

IMPACTO DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA EMPIRICA
TEMPRANA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
SEPSIS EN LA UCIP FCI

Dra. Lizeth Ortégón Parra
Dr. Jaime Fernández Sarmiento

**IMPACTO DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA EMPIRICA TEMPRANA EN
PACIENTES PEDIATRICOS CON SEPSIS EN LA UCIP DE FCI**

Lizeth Ortégón Parra.MD
Jaime Fernández Sarmiento.DM

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría
Bogotá, Mayo de 2009

UNIVERSIDAD: Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

FACULTAD: Medicina

DEPARTAMENTO: Pediatría.

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: Impacto de la antibioticoterapia empírica temprana en pacientes pediátricos con sepsis en la UCIP de FCI.

INVESTIGADORES:

- Lizeth Ortégón Parra , MD. Estudiante de la Especialización en Pediatría de la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
- Jaime Fernández Sarmiento, MD. Pediatra intensivista, Jefe de la unidad de cuidado intensivo pediátrico de la Fundación Cardio Infantil.
- Jaime Aurelio Céspedes, MD. Pediatra, director del departamento de pediatría FCI
- Hernando Mulett, MD. Pediatra Intensivista unidad de cuidado intensivo pediátrico de la Fundación Cardio Infantil.
- Javier Godoy, MD. Pediatra Intensivista unidad de cuidado intensivo pediátrico de la Fundación Cardio Infantil.
- Johnny Beltrán MD. Epidemiólogo Universidad colegio mayor nuestra señora del rosario.
- Germán Briseño, MD. Pediatra Epidemiólogo Fundación Cardio Infantil.
- Asesoría Metodológica y Estadística: Oficina de Investigaciones de la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

AGRADECIMIENTOS GENERALES

A mi hijo Samuel David y mi esposo Javier, “mis tesoros”, por el tiempo robado.

A mis padres y hermanos porque mis ideales, esfuerzos y logros han sido también suyos.

Al Doctor Jaime Fernández, ejemplo de crecimiento y superación incansable por Su asesoría, tutoría y participación activa en la realización de éste estudio.

Al Doctor Jaime Céspedes como Director del Postgrado de Pediatría de la Universidad del Rosario, por el acompañamiento permanente en mi formación como pediatra, el apoyo sin condiciones y la confianza inagotable.

A las Doctoras Claudia Londoño y Martha Bejarano por su amistad incondicional.

A los Doctores de la Oficina de Investigaciones de la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, por garantizar el rigor científico, metodológico y ético de la presente investigación.

A la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, por creer en mí y apoyarme permanentemente, en la búsqueda de la educación de excelencia centrada en la persona.

IMPACTO DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA EMPIRICA
TEMPRANA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
SEPSIS EN LA UCIP FCI

Dra. Lizeth Ortigón Parra
Dr. Jaime Fernández Sarmiento

*“Los hijos nos impiden lamentarnos
Del pasado, son sus mejores frutos”.*
Anna Quindlen.

CONTENIDO

	Pág.
Resumen	10
1. Introducción.	11
2. Justificación.	13
3. Problema de Investigación.	14
3.1. Planteamiento del Problema	14
4. Pregunta de investigación	15
5. Marco teórico	16
5.1. Mapa de búsqueda	16
5.2. Definición de términos	16
5.3. Epidemiología	20
5.4. Etiología	22
5.5. Invalance de la respuesta inflamatoria	23
5.6 Presentación clínica y diagnóstico	25
5.7. Hallazgos de laboratorio	26
5.8. Diagnostico diferencial	27
5.9 .Detección del germen	27
5.10.Manejo del choque séptico estrategias basadas en la evidencia	28
6. Objetivos	33
6.1. Objetivo general	33
6.2. Objetivos específicos	33
7. Hipótesis	34
8. Metodología	35
8.1. Tipo de estudio	35
8.2. Diseño.	35
8.2.1. Definición de casos	35
8.2.2. Definición de controles	35
8.3. Caracterización de la población	35

8.3.1 Población diana	35
8.3.2. Población accesible.	35
8.3.3. Muestreo.	36
Criterios de inclusión.	36
Criterios de exclusión.	36
8.3.4. Calculo de la muestra.	37
9. Matriz de variables.	38
10. Recolección de la información.	50
10.1. Control de sesgos y de calidad de los datos.	50
11. Plan de análisis.	51
12. Aspectos éticos.	52
13. Organigrama.	53
14. Cronograma.	54
15. Presupuesto.	55
16. Resultados.	56
18. Discusión.	69
19. Conclusiones.	74
20 Bibliografía	76

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Definición de S.I.R.S	17
Tabla 2. Grupos de edad para definición de sepsis	17
Tabla 3. Signos clínicos para definición de SIRS	18
Tabla.4. Definición de Infección	18
Tabla 5. Criterios de disfunción de órganos	19
Tabla 6. Definición de sepsis, sepsis severa choque séptico	20
Tabla 7. Antibioticoterapia sugerida para manejo empírico de pacientes Pediátricos con sepsis severa.	29
Tabla 11. Distribución por género	57
Tabla 12. Distribución por grupo de edad de casos y controles.	58
Tabla 13. Porcentaje de fallecidos según aislamiento o no de germen	60
Tabla 14. Gérmenes más frecuentemente aislados.	60
Tabla 15. Etiología de la bacteriemia en pacientes con hemocultivos De ingreso positivos.	60
Tabla 16. Frecuencia y sus intervalos según criterios diagnósticos	61
Tabla 17. Frecuencias de mortalidad según criterios diagnósticos	62
Tabla 18. Origen de la sepsis	63
Tabla 19. Total de pacientes y frecuencias de mortalidad el origen de la sepsis.	63
Tabla 20. Riesgo de muerte en diferentes tiempos entre el diagnóstico y la Aplicación de la primera dosis de antibiótico.	64
Tabla 21. Riesgo de muerte en diferentes tiempos entre la orden médica y Aplicación de la primera dosis de antibiótico.	65
Tabla 22. Esquemas de antibiótico más utilizados.	65
Tabla 23. Factores de riesgos estudiados para el desenlace muerte De pacientes pediátricos con choque séptico en la FCI	66
Tabla 24. Factores pronósticos choque séptico en pacientes pediátricos De la FCI	67
Tabla 25. Factores de riesgo independiente para morir en sepsis severa Y choque séptico en pacientes pediátricos de la FCI	68

LISTA DE FIGURAS

Organigrama	53
Cronograma	54
Figura 1. Distribución por género	57
Figura 2. Distribución por rango de edad	58
Figura 3. Frecuencia absoluta de muerte por grupos de edad	59

Introducción: La sepsis implica un compromiso grave en el estado de salud, aunque es una patología prevenible y tratable, actualmente es un importante problema de salud a nivel mundial con incidencia en aumento, las primeras horas de tratamiento tienen un impacto dramático en la sobrevida. Las indicaciones de las guías actuales de manejo en antibioticoterapia temprana se extrapolaron de estudios en adultos en estado de hipotensión persistente. **Objetivo:** Determinar si existe una asociación entre el tiempo de inicio de antibioticoterapia temprana empírica y la mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico atendidos en UCIP de FCI. **Métodos:** Estudio analítico retrospectivo de casos y controles donde se incluyeron los pacientes de 1 mes a 18 años de edad que cursaron con sepsis severa y/o choque séptico en quienes se conoció la hora del diagnóstico por signos clínicos, la hora de la primera dosis del antibiótico y el desenlace final, fueron excluidos los pacientes que recibieron dosis terapéuticas de antibióticos previos, se comparo la mortalidad con el tiempo al inicio del antibiótico empírico posterior al diagnóstico, calculando los OR relacionados con el tiempo al antibiótico controlando otras variables históricamente relacionadas con la mortalidad. **Resultados:** Se evaluaron 108 casos, la mayoría (61%) hombres lactantes, la mortalidad global fue de 38,9%. El tiempo al antibiótico en el grupo de fallecidos fue de 9,06 horas y 6,1 en los sobrevivientes ($p=0,003$). Los que recibieron antibioticoterapia empírica tardía ($>6h$) tuvieron 3.8 veces mayor riesgo de morir (**IC:1.64–8.8 P:0,002**). En el análisis multivariado conservaron asociación con mayor riesgo de morir: La acidosis persistente OR:10.14 (IC:2.8–35 P:0.00001), Injuria renal aguda OR:7.86 (IC:1.9-31 P:0.003) y antibioticoterapia tardía OR10.1 (IC:2-51 P:0.005). **Conclusiones:** Existe una asociación importante entre el tiempo al inicio del antibiótico empírico y la mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico por lo que recomendamos iniciarla lo antes posible en estos pacientes.

Palabras clave: Sepsis severa, choque séptico, antibiótico, mortalidad.

1. INTRODUCCIÓN

La sepsis bacteriana es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los niños y una de las principales indicaciones de admisión a las UCIP (Unidades de cuidado intensivo pediátrico), por su rápida progresión hacia estados de potencial inestabilidad hemodinámica y respiratoria requiriendo frecuentemente estancias prolongadas en UCIP. Según estadísticas mundiales la sepsis es la causa más común de muertes en los lactantes sobretodo en los de sexo masculino, esto puede presentarse porque esta entidad ocurre generalmente secundaria a patologías muy frecuentes en la edad pediátrica como son los procesos infecciosos entre los que se destacan los de origen pulmonar y gastrointestinal.¹

Los criterios diagnósticos de esta entidad están bien definidos tanto para la población adulta como para los pacientes pediátricos y fueron actualizados por el consenso internacional de sepsis en pediatría publicado en el 2005, el choque séptico en términos generales en la población pediátrica es la presencia de signos de hipo perfusión tisular con hipotensión que no mejora con soporte hídrico en un paciente con sepsis severa, a su vez la sepsis severa implica un compromiso grave en el estado de salud de un niño, esta patología es un importante problema sanitario a nivel mundial, produce la muerte a uno de cada cuatro afectados, las estadísticas en estados unidos indican aumento de su incidencia en los últimos años.²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶

En los años sesenta los niños con diagnostico de sepsis tenían una mortalidad cercana al 97% en el decenio de los ochentas las estadísticas disminuyen a un 60% y en las ultimas décadas algunas series ha llegado al 10% demostrando que se han logrado grandes avances en el tratamiento de esta condición, y ahora gracias a estos lineamientos la gran mayoría de los niños con sepsis bacteriana sobreviven, es importante aclarar que la mortalidad en la edad adulta ha sido significativamente mayor en todas las etapas.⁷⁻⁵

La velocidad y la conveniencia de la terapia inicial tienen impacto importante en la sobrevida de los pacientes. En el 2007 como parte de la fase II de la campaña mundial

“ Sobrevivir a la Sepsis “ se reunió por tercera vez un grupo internacional de expertos en el diagnóstico de esta condición en representación de once organizaciones, publicando en el 2008 las guías internacionalmente aceptadas en el direccionamiento del manejo de la sepsis grave y choque séptico tanto en adultos como en niños con el fin de mejorar el desenlace de estos pacientes. Se dieron los lineamientos del manejo inicial de fluidos , soportes inotrópicos, vasopresores, ventilación mecánica, productos sanguíneos esteroides y antibioticoterapia entre otros, las indicaciones en cuanto a la terapia antibiótica y su impacto en la mortalidad en choque séptico en pediatría se extrapolaron de la evidencia encontrada en la población adulta. ⁸⁻⁹

2. JUSTIFICACIÓN

La fisiopatología y la respuesta a las terapias de soporte hemodinámico difieren entre niños y adultos. La insuficiencia cardiaca es la principal causa de muerte en los recién nacidos y los niños con choque séptico y el fracaso vascular es la causa principal de muerte en los adultos, los fármacos inotrópicos y vasodilatadores en los niños, el óxido nítrico inhalado en los recién nacidos y otras terapias como la oxigenación con membrana extracorpórea puede que sean unos de los contribuyentes mas importantes en mejorar la sobrevida de la población pediátrica a este evento, mientras que los vasopresores pueden ser los más importantes contribuyentes a la sobrevida de los adultos .⁷

La sepsis bacteriana, es un problema mundial que afecta de manera significativa a los niños siendo la mayor causa de morbimortalidad entre esta población¹, se ha demostrado que existe una fuerte relación entre el retraso en el inicio de la terapia antimicrobiana en pacientes adultos con choque séptico y la mortalidad hospitalaria, cada hora de retraso entre la detección de la sepsis severa y la administración de antimicrobianos durante las consiguientes 6 horas posteriores al inicio del estado clínico se asocian con una disminución media de sobrevida de 7,6 % de forma exponencial. A pesar de que esto esta bien documentado en adultos sólo el 50% de los pacientes con choque séptico hospitalizados en UCI recibieren terapia antimicrobiana efectiva dentro de las primeras 6 horas de hipotensión documentada.⁸⁻¹⁰ Los principios de la terapia antibiótica son tan críticos para los niños con sepsis grave como para los adultos y aunque se han generalizado y aceptado las recomendaciones basadas en los estudios de adultos para la población pediátrica, no se ha demostrado el impacto de esta intervención en los niños, sumado a esto en Colombia no se conocen cifras al respecto. Es importante conocer el impacto de esta estrategia de tendencia mundial en la sobrevida de los niños de nuestra institución para de esta forma estandarizar lineamientos al respecto no solo guiados por literatura internacional sino por la evidencia local.¹⁰

3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Los pediatras, en el desarrollo de las facultades profesionales y en el ejercicio medico, sobretodo en el ámbito hospitalario y en UCIP nos vemos enfrentados a pacientes con sepsis , sepsis severa y choque séptico, siendo necesario conocer no solo la fisiopatología tratamiento y posibles consecuencias devastadoras de esta patología sino también las estrategias que nos ayudan a evitar la morbimortalidad en estos niños con implementación de intervenciones oportunas, válidas, pertinentes y costo-efectivas.¹

Se ha probado que el inicio de la terapia antibiótica dentro de los primeros 30 minutos luego de la detección de choque en un paciente con sepsis severa se asocia con disminución de la mortalidad, no existen estudios publicados que nos relacionen la mortalidad con el inicio temprano de antibioticoterapia en pacientes pediátricos . En la población adulta el estudio mas significativo publicado por el Dr. Kumar en 2006 realizado en 14 unidades de cuidado intensivo en Canadá y Estados Unidos destaca una mortalidad global de 56% en pacientes con diagnostico de choque séptico con una disminución a 17.2 % cuando es administrada la terapia antibiótica empírica en los primeros 30 minutos después de realizado el diagnostico, de 22.8% cuando se administra en la primera hora post diagnostico y de 58% cuando se administra pasadas 6 horas del diagnostico.² Se desconoce el comportamiento de esta variable en pediatría sin encontrar datos al respecto en la literatura medica por lo que se pretende realizar una comparación analítica de la mortalidad en los pacientes ingresados a la UCIP de la FCI (Fundación Cardio-Infantil) en los años 2006-2008 con diagnostico de Choque séptico y su relación con la hora de inicio de antibioticoterapia empírica .⁸⁻¹⁰

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿ Existe relación entre la mortalidad de los niños con sepsis severa - choque séptico y el inicio temprano de la antibioticoterapia empírica ?

5. MARCO TEÓRICO

5.1. MAPA DE BÚSQUEDA

Para poder acercarnos al problema de investigación se realizó una búsqueda de la literatura publicada en PubMed, Medline, Lilacs, Cochrane Systematic Reviews.

Los términos Medical Subject Headings utilizados en la búsqueda fueron: "choque, septic" [MeSH] AND "children" [MeSH].

Se utilizó la base de datos del grupo de bibliotecas de la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario y Fundación Cardio-Infantil.

5.2. DEFINICIÓN DE TERMINOS:

La primera descripción del "Síndrome de Sepsis" en 1989 de Bone informa los múltiples signos y síntomas que incluyen temperatura elevada, taquicardia, taquipnea, modificaciones en el conteo leucocitario y la evidencia de disfunción orgánica⁹. La primera conferencia se realizó en 1991, se definieron los conceptos iniciales de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, sepsis grave y choque séptico y se perfeccionaron en el 2001 en la conferencia internacional de definiciones de sepsis, estas definiciones utilizaban parámetros de adultos, lo que limitaba su utilidad en los niños. Pero posteriormente en el 2004 se realizó una conferencia internacional para la definición de términos en pediatría que se publicó en 2005.² SIRS se define como la presencia de al menos dos de cuatro criterios, uno de los cuales debe incluir alteración de la temperatura o del conteo leucocitario. (Ver tablas 1, 2, 3). Los límites superior e inferior de estos cuatro criterios SIRS para los seis grupos de edad específicos también fueron identificados, por consenso, durante la conferencia. La sepsis se define como SIRS en la presencia de, o como resultado de, o ante una sospecha de infección demostrada. **La sepsis grave y choque séptico se definen como sepsis, más la presencia de disfunción de órganos. (Ver tablas 4, 5, 6).**

Tabla 1. Definición de S.I.R.S

SIRS	
La presencia de al menos 2 de los 4 siguientes criterios, uno de los cuales deben ser anormales de temperatura o leucocitos:	
Temperatura corporal de $> 38,5^{\circ} \text{C}$ o $< 36^{\circ} \text{C}$.	
Taquicardia, definida como frecuencia cardiaca $> 2 \text{ SD}$ por encima de lo normal para la edad. en ausencia de estímulo externo, uso crónico de drogas, o estímulos dolorosos u otras circunstancias que la expliquen por un periodo de media hora a 4 horas	
Para niños menores de 1 año de edad: bradicardia, definida como una media de la frecuencia cardiaca $<$ percentil 10 para edad en la ausencia de estímulo vagal, β -bloqueadores o enfermedad cardiaca congénita durante media hora.	
Polipnea definida como frecuencia respiratoria $> 2 \text{ SD}$ por encima de lo normal para la edad. ó El requerimiento de ventilación mecánica en un proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular subyacente o la administración de anestesia general.	
Leucocitosis o leucopenia para la edad (no secundaria a quimioterapia) o $> 10\%$ neutrófilos inmaduros.	
Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. <i>Pediatr Crit Care Med</i> 2005; 6:2-8.	

Tabla 2. Grupos de edad para definición de sepsis

SIRS	
Recién Nacido:	0 Días - 1 Semana.
Neonato:	1 Semana - 1 Mes.
Infante:	1 Mes - 1 Año.
Preescolar:	2 Años - 5 Año.
Escolar:	6 Años - 12 Años.
Adolescente:	13 Años - 18 Años.
Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. <i>Pediatr Crit Care Med</i> 2005; 6:2-8.	

Tabla 3. Signos clínicos para definición de SIRS

Grupo de Edad.	Frecuencia Cardíaca		Frecuencia Respiratoria	Leucocitosis
	Taquicardia	Bradicardia		
0 Días -1 Semana	>180	<100	>50	>34000
1 Semana a 1 Mes	>180	<100	>40	>19500 o <5000
1 Mes a 1 Año	>180	<90	>34	>17500 o <5000
2 Años a 5 Años	>140	NA	>22	>15500 o <6000
6 Años a 12 Años	>130	NA	>18	>13500 o <4500
13 Años < 18 Años	>110	NA	>14	>11000 o <4500

Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.

Tabla.4. Definición de Infección

INFECCION

Una sospecha o resultado (Cultivo- coloración o prueba de PCR positivas), de infección causada por cualquier agente patógeno ó Un síndrome clínico sugestivo de infección asociado a resultados positivos de estudios como imágenes, o pruebas de laboratorio (por ejemplo, leucocitos en un fluido corporal normalmente estéril, radiografía de tórax compatibles con neumonía, petequias o erupción purpúrea o púrpura fulminante).

Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.

Tabla 5. Criterios de disfunción de órganos

COMPROMISO DE ORGANO
<p>CARDIOVASCULAR: Cuando a pesar de la administración de Bolos completando mínimo 40 ml / kg en 1 hora:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Se presenta Hipotensión definida como tensión arterial sistólica menor al percentil 5 para la edad o 2 SD por debajo de lo normal para Edad. ● Necesidad de drogas vaso activas para mantener presión arterial en el rango normal. ● Dos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> -Acidosis metabólica inexplicable: Déficit de Base mayor a 5,0 mEq/L. -Aumento del lactato arterial 2 veces el límite superior de la normal. -Oliguria como la producción de orina menor o igual a 0,5 ml / kg / hr. -Tiempo de llenado capilar menor a 5 segundos. -Diferencia de temperatura central a periférica mayor a 3 °C.
<p>RESPIRATORIO:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● PaO₂/FIO₂ (PAFI) <300 en ausencia de cardiopatía o enfermedad pulmonar preexistente. ● PaCO₂ 65 torr o 20 mm Hg más de referencia PaCO₂. ● Requerimiento de 50% FiO₂ para mantener la saturación 92% ● Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva.
<p>NEUROLOGICA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Glasgow menor o igual a 11, ó Cambio agudo en el estado mental con una disminución de la puntuación de Glasgow en 3 puntos de la línea de base.
<p>HEMATOLOGICA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Plaquetas < o igual a 80.000/mm³ o una disminución del 50% en el conteo de plaquetas mas alto registrado en los últimos 3 días (para las patologías hematológicas crónicas / o pacientes oncológicos) ● INR > o igual a 2.
<p>RENAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Creatinina sérica 2 veces el límite superior para la edad o elevación de 2-veces la basal.
<p>HEPATICA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Bilirrubina total de 4 mg/dl, ó ALT 2 veces el límite superior de la normal para la edad.
<p>Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. <i>Pediatr Crit Care Med</i> 2005; 6:2-8.</p>

Tabla 6. Definición de sepsis, sepsis severa choque séptico.

SEPSIS
SIRS en presencia de, o como resultado de, o ante sospecha o demostración de infección.
SEPSIS SEVERA
Sepsis más uno de los siguientes: Disfunción cardiovascular o SDRA o 2 o más disfunciones de otros órganos.
CHOQUE SEPTICO
Sepsis más uno de los siguientes: Disfunción cardiovascular o SDRA o 2 o más disfunciones de otros órganos.
Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. <i>Pediatr Crit Care Med</i> 2005; 6:2- ⁸ .

5.3. EPIDEMIOLOGIA:

La sepsis bacteriana, es un problema mundial que afecta de manera significativa a los niños siendo la mayor causa de morbimortalidad entre esta población, la incidencia de sepsis grave y choque séptico pueden no ser exactas por la falta de normatización de las definiciones y los estudios de cohorte prospectivo.¹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹⁶ El estudio más completo que evalúa la epidemiología de la sepsis bacteriana en niños se realizó en Estados Unidos fue publicado en 2003 y reporto más de 42.000 casos anuales de sepsis severa en niños con 4.300 muertes anualmente que corresponden al 7% de las muertes en niños,¹¹⁻¹⁶ con una incidencia de 0,56 casos por cada 1000 habitantes al año, siendo esta mayor en niños <1 año de edad (5,16 por 1000) y reduciéndose a 0,20 por 1000 en niños de 10-14 años de edad; estos cambios posiblemente influenciados por la inclusión en el estudio de neonatos de bajo peso al nacer que tienen mayores comorbilidades inherentes a su prematurez.¹¹ Los niños tienen tasas más altas de sepsis (0.60/1000) en comparación con las niñas (0.52/1000), y la mortalidad en la condición de sepsis fue similar en los menores de 19 años aproximada de 18.9 % siendo mayor en los

pacientes con 4 o más sistemas comprometidos aun mas si se llega a un estado de choque séptico y sepsis grave con aproximadamente 45% de mortalidad.¹⁶ Solo el 20% de las muertes por sepsis ocurren en los primeros 2 días del diagnóstico, los pacientes con comorbilidades importantes relacionadas como las neoplasias correspondieron al 13 % de las muertes y con VIH el 10.8 % de las muertes. Los días promedio de ocupación hospitalaria por cada caso de sepsis son 31 y los costos estimados de cada hospitalización en E.U fueron de 47.050 dólares que en total corresponden a 1.9 billones de dólares semestrales; los gastos son mucho mayores a largo plazo ya que los pacientes que sobreviven a un episodio de sepsis tiene una esperanza menor de vida con mayor riesgo de presentar nuevos episodios similares, con disminución no solo de la calidad de vida posterior sino de la de la esperanza de vida en los siguientes 5 años.¹¹⁻¹⁶

No existen datos que nos correlacionen la mortalidad con el inicio temprano de antibioticoterapia en pacientes pediátricos, en la población adulta el estudio mas significativo publicado por el Dr. Kumar en 2006 destaca una mortalidad del 56% global en pacientes con diagnóstico de choque séptico con una disminución a 17.2 % cuando es administrado el antibiótico en los primeros 60 minutos después de realizado el diagnóstico , de 22.8% cuando se administra en la primera hora post diagnóstico y de 58% cuando se administra pasadas 6 horas. Este estudio demuestra además luego de análisis univariados que la antibioticoterapia empírica fue el determinante mas critico en la sobrevida de estos pacientes con $p < 0.001$ en los análisis multivariados el inicio de antibiótico temprano tuvo la mas fuerte asociación con los resultados de sobrevida con $p < 0.001$, se demostró además que a pesar de el conocimiento actual acerca de los beneficios del inicio temprano de antibióticos solo el 51 % de los pacientes recibieron antibioticoterapia dentro de las primeras 6 horas del diagnóstico. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad de los pacientes con infección probada vs sospechada con o sin Bacteriemia u organismo identificado.¹⁰

5.4. ETIOLOGIA:

Las infecciones que más comúnmente causan sepsis en niños son las del tracto respiratorio en el 37% de los casos y la bacteriemia primaria en el 25% de los casos.¹¹⁻¹⁶ Los agentes patógenos que causan la sepsis grave varían con la edad pero los más frecuentes son las bacterias gram-positivas, principalmente estreptococos y estafilococos, la condición clínica previa a la sepsis, ubicación geográfica, condición inmunológica y el estado de vacunación influyen la etiología.¹⁻¹²

La ocurrencia de mortalidad según el patógeno también depende de la edad, en Estados Unidos en los menores de un año de edad predomina el meningococo, la pseudomona y el neumococo, de 1-10 años de edad el neumococo, la pseudomona y los hongos, de los 11 a los 19 años el meningococo, los hongos y la pseudomona fueron los que más frecuentemente causaron mortalidad por choque séptico.¹¹⁻¹⁶

Durante los primeros 3 meses de vida la sepsis frecuentemente se debe a gérmenes del periodo neonatal pero puede presentarse por gérmenes comunes en otras edades, en términos generales, E. coli, S. agalactiae y la L. monocytogenes son causas comunes de sepsis en esta edad.¹

En el contexto de la UCIP otros gérmenes como el S. aureus, la pseudomona y la candida deben tenerse en cuenta. Los virus también pueden presentarse en los niños pequeños, especialmente el herpes simple, la varicela, el adenovirus y el virus sincicial respiratorio pueden provocar procesos sépticos graves y en ciertas circunstancias el toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, VIH deben ser considerados.²⁻¹¹⁻¹⁶ La pseudomona aeruginosa y los bacilos gram-negativos son causa importante de infección nosocomial.¹⁶⁻³⁰ En los últimos tiempos, la septicemia por haemophilus influenzae de tipo b, estreptococo neumoni y neisseria meningitidis han disminuido de manera significativa debido a la aparición de vacunas conjugadas.⁶ Las especies de salmonella deben ser consideradas en presencia de diarrea importante y los estafilococos debe considerarse en presencia de celulitis, faringitis, infección ósea o cateterización venosa.¹⁻³⁰ Un niño

con HIV puede ser afectado por el complejo mycobacterium avium y una variedad de virus como el herpes simplex, la varicela diseminada y el adenovirus.¹⁻³⁰

Las catástrofes abdominales plantean la posibilidad de una infección por anaerobios. La leptospirosis, brucelosis y tularemia son poco comunes y generalmente vinculadas a las exposiciones correspondientes. Las infecciones por hongos también pueden ser una causa de sepsis y se asocian con una alta tasa de mortalidad. Bajo ciertas circunstancias como asplenia, poliesplenia y la anemia de células falciformes el s. Aureus y Salmonella spp pueden ser la causa de la sepsis.^{1,12, 16}

5.5. INVALANCE DE LA RESPEUSTA INFLAMATORIA ... CAUSA DE LA CATASTROFE?

La influencia de los polimorfismos de genes y la susceptibilidad a la infección de los individuos han hecho difícil la comprensión de la patogenia de la sepsis grave por la notable heterogeneidad de la población de pacientes que experimentan el síndrome, pues los pacientes difieren en casi todas las características demográficas incluido sexo, grupo étnico, enfermedad subyacente, uso de medicamentos y muchas otras variables.¹⁶

Hay Poblaciones con mayor riesgo de presentar choque séptico incluso se han propuesto polimorfismos de genes que codifican para citoquinas y fracciones FC fijadoras de las inmunoglobulinas, además de los ya conocidos ambientales, y ciertas comorbilidades asociadas como los estados de inmunosupresión, post quirúrgicos, post trauma severo entre otros.¹⁻³⁻⁴⁻¹⁶

En gran parte, es la acción del sistema inmunológico y no las bacterias la responsable de la morbilidad y la mortalidad por sepsis bacteriana. Cuando la infección es localizada, los efectos de las citoquinas pro inflamatorias, como la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad capilar, son beneficiosos en la medida en que permiten el reclutamiento y activación de células efectoras inmunes para eliminar la infección. Cuando la respuesta

inmune es exagerada, estos mediadores tienen efectos sistémicos inflamatorios que dan paso a mecanismos compensatorios anti-inflamatorios con el deterioro de la función inmune innata formando un círculo vicioso llamado disonancia inmune en torno a la cual se han realizado muchos estudios intentando hasta ahora sin éxito definir con exactitud la fisiopatología de la sepsis grave y el choque séptico.¹⁻¹⁶

El éxito de los patógenos depende de la capacidad de burlar los mecanismos inmunológicos, asociado a la susceptibilidad del huésped, se desencadena una respuesta que está dada en 5 categorías: Anti-infeccioso, anti-inflamatorio, procoagulante, metabólico y de termorregulación, todas igualmente importantes en el desarrollo de la sepsis grave con disfunción de órganos y el choque séptico, existiendo una considerable superposición de eventos en la respuesta sistémica a la infección, la mayoría de estudios están apuntando como los más determinantes la disfunción heterogénea de la microcirculación con la consecuente utilización anormal de oxígeno por las células aunado a la activación de la cascada de la coagulación dada por la expresión del factor tisular de los macrófagos activados y las células endoteliales.¹⁶

En la mayoría de los casos los microorganismos invasores son eliminados por los fagocitos, el complemento y los anticuerpos naturales, pero muchos microorganismos tienen la capacidad de superar estas defensas tanto de la inmunidad innata (heredada) como adquirida y en pacientes con enfermedades graves previas no infecciosas, post quirúrgicos y post trauma posiblemente muchos de los reactantes de fase aguda y parte de la respuesta inflamatoria ya se hayan activado y la presencia de el microorganismo daría un nuevo impulso a estas respuestas con amplificación de las mismas y la consecuente producción de sepsis grave y choque séptico^{12-16-30.}

Las respuestas sistémicas son controladas por el Cerebro y por mediadores inflamatorios que viajan por el torrente sanguíneo y cruzan la Barrera hematoencefálica. Otro importante moderador de las respuestas sistémicas es el hígado que no solo ayuda a eliminar microorganismos translocados del intestino sino que mediado por citoquinas circulantes activa la producción de reactantes de

fase aguda; y por último el bazo que es el principal filtro para oponer a los microorganismos. Por lo tanto alteraciones en la función cerebral, hepática o esplénica predisponen a procesos infecciosos. ¹⁶⁻³⁰

5.6. PRESENTACION CLINICA Y DIAGNOSTICO:

Es muy importante el alto índice de sospecha clínica y un detallado examen físico que detecte la hipoperfusión tisular. En principio no se requieren mayores estudios de laboratorio para diagnosticar la sepsis y plantear un tratamiento en la etapa inicial de reanimación. ¹³

La presentación clínica puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, entre ellos el momento de la infección, el organismo responsable y las comorbilidades asociadas. La tríada clásica de signos clínicos de sepsis es: El cambio en la temperatura (ya sea hipertermia o hipotermia), taquipnea y taquicardia, y el cambio en el estado mental. ¹

Los niños con sepsis grave y choque séptico cursan generalmente con hipotensión pero esta no es la regla debido a que los niños a través de múltiples mecanismos de compensación mantienen la presión arterial en rangos de normalidad hasta estados evolutivos mayores "ominosos". El choque séptico, combina frecuentemente un choque distributivo, hipovolémico y/o cardiogénico y por definición se presenta una disminución de la perfusión tisular cuya manifestación más frecuente y evidente es la alteración del estado mental. También se puede evaluar por el examen de llenado capilar, la presencia de cianosis periférica y la debilidad o ausencia de pulsos. ¹³⁻¹⁶⁻³⁰

La compensación cardíaca inicial está dada por taquicardia, sin embargo, la bradicardia puede estar presente en infección grave en los menores e indica un síntoma ominoso en niños mayores. El sistema respiratorio por lo general es una fuente de amortiguación, con la llamada taquipnea tranquila tratando de compensar con alcalosis respiratoria el estado de acidosis metabólica desencadenado por la hipoperfusión tisular. También puede

existir compromiso pulmonar con edema y síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA). La manifestación más frecuente a nivel neurológico es la alteración del estado de conciencia con exaltación o depresión del mismo. El compromiso renal, hepático, hematológico y multiorgánico también se puede presentar. Algunas manifestaciones dermatológicas pueden hacer sospechar ciertos gérmenes como causa de la sepsis grave como en el caso de meningococemia y candidemia.¹⁻¹⁶⁻¹³⁻³⁰

Es evidente que la fisiopatología de la sepsis en los niños es muy diferente que en los adultos. Si bien algunos niños, especialmente aquellos en los cuales se reconoce la sepsis temprana en el curso de la infección, se pueden presentar con el clásico choque caliente de los adultos con aumento del gasto cardiaco y disminución en la resistencia vascular periférica, la mayoría de los niños se presentan con choque frío con aumento de la resistencia vascular periférica y disminución en el gasto cardiaco que requiere un apoyo inotrópico mas frecuentemente que un vasopresor.¹⁻¹⁰ Sin embargo, los niños cambian a menudo durante el curso de la sepsis y las terapias que pueden haber sido apropiadas en un determinado momento puede que no sean adecuadas posteriormente siendo esta condición un estado dinámico que requiere monitorización invasiva para una adecuada modificación de las terapias de soporte .¹⁴

5.7. HALLAZGOS DE LABORATORIO:

La producción de citoquinas provoca una variedad de anormalidades. La leucocitosis se produce por aumento de la producción y liberación de polimorfonucleares inmaduros de la médula ósea. La neutropenia se desarrolla cuando los polimorfonucleares se consumen. Es probable la trombocitopenia temprana debido al consumo plaquetario o por el contrario las plaquetas pueden estar aumentadas de forma reactiva. Las proteínas de Fase aguda incluidas: Proteína C-reactiva, α 1-glicoproteína ácida, haptoglobina, fibrinógeno, ceruloplasmina, y α 1-antitripsina, se elevan en respuesta al estímulo de IL-1 e IL-6, por el contrario la albumina tiende a disminuir. Debido a la absorción de hierro y zinc de las células hepáticas y células inflamatorias, los niveles séricos bajan presentándose

frecuentemente síndrome anémico. La aceleración del uso de fuentes de energía conduce a un aumento de los ácidos grasos libres, hiperglicemia, y el catabolismo de aminoácidos. Anormalidades de la coagulación son comunes con disminución de la coagulación encontrándose además prolongación de PT en el 50% -75% de los pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID) asociada a sepsis, y del PTT en el 50% -60% de los casos, los productos de degradación de fibrina están presentes en la mayoría de los pacientes con CID, el D-dímero es elevado en el 90% de los pacientes.¹⁻¹⁵

5.8. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

La sepsis puede ser causada como ya se menciona por Bacterias Virus u Hongos pero otras patologías no necesariamente infecciosas pueden remedar el cuadro como un Kawasaki, Steven-Johnson, reacción a medicamentos, la artritis reumatoide juvenil, pancreatitis, y lupus eritematoso sistémico. Otras causas de SIRS incluyen trauma, quemaduras y trastornos auto inmunes. Nada puede sustituir a fondo la historia y examen físico completo para buscar causas no infecciosas de SIRS.¹⁻²⁻¹³

5.9. DETECCION DEL GERMEN:

Es importante además tratar de aislar el germen causante policultivando el paciente preferentemente antes de la administración de agentes antimicrobianos y bajo técnicas adecuadas. Nunca es apropiado retrasar el tratamiento de un niño gravemente enfermo a la espera de obtener los cultivos. El volumen total del cultivo es mucho más importante que el número de cultivos, la dilución de la sangre en el caldo de cultivo debe ser de 1:5 La cantidad recomendada de sangre para cultivo en los distintos grupos de edad es el siguiente: 1-2 ml en los recién nacidos, 2-3 ml en los lactantes, 3-5 ml en los preescolares y escolares y 10-20 ml en los adolescentes.⁸

Los sitios de presumible infección donde los cultivos son más positivos en pacientes con sepsis severa son el pulmón y el abdomen.³⁰ Existen dos corrientes respecto a la presencia o no de cultivos positivos, algunos autores describen que los cultivos positivos

son mas frecuentes en pacientes con sepsis grave y aun mayor en pacientes con choque séptico otros autores no consideran esta teoría asegurando que el riesgo de desarrollar sepsis grave no se relaciona con la densidad de las bacterias cultivadas en la sangre asumiendo que la sepsis de los pacientes con hemocultivos negativos es indistinguible de la sepsis de pacientes con hemocultivos positivos y la tasa de letalidad de pacientes con choque séptico y cultivos positivos es similar a las de pacientes con choque séptico y hemocultivos negativos.³⁰

La amplificación del ADN por reacción en cadena de polimerasa (PCR) está revolucionando el diagnóstico de enfermedades infecciosas, como la encefalitis herpética, tuberculosis, infección por borrelia burgdorferi y rickettsias entre otros.

5.10. MANEJO DEL CHOQUE SEPTICO ESTRATEGIAS BASADAS EN LA EVIDENCIA:

El diagnóstico precoz y la intervención temprana en el tratamiento de la sepsis bacteriana es fundamental para lograr resultados óptimos, sobre todo en pacientes de alto riesgo que pueden no ser capaces de montar una respuesta inmune efectiva como es el caso de los niños con inmunodeficiencia primaria, trasplantes, tumores, neutropenia post quimioterapia y otras inmunodeficiencias, La sepsis grave y el choque séptico son reversibles si son bien manejados.¹⁻⁸⁻⁶⁻¹¹⁻¹⁶

Las primeras horas tras el diagnóstico de la sepsis grave en cualquier paciente representan una oportunidad única para evitar la aparición de choque séptico y prevenir o revertir la disfunción de órganos y aunque las recomendaciones basadas en la evidencia se han publicado con frecuencia en la literatura médica, la documentación de impacto en resultados en la práctica clínica hasta hace unos meses es limitada probablemente porque las terapias no se instauran de forma sistemática.

La reanimación vigorosa con cristaloides o coloides en +- 60 ml / Kg. acumulados en la primera hora de tratamiento confiere una notable ventaja en la supervivencia a los niños con choque séptico, en comparación con los que reciben menos líquido en el mismo lapso

de tiempo, sin existir diferencias en cuanto a mortalidad entre los dos tipos de líquidos.⁸⁻¹³⁻¹⁶ Esto esta muy bien documentado también en adultos.¹⁷

La administración temprana de antibióticos empíricos de amplio espectro, reduce significativamente la morbilidad y la mortalidad de la sepsis grave al inhibir la proliferación bacteriana.¹⁻²⁻¹⁰⁻¹³⁻¹⁶⁻³⁰ Esto puede ser discutido por los que desean minimizar resistencia, coinfecciones y otras complicaciones inherentes a la antibioticoterapia, pero estas concepciones aunque validas no deben prevalecer sobre la necesidad para dar al paciente un adecuado tratamiento que termine con el agente que causo la catástrofe multisistémica definida como sepsis grave o Choque séptico, los estudios hasta ahora realizados en adultos han demostrado reducción de la mortalidad con esta estrategia y riesgo –beneficio esta conducta ha sido aprobada mundialmente.⁸ La terapia empírica debe adaptarse para proporcionar la cobertura necesaria para infección adquirida en comunidad o los agentes patógenos nosocomiales, el estado inmune del huésped, la localización de la infección, comorbilidades asociados, patógenos aislados previamente y los patrones específicos de resistencia en la comunidad y en la institución.¹⁻⁸⁻¹⁶

Tabla 5. Antibioticoterapia Sugerida para manejo empírico de pacientes pediátricos con sepsis

Edad y Origen de la Sepsis	Antimicrobiano
0 días a 1 mes.	Ampicilina + Gentamicina.
0 días a 1 mes + Origen Nosocomial.	Vancomicina + Gentamicina o B lactamico antipseudomonal o carbapenem.
1 mes a 12 años.	Vancomicina + Ceftriaxona o Cefotaxime.
1 mes a 12 años + Origen Nosocomial.	Vancomicina + Aminoglucocido o Betalactamico antipseudomona o carbapenem.
Piel o Tejidos blandos.	Penicilina semisintética o vancomicina + Clindamicina.

Long, Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3rd ed. 2008

Se pueden usar de primera línea cefalosporinas de tercera generación o un β -lactámico + aminoglucósido. Si se sospecha infección por anaerobios se puede adicionar metronidazol o clindamicina.¹ Para los niños con catéteres, materiales protésicos y con sospecha de S. Aureus meticilino resistente la vancomicina debe incluirse (pero ante la sensibilidad en un posterior antibiograma se debe suspender para evitar más resistencias), igualmente en casos de meningitis en zonas con alta incidencia de neumococo resistente a penicilinas o en pacientes con neutropenia febril en los que frecuentemente se presentan infecciones por estafilococos coagulasa-negativos y streptococos del tipo viridans entre otros.¹⁻¹⁶⁻³⁰

En caso de E. coli o klebsiella spp, otros bacilos gram negativos, el organismo debe ser sometido a la prueba de β -lactamasa de amplio espectro (BLEE) y Si la producción de BLEE se confirma, se deben suspender la terapia empírica inicial con cefalosporinas de amplio espectro y comenzar un carbapenem que en este caso se considera el de elección para las infecciones graves por organismos BLEE +.¹⁶

La terapia combinada es usada frecuentemente y en algunos pacientes susceptibles como los neutropenicos se usa de forma estandarizada a pesar que ningún estudio ha demostrado que la asociación de antibióticos mejore los resultados;¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰ exceptuando cuando se sospecha infección por pseudomonas donde se ha probado que la terapia conjunta mejora los resultados.²¹ Si los pacientes presentan deterioro clínico o persistencia de fiebre después de 72 horas del inicio del antibiótico será necesario reevaluar el esquema.^{1-8-10.} Hay suficiente evidencia que el fracaso de la elección del antimicrobiano con el germen posteriormente aislado se correlaciona con un aumento la morbimortalidad⁸⁻¹⁸⁻¹⁹ Una vez el agente patógeno causante ha sido identificado de ser necesario y según su sensibilidad se debe ajustar al terapia que dura entre 7 y 10 días teniendo claro que solo el 50% de los cultivos son positivos en pacientes con Choque séptico y sepsis grave.⁸

Las Recomendaciones de administración de antibioticoterapia en niños con choque séptico publicadas en el 2008 y su actualización en febrero 2009 en el consenso es reproducida de los estudios realizados en adultos estas contemplan el uso de antibioticoterapia endovenosa tan pronto como sea posible y dentro de la primera hora de reconocimiento del Choque séptico como recomendación 1B y de la sepsis grave sin Choque séptico como recomendación 1D previa obtención de policultivos pues como ya se menciono, cada hora de retraso en la administración de antibióticos aumenta exponencialmente la mortalidad.⁸⁻¹⁰

Otras estrategias publicadas en el contexto de la campaña “Sobrevivir a la sepsis “ están relacionadas con el manejo integral de los pacientes en las UCIP. La ventilación mecánica es frecuentemente requerida debida la baja capacidad residual funcional, fue motivo de discusión el etomidato por su efecto en la supresión adrenal documentado en pacientes con sepsis por meningococo.²² Dentro de Los fármacos vasopresores e inotrópicos indicados en el Choque refractario a terapia hídrica se usa de primera línea la dopamina con recomendación grado 2C. En la fase inicial de la reanimación, los vasopresores pueden ser necesarios para mejorar presión de perfusión, incluso cuando la hipovolemia aún no se ha resuelto. Teniendo en cuenta que un niño puede pasar de un estado hemodinámico a otro fácilmente la terapia vasopresora e inotropica debe ser usada de acuerdo al estado clínico del niño y La elección del agente vasoactivo está determinada por el examen físico.²³

En los casos de Choque frío con aumento de resistencias vasculares y bajo gasto cardiaco se sugiere uso de dobutamina con un grado de evidencia 2C.

En los casos en los que persiste con bajo gasto y alta resistencia sistémica a pesar de la epinefrina y el vasodilatador un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo milrinne puede considerarse²⁴. Finalmente en los casos refractarios la vasopresina se ha descrito como una alternativa fiable²⁵.

El desenlace exitoso del choque séptico requiere la normalización de la frecuencia cardiaca, el llenado capilar, la calidad de pulsos, el estado de conciencia y la diuresis, en los paraclínicos la disminución de lactato y la mejora del déficit de base con ScvO₂ 70% con PVC entre 8-12 mm Hg (dentro del contexto del paciente) aunque la PVC es un punto de referencia válido la terapéutica final va encaminada a mejorar en índice cardiaco.⁸ En los casos de choque séptico refractarios en los que se sospeche insuficiencia suprarrenal se recomienda el uso de hidrocortisona endovenosa²⁶ y en los que ya se tiene el diagnóstico se aumenta a dosis de estrés: (hidrocortisona 50 mg/m²/día. En algunos estudios se ha asociado con peores desenlaces por lo que deben administrarse con criterio clínico suficiente.²⁷

La proteína C activada aunque es factible su uso en adultos no es recomendada en el manejo de niños con choque séptico por aumento del riesgo de hemorragia y la falta de evidencia para su uso en pediatría, se debe realizar protección gástrica para evitar úlceras de estrés y hemorragia digestiva alta manteniendo normo glicemia, y niveles adecuados de hemoglobina (aun no claramente establecidos en manejo inicial de choque séptico 7.5 g/dl-9.5 g/dl) para mejorar el transporte de oxígeno.²⁸ En algunos pacientes con sepsis grave incluso puede contemplarse el uso de inmunoglobulina endovenosa.²⁹ o en casos de refractariedad con insuficiencia respiratoria que no responde a terapias convencionales el uso de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL:

Determinar si existe una asociación entre el tiempo de inicio de antibióticoterapia empírica y la mortalidad en pacientes con sepsis severa – choques sépticos atendidos en la Unidad de Cuidado Intensivo pediátrica de la Fundación Cardio Infantil en el periodo de enero del 2006 a diciembre del 2008.

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

6.2.1. Describir las variables demográficas de la población a estudio.

6.2.2. Calcular el porcentaje de letalidad por sépsis severa - choque séptico en los pacientes ingresados a UCIP de FCI Bogotá en el periodo de tiempo descrito.

6.2.3. Determinar el tiempo promedio de sobrevivencia intrahospitalaria de los pacientes con sepsis severa - choque séptico letal.

6.2.5. Clasificar y analizar otras posibles variables de riesgo asociadas al aumento de la mortalidad en los pacientes con sepsis severa - choque séptico ingresados a la UCIP FCI en el periodo de tiempo descrito.

6.2.6. Realizar un análisis multivariado de los factores determinantes en el desenlace fatal de sepsis severa -choque séptico en la población a estudio.

7. HIPÓTESIS

H_0 : La proporción de mayor tiempo demora de aplicación antibioticoterapia en los pacientes fallecidos es menor o igual que la proporción de tiempo de mayor demora de aplicación de antibioticoterapia en los sobrevivientes

H_a : La proporción de mayor tiempo demora de aplicación de antibioticoterapia en los pacientes fallecidos es mayor que la proporción de tiempo de mayor demora de aplicación de antibióticos en los sobrevivientes.

8. METODOLOGÍA

8.1. TIPO DE ESTUDIO:

Es un estudio analítico retrospectivo de Casos y Controles.

8.2. DISEÑO:

Se evaluarán retrospectivamente las historias clínicas y se analizarán y clasificarán los pacientes que cursaron con sepsis severa - choque séptico ingresados a la UCIP realizando un análisis de datos cuya variable independiente es el tiempo al inicio de la terapia antimicrobiana en relación a la variable dependiente mortalidad.

DEFINICION DE CASOS: Fallecimientos por sepsis severa - choque séptico en UCIP De FCI desde enero 2006 a diciembre del 2008.

DEFINICION DE CONTROLES: Pacientes Vivos que cursaron con diagnóstico de sepsis severa - choque séptico ingresados a UCIP de FCI en el mismo periodo de tiempo.

8.3. CARACTERIZACION DE LA POBLACIÓN:

8.3.1 POBLACION DIANA: Pacientes pediátricos de 1mes a 18 años con sepsis severa - choque séptico.

8.3.2. POBLACION ACCESIBLE: Pacientes en el rango de edad descrito que ingresaron a UCIP de la FCI en el periodo de tiempo enero 2006 a diciembre del 2008 y cursaron con diagnóstico de choque séptico- Sepsis Severa

8.3.3. MUESTREO:

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes de 1 mes a 18 años de edad ingresados a UCIP de la FCI que cursaron con sepsis severa- choque séptico según criterios diagnósticos clínicos descritos en el marco teórico.
- Se conoce el desenlace final de su enfermedad (letalidad o sobrevida) en el registro clínico de la institución.
- Se conoce la hora en la que se comenzó a administrar la antibioticoterapia empírica.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- La hora del diagnóstico de sepsis severa - choque séptico se registro extrainstitucionalmente y no es posible en los datos de la remisión extrapolarlo.
- No está registrada en historia clínica (registro de enfermería y notas medicas) por horario los signos clínicos que indican sepsis severa - choque séptico.
- No se detecto la hora exacta del inicio de antibioticoterapia.
- Recibieron más de una dosis de antibioticoterapia oral previa al diagnóstico.
- Recibieron alguna dosis de antibioticoterapia endovenosa previa al diagnóstico exceptuando dosis profiláctica en procedimiento quirúrgico programado.
- Pacientes que fueron remitidos a otra institución para completar manejo de forma extrainstitucional independiente de la causa de esta remisión, y por tal razón se desconoce el desenlace.
- Pacientes en quienes se documento como agente causal único del proceso séptico Hongos o Virus y se manejo como tal.

8.3.4. CALCULO DE LA MUESTRA:

Se utilizo la siguiente fórmula para el cálculo de tamaño de muestra

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Para un nivel de confianza de 95% y un poder de 80% se obtiene que $Z_{1-\alpha/2}$ y $Z_{1-\beta}$ es 1,96 y 0,84.

W: el OR esperado es cuatro

P1 la proporción de exposición entre los casos (fallecidos)

P2 La proporción de exposición entre los controles (sobrevivientes) 40% es decir 0,4

La frecuencia de exposición entre los casos seria de:

$$P1 = \frac{wp_2}{1-p_2+wp_2} = \frac{4*0,4}{1-0,4+4*0,4} = 1,6/0,6+1,6 = 0,73$$

$$\frac{[1,96\sqrt{2}*0,565*(1-0,565)+0,84\sqrt{0,73*(1-0,73)+0,4*(1-0,4)}]^2}{(0,73-0,4)^2} = 35$$

Se necesitaría 35 por grupo. Si se utiliza una relación 1:2 se podría ajustar a 23 casos y 43 controles.

9. MATRIZ DE VARIABLES:

NOMBRE	DEFINICION	OPERATIVIZACION	CARACTERISTICA
MUERTE (DEPENDIENTE)	Cese de las funciones vitales. Termino de la vida.	Nota medica en historia clínica (HC). SI-NO	Nominal
TIEMPO AL ANTIBIOTICO (INDEPENDIENTE)	Tiempo desde el diagnostico clínico de choque séptico hasta el inicio de antibioticoterapia.	Registro en historia clínica de signos compatibles con diagnostico e inicio de antibiótico. En Horas.	Razón
EDAD	Cada uno de los periodos en que se considera dividida la vida.	Registro de ingreso calculado por fecha de nacimiento. Infante: 1m -1a. Preescolar: 2a - 5a. Escolar: 6a - 12 a. Adolescente: 13 a - 18a.	Ordinaria
SEXO	Condición fenotípica detectada.	Registro en Hoja de Ingreso Hombre o Mujer.	Nominal.

PROCEDENCIA	De donde se deriva el paciente	Registro en Hoja de Ingreso RURAL: Procedente del campo. URBANA: Procedente de la ciudad	Nominal.
TIPO DE SEGURDIDAD SOCIAL	Cualidad del seguro de salud que posee. Se correlaciona con el estrato social en Régimen	Registro en Hoja de ingreso Administrativo. Contributivo Subsidiado Prepagada	Ordinaria
USO DE ANTIBIOTICOTERAPIA	Administración de un agente antibacteriano.	Registro en hoja de Formulación y enfermería. Única: Un solo antimicrobiano Combinada: 2 o más antimicrobianos. Descripción de Terapia.	Nominal.
DIFERENCIA DE TIEMPO DE FORMULADO Y APLICADO.	Tiempo entre formulación de antibiótico y aplicación al paciente por	Registro en hoja de formulación y en Hoja de medicamentos de enfermería.	Razón.

	parte de enfermería	En Horas.	
USO PREVIO DE ANTIBIOTICOTERAPIA	Administración de antimicrobianos antes del diagnostico de choque séptico. Se realizara según criterios de exclusión descritos.	Registro en Historia clínica como antecedentes farmacológicos. SI-NO	Nominal.
ANTECEDENTES:	Circunstancia en relación previa que sirve para comprender o valorar hechos posteriores	Historia clínica de Ingreso. SI-NO	
PREMATURIDAD	Nacido antes de 37 semanas de gestación.	Historia clínica de Ingreso. SI-NO	Nominal.
BAJO PESO AL NACER (BPN)	Nacido con menos de 2500 gramos.	Historia clínica de Ingreso. SI-NO	Nominal.
DESNUTRICION (DNT)	Valores de peso y/o Talla menores al percentil 10	Correlación entre el dato registrado de peso en la historia de ingreso y las	Nominal.

	para la Edad.	tablas de la OMS. SI-NO	
POLITRAUMATISMO	Lesión de dos o mas órganos o tejidos por acciones mecánicas externas.	Historia clínica de Ingreso. SI-NO	Nominal.
POST-QUIRURGICO	Estado posterior a un procedimiento quirúrgico mayor o menor.	Historia clínica de Ingreso. SI -NO	Nominal.
PATOLOGIA CRONICA	Presencia de enfermedad persistente en el tiempo que puede generar impacto en la patología actual.	Historia clínica de Ingreso: IMOC CARDIOPATIA NEUMOPATIA DIABETES FALLA RENAL FALLA HEPATICA HIV DOWN OTRAS.	Ordinaria.
PROCEDENCIA DE LA SEPSIS	Sitio de adquisición de Infección.	Se considera NOSOCOMIAL: cuando se presenta luego de 48 horas de Hospitalización. COMUNIDAD: Del	Ordinaria.

		medio Ambulatorio Si ingresa con el proceso. Infeccioso o se detecta dentro de las primeras 48 horas de hospitalización.	
ORGANO DE ORIGEN DE LA SEPSIS	Sitio más probable de incubación de la infección.	Según síntomas , signos y Estudios de laboratorio consignados en HC.	Ordinario.
INFECCION SOSPECHADA	No se logra detectar sitio de infección ni germen.	Los datos en HC no concluyen ni sitio de infección ni germen pero sugieren proceso infeccioso. SI-NO	Nominal.
INFECCION DOCUMENTADA	Existen pruebas clínicas, de imágenes o de laboratorio del sitio de origen de la infección.	Revisión de HC. SI-NO	Nominal.
DETECCION DEL GERMEN	Se logra detección del microorganismo específico en los estudios de ingreso.	Por medio de reportes de coloraciones especiales, Cultivos, Prueba en cadena de polimerasa (PCR),	Ordinaria.

		entre otros. SI-NO	
TIPO DE MICROORGANISMO	Característica Microbiológica de la bacteria.	Descrita en tipificaciones de las pruebas descritas.	Ordinaria.
COOMORBILIDAD AGUDA:	Enfermedad subyacente que puede influir en el desenlace de la patología a estudio.	Registros clínicos y de estudios tanto de laboratorios como de imágenes. SI-NO	Ordinaria
ANEMIA	Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre, por debajo de los valores considerados como normales según la edad y sexo	Niveles de hemoglobina y hematocrito en hemogramas realizados. Hgb <10 mg/dl SI -NO	Nominal.
TROMBOCITOPENIA	Niveles de plaquetas por debajo del rango de normalidad.	<150.000 a cualquier edad. Severa <50.000 SI-NO	Nominal.
TRASTORNOS METABOLICOS	Alteración en el metabolismo de los carbohidratos o alteraciones	Registros clínicos. Hiperglucemia sostenida: >180mg/dl Hipoglucemia:	Ordinaria.

	<p>hormonales frecuentes.</p>	<p><50mg/dl Hipotiroidismo: TSH >4 u/ml. Insuficiencia Adrenal Relativa: Respuesta escasa a la estimulación mediante corticotropina sintética, elevación de los niveles de colesterol menor a 9 ug posterior a la estimulación con corticotropina sintética 250 ug</p>	
<p>TRASTORNO HIDROELECTROLITICO</p>	<p>Alteraciones en los niveles normales de Electrolitos.</p>	<p>Hipercalcemia: >10mg /dl I>1.2 mmol/ l Hipocalcemia: <8 mg/ dl <0.8 mmol/ l Hiperkalemia: >4.5 mmol/l Hipokalemia: <3.5 mmol/l Hipernatremia: >145mmol/l Hiponatremia:</p>	<p>Ordinaria.</p>

		<p><135mmol/l</p> <p>Hipercloremia: >109 mmol/l</p> <p>Hipocloremia: <96 mmol/l</p> <p>Hipermag/mia:>2.1 mcg/dl</p> <p>Hipomag/mia:<0.8 mcg/dl</p> <p>Hiperfosfatemia:>5.5 mg/dl</p> <p>Hipofosfatemia:<3.3 mg/dl</p>	
FUNCION HEPATICA ALTERADA	Compromiso en la función hepática dado por elevación de las enzimas hepáticas y/o Disminución en niveles de albúmina o prolongación TP.	<p>Transaminasas:</p> <p>Al doble de lo normal.</p> <p>PT Prolongado>5s</p> <p>INR >2s</p> <p>PTT Prolongado>6s</p> <p>Bilirrubina total >4.</p>	Nominal.
FUNCION RENAL ALTERADA	Elevación de las pruebas de función renal.	Creatina el doble de la basal o el doble de la ideal.	Nominal.

<p>PRESENCIA DE COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)</p>	<p>Compromiso del sistema de coagulación secundario a un trastorno grave en el cual las proteínas que controlan la coagulación de la sangre se vuelven anormalmente activas.</p>	<p>Prolongación de tiempos de coagulación. Trombocitopenia. Elevación de productos de degradación de fibrina.- Dímero D Elevado. Disminución del fibrinogeno. Sangrado o Trombosis. SI-NO</p>	<p>Nominal.</p>
<p>SIDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDO SDRA</p>	<p>Edema pulmonar no cardíogenico con aumento de la permeabilidad secundaria a patología aguda también llamado pulmón de choque.</p>	<p>Infiltrados bilaterales. PAFI <200. Inicio Agudo. Presión de cuña pulmonar <18. SI-NO</p>	<p>Nominal</p>
<p>ACIDEMIA PERSISTENTE</p>	<p>Desequilibrio del medio interno caracterizado por una mayor</p>	<p>PH < 7.2 por más de 6 horas seguidas. SI-NO</p>	

	<p>concentración de iones de hidrogeno en el liquido considerado. Puede producirse por ganancia de ácidos o perdida de bases.</p>		
MONITORIZACION	<p>Acción y efecto de controlar constantes vitales.</p>	<p>INVASIVA: Catéter Arterial y Venoso con monitoreo continuo, Gasometría por turno. NO INVASIVA: Monitoreo continuo de signos vitales, diuresis.</p>	<p>Ordinaria.</p>
TERAPIAS REQUERIDAS:	<p>Manejos instaurados</p>	<p>SI-NO</p>	<p>Nominal</p>
BOLOS DE CRISTALOIDES	<p>Manejo inicial del choque con terapia hídrica.</p>	<p>ESTANDAR: Hasta 3 bolos de 20cc/k AVANZADA: Mas de 3 Bolos.</p>	<p>Ordinaria.</p>
BOLOS DE COLOIDES	<p>Un coloide es un sistema físico-químico compuesto por dos fases: una</p>	<p>SI-NO</p>	<p>Nominal.</p>

	<i>continua,</i> normalmente fluida, y otra <i>dispersa</i> articulada.		
TRANSFUSIONES	Aplicación de alguno componente sanguíneo.	GLOBULOS ROJOS PLAQUETAS PLASMA F CONGENLADO	Ordinaria.
MEDICAMENTOS VASOACTIVOS	Medicamento que tiene efecto sobre la músculatura vascular o cardíaca.	DOPAMINA DOBUTAMINA ADRENALINA VASOPRESINA MILRINONE NORADRENALINA LEVOSIMENDAN	Ordinaria.
USO DE CORTICOIDES	Administración de corticoide sistémico.	SI-NO	Nominal.
REQUERIMIENTOS DE VENTILACION MECANICA	La ventilación mecánica es un procedimiento de respiración artificial que sustituye función del sistema pulmonar.	CONVENSIONAL ALTA FRECUENCIA AMBAS SI-NO	Ordinaria.

USO DE TERAPIA DIALITICA	Método que reemplaza la función normal de los riñones, eliminando de la sangre los compuestos tóxicos producidos por el metabolismo.	SI-NO	Nominal.
TIEMPO DEL DIAGNOSTICO A LA MUERTE	Tiempo transcurrido entre el diagnostico y la muerte en los casos de fallecimientos.	Tomada de los registros clínicos. Dada en Días.	Razón.
ESTANCIA HOSPITALARIA TOTAL	Días de permanecía Hospitalizado en cuidado intensivo pediátrico.	Registros Clínicos. Dada en Días.	Razón.

10. RECOLECCION DE LA INFORMACION

Sustracción de base de datos del sistema de registros clínicos en una herramienta creada para la recolección de datos diseñada en el programa Microsoft Excel, basada en programación de Visual Basic. Posteriormente la consecución de las historias clínicas en archivos médicos y revisión de las mismas con almacenamiento de datos en la herramienta creada (ver anexo 1) Según criterios operativos de las variables descritos previamente.

10.1. CONTROL DE SESGOS Y DE CALIDAD DE LOS DATOS.:

El sesgo de información relacionado con la medición de las variables tomadas de las historias clínica se controlara con la individualización de la recolección de datos por tres investigadores entrenados y de amplio conocimiento en el tema y categorización de las variables. No se considera riesgo de información relacionado con el instrumento de obtención de datos pues las historias clínicas que no cuenten con los datos básicos completos no serán incluidas en el estudio. Y no existen riesgos de información relacionados con lo observado pues se valoraran los datos archivados en las historias clínicas. Los sesgos de selección no se consideran pues la muestra de casos y controles es tomada de la misma población de pacientes con choque séptico hospitalizados en UCI de FCI.

Los Posibles sesgos que puede presentar son de confusión y se relacionan con la posibilidad de variables que de forma independiente al retraso de la antibioticoterapia efectiva se asocien a mayor mortalidad como las infecciones por gérmenes multirresistentes, comorbilidad asociada, antecedente de prematuridad o bajo peso al nacer, desnutrición, antecedente de trauma mayor, antecedente cirugía cardiaca, compromiso de SNC. La manera de controlarlos es mediante un análisis estadístico estratificado.

11. PLAN DE ANÁLISIS

Se tomarán los datos obtenidos de la revisión de las historias clínicas de los pacientes que estuvieron hospitalizados en la UCI pediátrica entre enero 2006 a diciembre del 2008 que cursaron con diagnóstico de choque séptico en cualquier momento durante su estancia en la FCI.

Plan de análisis a priori: Definición y realización de la matriz de las variables.

Procesamiento y limpieza de la información: Revisión de la sistematización de la información.

Análisis Exploratorio: Como se trata de un estudio analítico retrospectivo de casos y controles donde se correlacionara la variable dependiente mortalidad en pacientes con choque séptico en relación a la variable independiente horas en demora del inicio de antibioticoterapia posterior al diagnóstico, se calcularán para el análisis univariado en las variables cualitativas porcentajes y para las cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión. Para el análisis bivariado se hará una comparación de promedios previa verificación de distribución normal de los datos a través de la prueba T Student. Posteriormente se realiza un análisis bivariado con otras variables independientes que pueden estar relacionadas con el aumento de mortalidad en donde se calculará en el caso de las variables cualitativas con tablas de contingencia y para las variables cuantitativas por correlación y análisis de regresión lineal buscando hallar OR con intervalos de confianza de 95% y la significancia estadística por medio del χ^2 , calculando medidas de tendencia central en las variables de razón. Al final se realiza un análisis multivariado de los datos obtenidos para definir las variables con conservan asociación estadística.

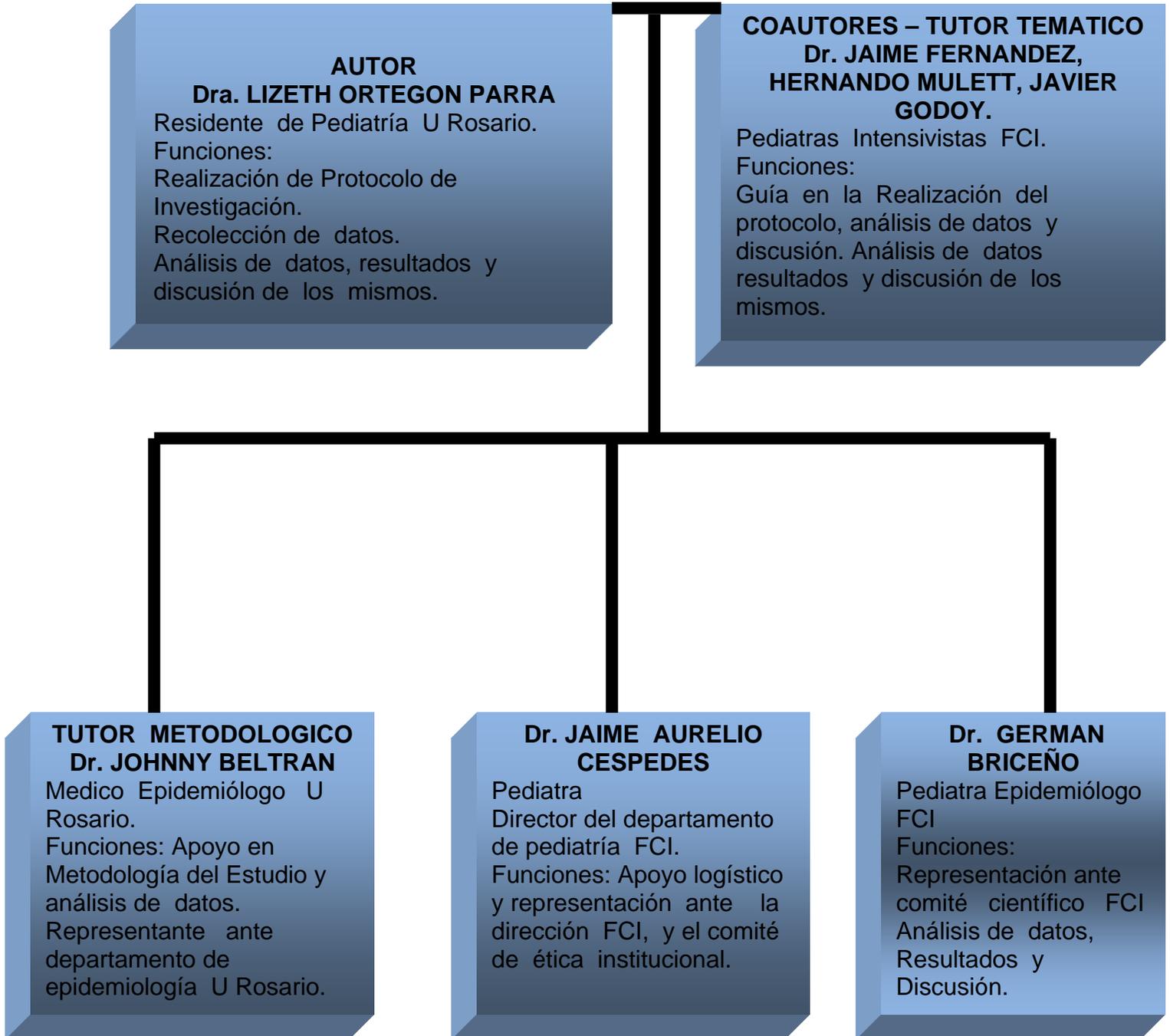
Análisis Confirmatorio: Análisis del total de los datos con obtención de conclusiones definitivas.

12. ASPECTOS ÉTICOS

Se respetarán las normas existentes internacionales y nacionales que son: la Declaración de Helsinki, y la resolución 8430 de 1983 que es la norma Nacional.

Los investigadores participantes en este estudio consideramos que se trata de un estudio clasificado sin riesgo. En el cual se valorara de forma analítica y retrospectiva el impacto del inicio de una intervención en un desenlace final por medio de la revisión de las historias clínicas.

13. ORGANIGRAMA



10. CRONOGRAMA

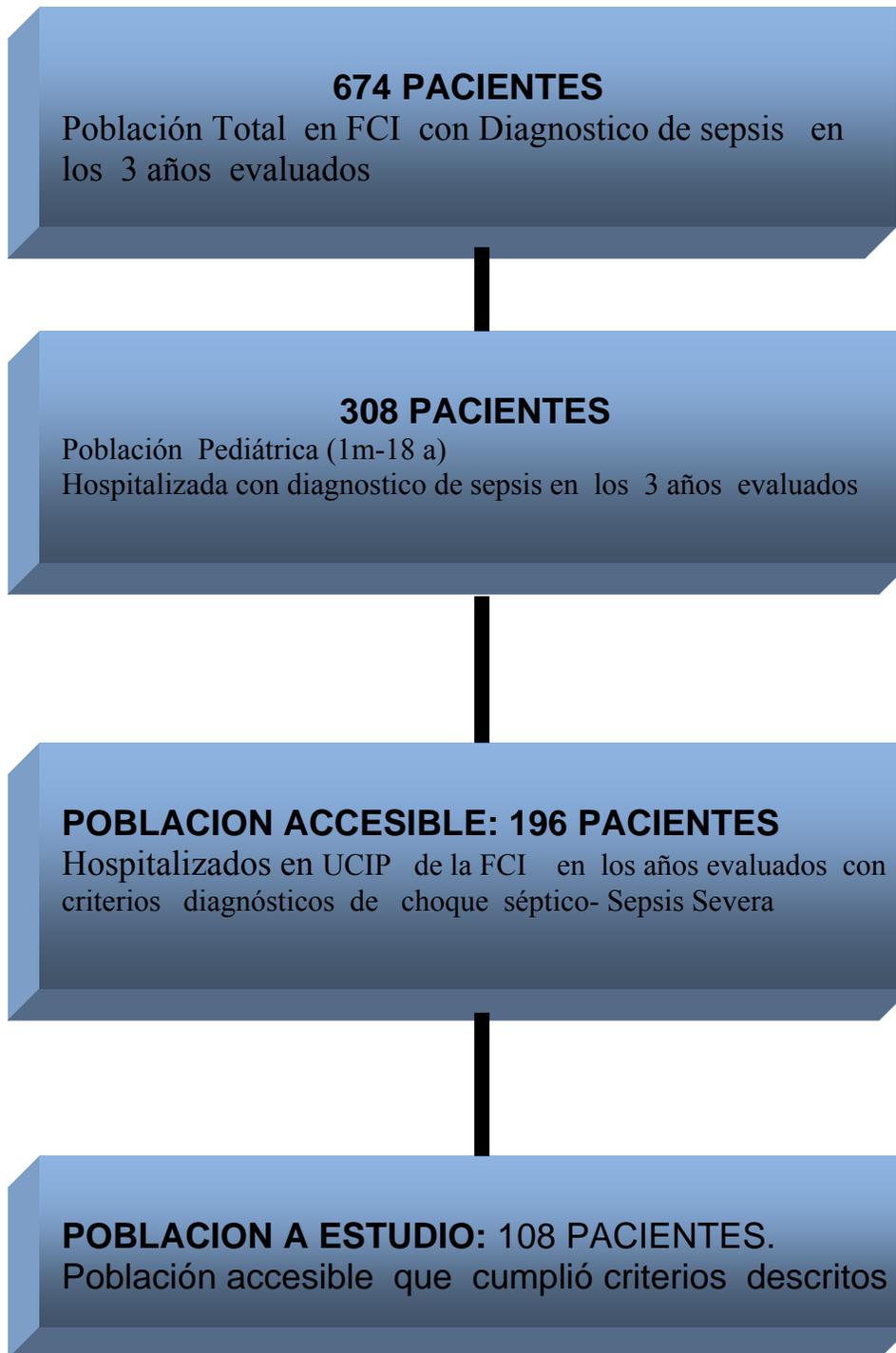
ACTIVIDAD	AÑO 2007						AÑO 2008						AÑO 2009			
	Abr- Jun	Jul- Sep	Oct- Dic	Ene- Mar	Abr- Jun	Jul- Sep	Oct- Dic	Ene- Feb	Mar- Abr	May- Jun	Jul- Ago					
	Planteamiento problema															
Pregunta de Investigación																
Selección Grupo de Trabajo																
Busqueda de Literatura																
Elaboracion Preprotocolo																
Correccion Preprotocolo																
Elaboracion Protocolo																
Correccion Protocolo																
Presentacion comité científico																
Presentacion comité Etico																
Recoleccion de datos																
Analisis de base de datos																
Obtencion de Resultados																
Analisis de resultados																
Redaccion de documento final																
Evaluacion de documento Final																
Correcciones al Documento Final																
Presentacion Tesis																
Publicacion Tesis																

15. PRESUPUESTO

EVENTO	ACTIVIDAD	PRESUPUESTO
Planteamiento del Problema	Accesoría Tutor Temático. Recurso Humano, Transporte.	\$100.000
Pregunta de Investigación	Asesoría Tutor Temático. Recurso Humano, Transporte.	\$100.000
Selección de Grupo de Trabajo	Reunión Tutores. Recurso Humano, Transporte.	\$100.000
Búsqueda de la literatura	Búsqueda Internet, apoyo red de bibliotecas, mensajería, Recurso Humano, uso de computador e Impresión, Gasto de servicios públicos: Luz, Agua Teléfono.	\$ 100.000
Elaboración de Preprotocolo	Fotocopias, uso de computador, transportes para asesorías, impresiones (Tinta, Hojas y desgaste Equipo), Comestibles, Esferos, servicio de luz agua. Recurso Humano.	\$ 200.000
Corrección de Preprotocolo	Transporte, Recurso Humano.	\$ 150.000
Presentación a Comité Científico	Fotocopias, Recurso Humano.	\$ 200.000
Recolección de datos	Recurso Humano, Uso computador, Comestibles, Luz.	\$400.000
Análisis de base de datos	Transportes, Servicios de luz, Agua, teléfono, Uso Computador, Comestibles.	\$ 200.000
Redacción de documento final.	Recurso Humano, Impresión Empaste	\$ 300.000
Evaluación de documento final	Recurso Humano	\$200.000
Correcciones a documento final	Recurso Humano	\$100.000
Presentación Tesis	Recurso Humano, Transporte Uso de computador, Salón, Medio Visual.	\$150.000
Publicación Tesis	Gastos de Envío, Internet.	\$20.000

TOTAL \$2 320.000

16. RESULTADOS



Se incluyeron en el estudio 108 casos con sepsis severa - choque séptico, 61% (66/108) pertenecían al género masculino (Ver figura 1 – Tabla 11), a su vez el 61% pertenecían al grupo de edad entre 1 mes y 12 meses (Infantes), un 22,2% pertenecían al grupo de edad de 1 año a 4 años (preescolares), un 10,2 % pertenecían al grupo de edad de 6 a 12 años (escolares) y 6,5% de 13 a 18 años (adolescentes). El 80% de los casos provenían de área urbana así mismo, el mayor porcentaje de pacientes (87%) pertenecían el régimen contributivo de salud.

DISTRIBUCION POR GENERO

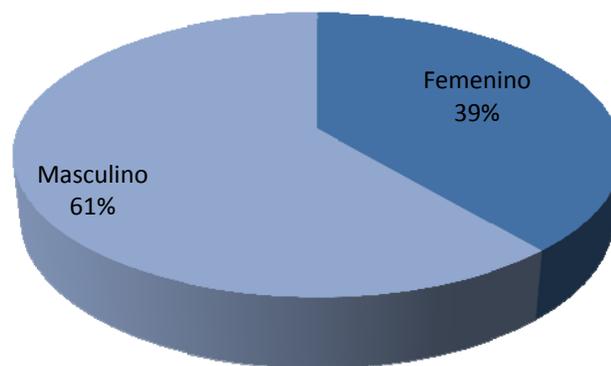


Figura 1. Distribución por género

Tabla 11. Distribución por género

Genero	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Femenino	42	38,89%
Masculino	66	61,11%
Total	108	100,00%

DISTRIBUCION POR RANGO DE EDAD

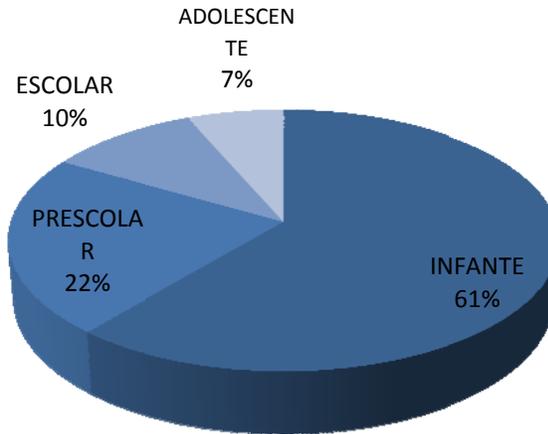


Figura 2. Distribución por rango de edad.

La edad se distribuyó uniformemente entre casos y controles, no se encontró asociación estadística entre el grupo de edad y la muerte ($X^2=4,34$ con 3 grados de libertad $p=0,23$). El promedio de edad de la población estudiada es de 2,8 años, la media del peso fue de 12,2 kilos ($DE \pm 13,9$). La media de la talla estuvo en 79,5 ($DE \pm 35$) calculándose percentiles mayores al 3 tanto de peso para la edad como de talla para la edad y peso para la talla en niñas y niños.

Tabla 12. Distribución por grupo de edad de casos y controles.

Grupo de edad	Casos	Controles
Infante	24 (57%)	42 (63,6%)
Preescolar	13 (31%)	11(16,7%)
Escolar	4 (9,5%)	7(10,7%)
Adolescente	1 (2,4%)	6 (9,1%)
Total	42	66

El grupo de edad que presentó mayor porcentaje de fallecimientos fue el de los infantes (57%) seguido de los preescolares con un porcentaje cercano al 31%, el menor porcentaje de fallecimientos se encontró en el grupo de adolescentes con un 2,4% de eventos. (Ver tabla 12-Figura 3).

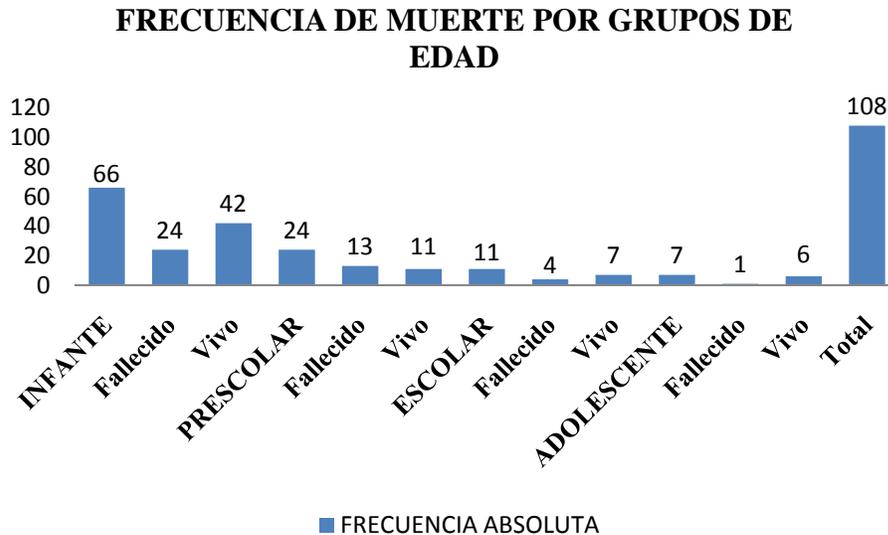


Figura 3. Frecuencia absoluta de muerte por grupos de edad

El desenlace de fallecimiento se presentó en el 38,9% (42/108) de los pacientes a estudio con un Intervalo de Confianza del 95% (IC 95%) entre 29,7% y 48,7%. El peso promedio de los fallecidos fue de 11,2 kilos (DE± 11,1) y la de la talla 81,5 (DE± 32,3) la mayoría de los fallecidos el 61,9% pertenecían al género masculino.

En el 62% de los sujetos con sepsis severa - choque séptico se logró aislamiento microbiológico bacteriano (Ver tabla 13). Los gérmenes que se presentaron con mayor frecuencia fueron los cocos gram positivos aerobios y los bacilos gram negativos aerobios en proporciones del 46,3% y 50% respectivamente; en los cultivos realizados en el estudio inicial de la sepsis solo se encontraron 3 casos con aislamiento de cocos Gram- negativos aerobios (Ver tabla 14). No se aislaron gérmenes anaerobios en los estudios iniciales por sepsis severa realizados a los pacientes descritos.

Tabla 13. Porcentaje de aislamiento de germen (sangre u otros cultivos iniciales).

GERMEN	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Aislado	67	62,04%
No Aislado	41	37,96%
Total general	108	100,00%

Tabla 14. Tipo de germen más frecuentemente aislados.

Gérmes Aislados	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Coco Gram+ Aerobio	38	46,34%
Coco Gram - Aerobio	3	3,66%
Vacilo Gram - Aerobio	41	50,00%
Total general	82	100%

Tabla 15. Frecuencias de etiología en pacientes con hemocultivos de ingreso positivos.

Germen Aislado	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
S. Neumoniae	9	19,00%
S. Aureus	7	14,00%
E. Coli	6	12,00%
K. Neumoniae	5	10,00%
E. Coacae.	4	8,00%
S. Epidermidis.	4	8,00%
Total	47	100%

De los 67 pacientes con aislamiento microbiológico 47 (70,14%) se realizaron en sangre encontrándose los gérmenes que con mayor frecuencia causan bacteriemia inicial en la población estudiada, el S. Neumoniae y el S Aureus y E. Coli.

Se analizo cuales de estos gérmenes fueron los más frecuentemente aislados en los pacientes que llevaban más de 48 horas de estancia hospitalaria en la FCI (infección Nosocomial) , los más frecuentemente aislados fueron el S. Epidermidis con un porcentaje del 20% seguido del la Serratia Marsences, el E Cloacae, la K. Neumoniae con un 16% cada uno y finalmente la E. Coli con el 12% de los casos de bacteriemia intrahospitalaria.

En la presentación clínica y aplicando los criterios diagnósticos del consenso para sepsis severa – choque septico en pediatría ⁸ , el compromiso multiorganico fue la forma de presentación mas frecuente encontrándose en el 50% de la población estudiada, cuando no se evidenciaron alteraciones en múltiples sistemas la disfunción cardiovascular aislada fue la forma de presentación que predominio, seguida por el compromiso respiratorio. (Ver tabla 16).

Tabla 16. Frecuencia y sus intervalos según criterios diagnósticos

Criterio Diagnostico	Frecuencia Absoluta	IC 95%
Disfunción cardiovascular	31	20,4 – 38,2%
Disfunción Respiratoria	20	11,7 -27%
Otras disfunciones	3	0,6 – 7,9%
Combinación de anteriores	54	40,2- 59,8%
Total General	108	

Relacionando el criterio diagnóstico de sepsis severa con mortalidad se encontró que los pacientes que presentaron solamente compromiso respiratorio tienen un menor porcentaje de mortalidad (15%) comparado con los pacientes que se presentaron con compromiso cardiovascular (45%) o con compromiso multisistémico (56%). (Ver tabla 17.)

Tabla 17. Frecuencias de mortalidad según criterios diagnósticos

Criterio Diagnóstico	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
CARDIOVASCULAR	31	28,70%
Fallecido	14	12,96%
Vivo	17	15,74%
RESPIRATORIA	20	18,52%
Fallecido	3	2,78%
Vivo	17	15,74%
COMBINACION	54	50,00%
Fallecido	25	23,15%
Vivo	29	26,85%
OTROS SISTEMAS	3	2,78%
Vivo	3	2,78%
Total general	108	100,00%

Respecto a las frecuencias de la localización de la infección se estableció, que el órgano que con mayor frecuencia se compromete en pacientes con sepsis severa – choque séptico con un 53,7% de los casos es el tracto respiratorio, seguido del tracto gastrointestinal con el 25%. En el 35,2% de los casos se logró aislamiento de germen en los hemocultivos tomados en el estudio inicial de la sepsis severa – choque séptico. (Ver tabla 18)

Tabla 18. Origen de la sepsis

Órgano	Frecuencia Relativa	IC95%
Bacteriemia	35,20%	26,2 -45%
SNC	2,80%	0,6 -7,9%
Tracto Respiratorio	53,70%	43,8 – 63,3%
TGI	25,00%	17,2 – 34,3%
Urinario	10,10%	5,2% -17,5%
Piel	5,65%	2,1 – 11,7%

Se observó que en los pacientes en los que se detecta bacteriemia en el estudio inicial de la sepsis existe una frecuencia de mortalidad del 50% sin lograr categorizarse como un factor de riesgo asociado estadísticamente significativo en el análisis bivariado pues su intervalo de confianza atraviesa el uno. (Ver tabla 19 y 23)

Tabla 19. Total de pacientes y frecuencias de mortalidad según origen de la sepsis.

Órgano Comprometido	Total de Pacientes	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Bacteriemia	38	19	50,00%
Neuroinfeccion	3	1	33,33%
Tracto Respiratorio	58	17	29,31%
Tracto Gastrointestinal	27	12	44,44%
Tracto urinario	11	4	36,36%
Piel	6	4	66,67%
Otros	21	12	57,14%

En la totalidad de casos y controles se utilizo antibióticos, por lo que se comparo el tiempo comprendido entre el diagnostico clínico de la sepsis severa – choque séptico con el tiempo de inicio de antibióticos en los dos grupos de pacientes (fallecidos y sobrevivientes). La media en el grupo de casos fue de 9,06 (DE± 6) horas y la media en los controles fue de 6,1 (DE± 4,9) esta diferencia fue estadísticamente significativa (Prueba t con varianzas iguales con una cola $p=0,003$), al tomarse por categorías en el tiempo los estimadores Odds Ratio, pierden asociación a medida que pasan más horas entre el diagnóstico clínico y la primera dosis de antibiótico de esta forma se calculo el tiempo critico de la aplicación de la primera dosis de antibiótico en 6 horas (Ver tabla 20) .

Tabla 20. Riesgo de muerte en diferentes tiempos entre el diagnostico y la aplicación de la primera dosis de antibiótico.

Tiempo al inicio del antibiótico.	OR	IC95%	X²	p
Menos de 3 horas	0.22	0,06 – 0,8	*	0,0012
Menos de 4 horas	0.2	0,08 - 0,58	10,30%	0,0006
Menos de 6 horas	0.3	0,16 – 0,8	6,40%	0,006
Menos de 7 horas	0.6	0,2 – 1,3	1,39%	0.12
Menos de 8 horas	0.58	0,24 – 1,39	1,46%	0,11

*Se uso la prueba exacta de Fisher.

También se midió el tiempo entre la orden médica de inicio de antibiótico y la aplicación por parte de enfermería de la primera dosis de antibiótico. La media de tiempo en los casos fue de 4,3 (DE ±3,5) y en los controles fue de 3,5 (DE ± 2,1) la diferencia no fue

significativa (prueba t con una cola $p=0,072$) al comparar la mortalidad al tiempo de formulado y aplicado. (Ver tabla 21)

Tabla 21. Riesgo de muerte en diferentes tiempos entre la orden médica y aplicación de la primera dosis de antibiótico.

Tiempo aplicación de antibiótico	OR	IC95%	X ²	p
Menos de 2 horas	72,00%	0,29 – 1,8	46,00%	25,00%
Menor de 4 horas	58,00%	0,24 -1,39	146,00%	11,00%
Menor de 6 horas	87,00%	0,25 – 2,97	0.043	41,00%

Tabla 22. Esquemas de antibiótico más utilizados.

Tipo	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Ampicilina Sulbactam	32	29,63%
Piperacilina Tazobactam + Vancomicina	14	12,96%
Piperacilina Tazobactam + Gentamicina	7	6,48%
Ceftriaxona	6	5,56%
Piperacilina Tazobactam	6	5,56%
Ceftriaxona + Oxacilina	6	5,56%
Otros	37	34,40%
Total	108	100%

Se analizaron los esquemas de antibiótico más usados encontrando en primer lugar la ampicilina sulbactam, seguida de piperacilina tazobactam más vancomicina.

La estancia hospitalaria entre los casos y controles fue de 26,7 (DE ± 33,2) días, de estos la media de estancia en UCIP fue 15,9 (DE ± 18,1). La media de la muerte se presentó a los 13 días de ingreso a UCI, (DE± 21).

Tabla 23. Factores de riesgos estudiados para el desenlace muerte de pacientes

Variable – Antecedente y de riesgo	OR	IC95%	P
Esquema antibiótico único -combinado	0,81	0,37 - 1,74	30
Edad menor de 5 años.	1,81	0,59 – 5,50	0.29
Prematuridad	0,38	0,13 - 1,05	3
Bajo peso al nacer	0,47	0,18 - 1,18	5
DNT al momento de la sepsis.(CDC2000)	0,85	0,38 – 1,90	0.70
Uso previo de corticoide sistémico.	1,4	0,43 - 4,52	28
<u>Post cirugía cardiaca.</u>	2,9	1,06 - 7,86	0.03
Bacteriemia en estudio inicial (60%)	2	0,9 – 4,5	0.04
Sepsis de origen Intrahospitalario.	2,2	0,97 - 4,97	0.05

Se estudiaron otras variables de riesgo que pueden incidir en el desenlace de muerte en la población a estudio con sepsis severa - choque séptico, entre ellas se evaluó el esquema antibiótico utilizado único o combinado, los antecedentes de patologías crónicas agrupados y desagregados, antecedentes quirúrgicos o de uso previo de corticoides y el origen de la infección, nosocomial o de la comunidad. Se concluyo luego del análisis bivariado que solo el estado post cirugía cardíaca presento asociación estadística significativa con el desenlace final “muerte” de la población evaluada. (Ver tabla 23)

También se analizaron variables de tipo comorbilidades durante el curso del estado de sepsis severa-choque séptico que pudieran comportarse como factores pronósticos para el fallecimiento de los casos. Se encontró que el estado de hiperglucemia sostenida y la hipoglucemia se asociaron de forma similar significativamente con mayor riesgo de muerte, igualmente la (CID) Coagulación Intravascular Diseminada, la acidemia persistente por más de 6 horas, la trombocitopenia severa, la alteración de la función hepática, la injuria renal aguda, el Síndrome de Dificultad Respiratoria Agudo (D.S.R.A), y la necesidad de ventilación mecánica lograron establecer asociación estadística con el desenlace muerte. (Ver Tabla 24)

Tabla 24. Factores pronósticos choque séptico en pacientes pediátricos de la FCI

Variable - Coomorbilidad	OR	IC95%	P
Bacteriemia	2	0,9 – 4,5	0,04
Anemia transfundida	0,75	0,32 – 1.73	0.50
<u>Hiperglucemia</u>	<u>2,5</u>	<u>1 - 6,2</u>	<u>0,02</u>
<u>Hipoglucemia</u>	<u>5.46</u>	<u>1.7 – 16.7</u>	<u>0.003</u>
<u>CID</u>	<u>6,66</u>	<u>2,7 – 16,2</u>	<u>0,000008</u> <u><0,00000</u>
<u>Acidemia persistente</u>	18,7	6,6 – 52,5	1

Variable - Coomorbilidad	OR	IC95%	P
<u>Trombocitopenia</u>	<u>2.88</u>	<u>1.27 – 6.53</u>	<u>0.01</u>
<u>SDRA</u>	<u>3.8</u>	<u>1,5 – 9,4</u>	<u>0,002</u>
Aislamiento de germen	1.84	0.80 – 4.21	0.14
<u>Función hepática alterada</u>	<u>5.1</u>	<u>2.05-12.66</u>	<u>0.0001</u>
<u>Injuria Renal Aguda</u>	<u>9.1</u>	<u>3.63 – 22.76</u>	<u>0.00008</u>
<u>Ventilación mecánica</u>	<u>5.65</u>	<u>1.56 - 20.45</u>	<u>0.008</u>

Cuando se realizo el análisis multivariado de los antecedentes o coomorbilidades que fueron significativamente estadísticos en el bivariado, se encontró que las variables que conservaban asociación estadística de forma independiente con el riesgo de morir fueron en su orden la academia persistente , la injuria renal aguda y el inicio tardío de antibioticoterapia empírica. (Ver tabla 25).

Tabla 25. Factores de riesgo independiente para morir en sepsis severa y choque séptico en pacientes pediátricos de la FCI

Variable “Independiente” para riesgo de muerte.	OR	IC 95%	P
Acidemia metabólica Persistente	10.14	2,93 - 35	0.000
Injuria Renal Aguda	7.86	1,97 - 31,3	0.003
Antibioticoterapia >6h	10.19	2,01 - 51,5	0.005

17. DISCUSION

Desde el inicio de la campaña para mejorar la Supervivencia en sepsis se han logrado grandes avances en términos de intervenciones realizadas, protocolización de estrategias y cambios en mortalidad ⁴. Inicialmente las guías 2002 fueron traducidas a varios idiomas y se ha comunicado que una adherencia temprana a ellas en los servicios de urgencias se ha asociado con mejores resultados en los hospitales de primer nivel (NNT = 3,3) y de tercer nivel (NNT = 3,6). De hecho cada hora de falta de adherencia a estas guías se ha asociado a un incremento en 1,4 veces la mortalidad en niños con sepsis severa y choque séptico. ³¹

La literatura mundial ³¹ sugiere el inicio precoz de antibióticos como parte de la primera fase de la reanimación en niños con sepsis severa y choque séptico como estrategia para disminuir la mortalidad, pero no existen publicaciones en pediatría que avalen esta conducta. Los datos encontrados en este trabajo sugieren que la iniciación temprana de antibióticos luego de realizarse el diagnóstico de sepsis severa y choque séptico se constituye en una intervención asociada de manera significativa con menor mortalidad. Se demuestra que entre más rápido sea iniciado el antimicrobiano menor es la frecuencia de mortalidad alcanzándose los valores más bajos (20%) de fallecimientos entre la tercera y cuarta hora de aplicación con validez estadística (OR: 0.22 con IC 0.06-0,8 y P 0.0012). No ocurrió lo mismo con otros factores en los que se creía que podría existir mayor riesgo de mortalidad como los antecedentes perinatales, la prematuridad, el bajo peso al nacer, la desnutrición en el momento del diagnóstico, el uso previo de corticoide sistémico, el estado post quirúrgico, y la infección de origen nosocomial. Ninguna de estas tuvo asociación significativa, esto no es lo que usualmente es reportado en la literatura, y no se tienen claras las causas de este resultado, probablemente se relacione con una muestra pequeña para este tipo de análisis, definitivamente los estudios en sepsis pediátrica no siempre muestran homogeneidad, pues es difícil la comprensión de la patología de la sepsis grave en niños no solo por la heterogeneidad de la población y la multiplicidad de sus variables sino porque existe incluso la sospecha de polimorfismos de genes implicados en la magnitud de la respuesta inflamatoria como causa de la catástrofe ¹⁶.

De la misma manera se encontró que cada hora adicional de demora en el periodo previo al tiempo crítico de seis horas aumenta la mortalidad en un 5% y en un 15% por cada hora de atraso entre las seis y siete horas del inicio del medicamento; lo reportado en adultos es de 7% de aumento de mortalidad por cada hora de retardo en la aplicación del antibiótico efectivo¹⁰. Cuando se logró iniciar en las primeras 4 horas la mortalidad fue del 20% y luego de 8 horas del 58%, en otras palabras el inicio de antibiótico luego de la sexta hora de identificación de la sepsis severa ó choque séptico aumenta casi 3 veces la mortalidad. A medida que transcurre el tiempo al antibiótico los datos van perdiendo asociación estadística sin poder inferir sobre ellos. Otras variables de interés como la estancia hospitalaria son similares en los dos grupos, al igual que los días de ventilación mecánica.

Aun conociendo los datos publicados mundialmente se encontró que en la FCI la demora promedio de inicio de antibióticos en toda la población a estudio en el periodo de tiempo evaluado es de 7,2 horas y solo el 60% de los pacientes reciben antibióticos de forma empírica en las primeras 6 horas del inicio de la sepsis severa- choque séptico esto es similar a lo reportado en estudios realizados en E.U¹⁰ con antibioticoterapia efectiva antes de la difusión de las guías de la campaña “ sobrevivir a la sepsis “.

En un estudio previo realizado por Kumar y cols en población de adultos¹⁰ se encontró que si se iniciaba el antibiótico en la primera hora de diagnosticada la hipotensión en pacientes con choque séptico se podría llegar a obtener cifras de mortalidad tan bajas como del 20,1%. Basados en lo anterior se había generalizado esta conducta en el grupo pediátrico, sin suficiente evidencia disponible. Esto es importante para tener en cuenta en el análisis de este estudio porque la principal causa de mortalidad por sepsis en adultos es por parálisis vasomotora y generalmente estos pacientes tienen disfunción miocárdica manifestada por disminución de la fracción de eyección que trata de mantenerse a expensas de aumentar la frecuencia cardíaca y disminuir la resistencia vascular sistémica que se traduce clínicamente en hipotensión³¹. Esto no ocurre en pediatría. En niños generalmente la mortalidad se asocia más a disfunción miocárdica per sé con mejor respuesta a cargas de

líquidos^{31, 32,33}. En estos pacientes el bajo gasto cardíaco es la principal causa de muerte y no la parálisis vasomotora como ocurre en adultos.³³ Es por esto que la hipotensión en pediatría es considerada un signo muy tardío de choque séptico y se han tenido que adoptar otras variables para poder definirlo adecuadamente y para poder detectarlos precozmente como el llenado capilar, la frecuencia cardíaca, la presión de pulso y la repercusión en órganos como la alteración del estado de conciencia y la oliguria. Basado en estos análisis los resultados adquieren una connotación especial, pues se considera que el diagnóstico precoz de sepsis severa y choque séptico en pediatría es difícil, requiere un adecuado entrenamiento y generalmente cuando los niños llegan a cuidado crítico están en una fase avanzada de su enfermedad^{31, 34}.

Si se tiene en cuenta que por lo expuesto anteriormente generalmente hay tardanza en el diagnóstico, el poder realizar una intervención sencilla (como es el inicio precoz de antibióticos) que puede disminuir la mortalidad hace que de alguna manera podamos evitar que los desenlaces puedan ser peores, de hecho está demostrado que una buena reanimación hídrica inicial es otra de las estrategias simples que puede modificar mortalidad^{17, 34}. En este sentido se requieren más estudios que asocien un diagnóstico precoz con buena reanimación hídrica y terapia antibiótica temprana efectiva (dirigida), que permitan evaluar el impacto individual y agregado de estas intervenciones asociadas en la mortalidad de los niños con sepsis severa y choque séptico.

Este estudio también corrobora igualmente los hallazgos sugeridos por Angus y cols⁴ en el sentido de que entre más órganos se encuentren comprometidos en esta enfermedad sistémica mayor es la mortalidad encontrándose una mortalidad global del 38,9%, cuando sólo existe compromiso respiratorio esta es del 15% y cuando se comprometen 3 ó más órganos puede ascender hasta el 56%.

El sitio de origen de la infección más frecuente es el tracto respiratorio al igual que en otros estudios^{2,3}; esto posiblemente se presentó porque la mayoría de los pacientes (61%)

estaban dentro del grupo atareo de lactantes que generalmente son afectados con mayor frecuencia por problemas de origen pulmonar.

Cómo comorbilidades que de manera independiente aumentan la mortalidad encontramos que la acidemia persistente por más de 6 horas es un estado que genera un alto riesgo de morir con OR de 18,7 con significancia estadística corroborando datos ya descritos en la literatura^{8,17} Igualmente se encontró que la presencia de coagulopatía y disfunción de órganos sólidos son comobilidades fuertemente asociadas con desenlace fatal en los niños con sepsis severa y choque séptico^{8,10}.

Cómo se ha reportado en publicaciones previas, el beneficio de inicio precoz de antibiótico fue independiente de si existe ó no bacteriemia¹⁰. En este estudio se encontró que en cerca del 50% de los pacientes estudiados no se aisló germen en los hemocultivos “no cursaron con bacteriemia” encontrando que no hubo diferencia significativa respecto a la mortalidad (OR 2 IC 0,9-4,5 con P 0,04) con aquellos pacientes en los que si se logró aislar gérmenes en los cultivos de sangre. Esto implica que en la sepsis severa y el choque séptico en niños no existe diferencia entre tener ó no bacteriemia en el momento del diagnóstico clínico de sepsis severa y la influencia positiva en la reducción de la mortalidad que tiene el inicio precoz de antibióticos es igual para ambos grupos por lo que no se debe retardar el uso de antibióticos ni para tomar los hemocultivos ni en espera de su positividad.

Históricamente se ha hablado de la “hora de oro” para disminuir la mortalidad en choque hipovolémico por trauma³⁵, choque cardiogénico en adultos secundario a infartos de miocardio³⁶ y más recientemente en choque obstructivo debido a embolismo pulmonar. Los datos descritos sugieren fuertemente que como en estas otras formas de choque la “hora de oro” es una estrategia efectiva para inicio precoz de antibiótico y modificación de resultados en sepsis severa y choque séptico en pediatría.

Una de las limitantes más importantes de este estudio es el número de pacientes incluidos. Es necesario que se realicen más investigaciones de carácter multicentrico y en cohortes con seguimiento prospectivo con un mayor número de pacientes para inferir en los resultados.

18. CONCLUSIONES

Se determino que existe una asociación entre el tiempo de inicio de antibioticoterapia empírica y la mortalidad en pacientes con sepsis severa – choque séptico atendidos en la Unidad de Cuidado Intensivo pediátrica de la Fundación Cardio Infantil en el periodo de enero del 2006 a diciembre del 2008, calculándose la media en el grupo de casos de 9,06 (DE± 6) horas y la media en los controles de 6,1 (DE± 4,9) con diferencias estadísticamente significativas (p=0,003) demostrándose además que la tasa de mortalidad es significativamente más alta en aquellos niños en quienes la terapia antibiótica fue iniciada luego de 6 horas del diagnóstico de sepsis severa y choque séptico (**IC:1.64–8.8 P:0,002**) con una alta asociación estadística, corroborando estudios previos realizados en adultos, y apoyando fuertemente las recomendaciones de las guías internacionales sobre el uso empírico de antibióticos de amplio espectro como pilar fundamental de la resucitación inicial de los niños con sepsis severa - choque séptico.

Se describió una mayor frecuencia de choque séptico en el género masculino, y los preescolares fueron el grupo de edad más frecuentemente comprometido en la población evaluada en el tiempo descrito, documentándose mayor mortalidad entre más órganos se encuentren comprometidos siendo precisamente esta la presentación clínica que con mayor frecuencia se describe y confirmándose que el principal foco de origen de la infección en sepsis severa y choque séptico en pediatría son las infecciones de origen respiratorio.

La frecuencia de letalidad por sépsis severa – choque séptico en 38.9% en los pacientes ingresados a UCIP de FCI Bogotá en el periodo de tiempo descrito muy similar a la mortalidad reportada en la literatura previa a la difusión de la campaña sobrevivir a la sepsis, esto representa para nuestra institución una oportunidad única de mejoramiento y evaluación continua del manejo de los pacientes con esta patología.

El tiempo promedio de sobrevida intrahospitalaria calculada en los pacientes con sepsis severa - choque séptico letal es de 16 días sin diferencias significativas con el promedio calculado para los pacientes que cursaron con sepsis severa –choque séptico no letal.

No se encontró asociación estadística significativa con el desenlace fatal en variables de riesgo comúnmente asociadas al aumento de la mortalidad en esta patología como son: Antecedentes de patologías crónicas agrupados y desagregados, uso previo de corticoides, infección de origen nosocomial y la presencia de bacteriemia en el momento de la detección clínica de sepsis severa – choque séptico.

17. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rogers, Bacterial Sepsis and Mechanisms of Microbial Pathogenesis. *Textbook of pediatric intensive care*, Chapter 78 3ra edition 2007 McGraw-Hill Interamericana.
2. Brahm Goldstein, International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005 Vol. 6, No1
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546–1554
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303–1310
5. Linde-Zwirble WT, Angus DC: Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection, and society. *Crit Care* 2004; 8:222–226
6. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al: Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1414–1415
7. Joseph A. Carcillo, MD Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002, 30:1365-1378.
8. R. Phillip Dellinger, MD; Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 *Crit Care Med* 2008 Vol. 36, No. 1

9. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al: Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest* 2006; 129:174–181
10. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al: Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–1596 .
11. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:695–701.
12. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:S3–5.
13. American Heart Association, American Academy of Pediatrics. Recognition of shock and Management of shock. *Pediatric Advanced Life Support*. 2005.
14. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102: 125
15. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation current concepts of etiology, path physiology, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17:149-1497.
16. Judith G. CHAPTER 12 – The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Sepsis, and Septic Shock.. Long, *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 3rd ed. . Copyright © 2008 Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier.
17. Emanuel Rivers, Early goal- directed Therapy in the treatment of Severe Sepsis and Septic Shock *NEJM* 2001; 345: 1368-77.

18. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al: 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infectious Disease* 2002 ; 34:730-51.
- 19 Safdar N, Handelsman J, Maki DG: Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519–527
20. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, et al: Beta lactam antibiotic immunotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD00334
- 21 Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole- Violan J, et al: Optimal management therapy for Pseudomonas aeruginosa ventilator associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing immunotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 25:1888–1895.
- 22 Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: Bioavailability cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. *Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5110–5117
- 23 Keeley SR, Bohn DJ: The use of isotropic and after load-reducing agents in neonates. *Clin Perinatol* 1988; 15:467–489
24. Irazuzta JE, Pretzlaff RK, Rowin ME: Amrinone in pediatric refractory septic shock: An open-label pharmacodynamic study. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:24–28
25. Masutani S, Senzaki H, Ishido H, et al: Vasopressin in the treatment of vasodilatory shock in children. *Pediatr Int* 2005; 47:132–136

26. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, et al: Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:855–859
27. Markovitz BP, Goodman DM, Watson S, et al: A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: What is the role of steroids? *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:270–274
28. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, et al: Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 256:1609–1619
29. El-Nawawy A, El-Kinany H, Hamdy El- Sayed M, et al: Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: A prospective study in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr* 2005; 51:271–278.
30. Mandell, Bennett, & Dolin: Subversion of host cellular processes and immune defenses . *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Copyright .
31. Brierley J, Carcillo J y cols. 2007 American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med* 2009;37:000-000
32. Carcillo JA y cols. Sequential physiologic interactions in cardiogenic and septic shock. *Crit Care Med* 1989;17:12-16
33. Pollack MM y cols. Distributions of cardiopulmonary variables in pediatric survivors and nonsurvivors of septic shock. *Crit Care Med* 1985;13:454-459
34. Rivers y cols. The influence of early hemodynamic optimization of biomarkers patterns of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35(9):2016-2024

35. Blow O y cols. The golden hour and the silver day: Detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma. *J Trauma* 1999; 47:964-969

36. Boersma y cols. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: Reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-775.