G., Natoli, G., Stunnenberg, H. G., ... Xavier, R. J. (2016). Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science (New York, N.Y.)*, 352(6284), aaf1098. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1098>
  76. Newton, C. R. J. C., Valim, C., Krishna, S., Wypij, D., Olola, C., Agbenyega, T., ... Severe Malaria in African Children Network. (2005). The prognostic value of measures of acid/base balance in pediatric falciparum malaria, compared with other clinical and laboratory parameters. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41(7), 948–957. <https://doi.org/10.1086/432941>
  77. Nguyen, H. B., Loomba, M., Yang, J. J., Jacobsen, G., Shah, K., Otero, R. M., ... Rivers, E. P. (2010). Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Journal of Inflammation (London, England)*, 7(1), 6. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-6>
  78. Nguyen, H. B., Rivers, E. P., Knoblich, B. P., Jacobsen, G., Muzzin, A., Ressler, J. A., & Tomlanovich, M. C. (2004). Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*, 32(8), 1637–1642. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000132904.35713.A7>
  79. Nolt, B., Tu, F., Wang, X., Ha, T., Winter, R., Williams, D. L., & Li, C. (2018). Lactate and Immunosuppression in Sepsis. *Shock*, 49(2), 120–125. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000958>
  80. Odetola, F. O., Gebremariam, A., & Freed, G. L. (2007). Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics*, 119(3), 487–494. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2353>
  81. Pacheco-Rosas, D. O., Huelgas-Plaza, A. C., & Miranda-Novales, M. G. (2014). [Serum lactate as a biomarker of severe sepsis in children with cancer, neutropenia and fever]. *Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 52 Suppl 2, S24-9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24983551>
  82. Paganini, H. (2011). *Vacunas: Prevención de las infecciones de la infancia* (1ra ed.). Edimed.
  83. Paul, R., Melendez, E., Stack, A., Capraro, A., Monuteaux, M., & Neuman, M. I. (2014). Improving Adherence to PALS Septic Shock Guidelines. *PEDIATRICS*, 133(5), e1358–e1366. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3871>
  84. Plunkett, A., & Tong, J. (2015). *Sepsis in children*. 3017(June), 1–13. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3017>
  85. Pollack, M. M., Holubkov, R., Funai, T., Dean, J. M., Berger, J. T., Wessel, D. L., ... Tamburro, R. (2016). The Pediatric Risk of Mortality Score. *Pediatric Critical Care Medicine*, 17(1), 2–9. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000558>
  86. Porras, W., Ige, A., & Ormea, A. (2007). Depuración de lactato como indicador pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico. *Sociedad Peruana de Medicina Interna*, 20(4), 132–138.
  87. Prieto Espuñes, S., López-Herce Cid, J., Rey Galán, C., Medina Villanueva, A., Concha Torre, A., & Martínez Camblor, P. (2007). Índices Pronósticos De Mortalidad En Cuidados Intensivos Pediátricos. *Anales de Pediatría*, 66(4), 345–350. <https://doi.org/10.1157/13101237>
  88. Puskarich, M. A., Trzeciak, S., Shapiro, N. I., Albers, A. B., Heffner, A. C.,

- Kline, J. A., & Jones, A. E. (2013). Whole blood lactate kinetics in patients undergoing quantitative resuscitation for severe sepsis and septic shock. *Chest*, *143*(6), 1548–1553. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0878>
89. Quinten, V. M., van Meurs, M., Wolffensperger, A. E., ter Maaten, J. C., & Ligtenberg, J. J. M. (2017). Sepsis patients in the emergency department: stratification using the Clinical Impression Score, Predisposition, Infection, Response and Organ dysfunction score or quick Sequential Organ Failure Assessment score? *European Journal of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000460>
  90. Rhee, C., & Klompas, M. (2017). New Sepsis and Septic Shock Definitions: Clinical Implications and Controversies. *Infectious Disease Clinics of North America*, *31*(3), 397–413. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.05.001>
  91. Rhodes, A., B. M. B., Co-chair, R., Evans, L. E., Co-chair, F., Alhazzani, W., ... Thompson, B. T. (2017). *Campaña para sobrevivir a la sepsis : recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico : 2016*. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000002255>
  92. Ribeiro, A. M., & Moreira, J. L. (n.d.). [Sepsis in childhood: epidemiological profile and microbiologic diagnosis]. *Jornal de Pediatria*, *75*(1), 39–44.
  93. Rizzo, A. N., & Dudek, S. M. (2017). Endothelial Glycocalyx Repair: Building a Wall to Protect the Lung during Sepsis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, *56*(6), 687–688. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0065ED>
  94. Rochwerg, B., Oczkowski, S. J., Siemieniuk, R. A. C., Agoritsas, T., Bellamy-Cote, E., D’Aragon, F., ... Guyatt, G. (2018). Corticosteroids in Sepsis. *Critical Care Medicine*, *46*(9), 1411–1420. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003262>
  95. Rodríguez, I. M., & Rojas Borroto, C. A. (2014). Esteroides en sepsis grave y shock séptico. Aspectos polémicos Steroids in severe sepsis and septic shock. Controversial aspects. *MEDICIEGO Yamaris Calero Pérez Yovaldy Barrios Cruz*, *20*(223444).
  96. Roney, J. K., Whitley, B. E., Maples, J. C., Futrell, L. S., Stunkard, K. A., & Long, J. D. (2015). Modified early warning scoring (MEWS): evaluating the evidence for tool inclusion of sepsis screening criteria and impact on mortality and failure to rescue. *Journal of Clinical Nursing*, *24*(23–24), 3343–3354. <https://doi.org/10.1111/jocn.12952>
  97. Ryoo, S. M., Lee, J., Lee, Y.-S., Lee, J. H., Lim, K. S., Huh, J. W., ... Kim, W. Y. (2018). Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3. *Critical Care Medicine*, (4), 1. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003030>
  98. Sáez-Llorens, X., Vargas, S., Guerra, F., & Coronado, L. (1995). Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *14*(7), 557–561.
  99. Saldaña, N. (2011). *Infectología Clínica Pediátrica* (8va ed.). McGraw-Hill.
  100. Samaraweera, S. A., Gibbons, B., Gour, A., & Sedgwick, P. (2017). Arterial versus venous lactate: a measure of sepsis in children. *European Journal of Pediatrics*, *176*(8), 1055–1060. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2925-9>
  101. Sato, R., & Nasu, M. (2015). A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *Journal of Intensive Care*, *3*, 48. <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0112-5>

102. Schlapbach, L. J., & Kisoorn, N. (2018). Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatrics*, 172(4), 313–314. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.5208>
103. Schlapbach, L. J., MacLaren, G., Festa, M., Alexander, J., Erickson, S., Beca, J., ... Straney, L. (2017). Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. *Intensive Care Medicine*, 43(8), 1085–1096. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4701-8>
104. Schlapbach, L. J., Straney, L., Bellomo, R., Maclaren, G., & Pilcher, D. (2018). Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*, 44, 179–188. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5021-8>
105. Schmutzhard, E., & Pfausler, B. (2017). Neurologic complications of sepsis. *Handbook of Clinical Neurology*, 141, 675–683. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63599-0.00036-3>
106. Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., ... Sepsis Definitions Task Force. (2016a). Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 775–787. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>
107. Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., ... Sepsis Definitions Task Force. (2016b). Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 775–787. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>
108. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
109. Tantaleán, J. A., León, R. J., Santos, A. A., & Sánchez, E. (2003). Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatric Critical Care Medicine : A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 4(2), 181–185. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000059421.13161.88>
110. van der Spek, A. H., Fliers, E., & Boelen, A. (2017). Thyroid hormone metabolism in innate immune cells. *Journal of Endocrinology*, 232(2), R67–R81. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0462>
111. Vásquez-Titrado, Gustavo; García, Angélica; Evangelista, F. (2015). Utilidad del lactato sérico elevado como factor pronóstico de muerte en sepsis severa. *Horizontes Médicos*, 15(2), 35–40.
112. Vásquez, A., Herrera, E., Tantaleán, J., & Escalante, R. (2016). PRISM como predictor de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Instituto Nacional de Salud del Niño, Perú 2012. *Acta Med Peru*, 33(1), 9–14.
113. Vattanavanit, V., Buppodom, T., & Khwannimit, B. (2018). Timing of antibiotic administration and lactate measurement in septic shock patients: A comparison between hospital wards and the emergency department. *Infection and Drug Resistance*, 11, 125–132. <https://doi.org/10.2147/IDR.S155099>
114. Visveswari, G., Tan, B., Min, Q., & Lateef, F. (2019). *Diagnostic value of biomarkers for sepsis in adult patients in the emergency department : Don ' t forget the neutrophil-lymphocyte count ratio*. 8(2), 45–52. <https://doi.org/10.4103/2221-6189.254411>

115. Westphal, G. A., Silva, E., Salomão, R., Bernardo, W. M., & Machado, F. R. (2011). Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico: ressuscitação hemodinâmica. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 23(1), 13–23. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000100004>
116. Witthaut, R., Busch, C., Fraunberger, P., Walli, A., Seidel, D., Pilz, G., ... Werdan, K. (2003). Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Medicine*, 29(10), 1696–1702. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1910-0>
117. Workman, J. K., Ames, S. G., Reeder, R. W., Kent Korgenski, ; E, Masotti, S. M., Bratton, S. L., ... Larsen, Y. (2016). *Pediatric Critical Care Medicine Treatment of Pediatric Septic Shock With the Surviving Sepsis Campaign Guidelines and PICU Patient Outcomes\**. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000906>
118. Yuki, K., & Murakami, N. (2015a). Sepsis pathophysiology and anesthetic consideration. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 15(1), 57–69. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2015.01.016>. Observing
119. Yuki, K., & Murakami, N. (2015b). Sepsis pathophysiology and anesthetic consideration. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 15(1), 57–69. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2015.01.016>. Observing
120. Zimmerman, J. J. (2017). Adjunctive Steroid Therapy for Treatment of Pediatric Septic Shock. *Pediatric Clinics of North America*, 64(5), 1133–1146. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.06.010>

