



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

# **Asociación entre uso de soluciones balanceadas y lesión renal durante la reanimación hídrica en niños con sepsis**

**Investigador principal**

**Catalina Alcalá Lozano**

**Residente de Cuidado Intensivo Pediátrico II Año**

**Universidad del Rosario**

**Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario**

**Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría**

**Fundación CardiInfantil**

**2019**

**Asesores temáticos**

**Jaime Fernández Sarmiento**

**Pediatra Intensivista**

**Jefe Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico**

**Fundación CardiInfantil**

**Martha C. Reyes C.**

**Cardióloga Intensivista Pediatra**

**Jefe Unidad Cuidado Intensivo Cardiovascular Pediátrico**

**Fundación CardiInfantil**

**Asesor metodológico**

**Jaime Fernández Sarmiento**

**Pediatra Intensivista**

**Jefe Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico**

**Fundación CardiInfantil**

**Investigadores asociados**

**Sofia Camila Erazo Vargas**

**Laura Bibiana Gómez Cortes**

**Residentes de Pediatría**

**Universidad del Rosario**

**Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario**

**Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría**

**Fundación CardiInfantil**

**2019**

# **Asociación entre uso de soluciones balanceadas y lesión renal durante la reanimación hídrica en niños con sepsis**

**Catalina Alcalá Lozano**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:  
Médico Especialista en Cuidado Intensivo Pediátrico

**Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario  
Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría  
Fundación CardiInfantil**

**2019**

## **DECLARACION DE CUMPLIMIENTO**

### **Declaración de cumplimiento de buenas prácticas clínicas**

En conformidad a lo solicitado, cumpro con informarle que el comité ético científico de la Fundación CardiInfantil, actual y emite sus dictámenes, en pleno acuerdo con la declaración de Helsinki(1964 y sus modificaciones de 1975, 1983, 1989, 1996, 2000), con las Normas de la “Buena Práctica Clínica” ( GCP) establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS,WHO) 1996; se seguirán los parámetros establecidos por la reglamentación vigente en el país establecida por la Resolución Número 008430 de 1993 Título I (Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud) de la investigación en seres humanos, artículos 5-6 y 11, literal A investigación con clasificación sin riesgo; son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

## **Página de firmas**

La firma a continuación constituye la aprobación de este protocolo y los archivos adjuntos, y proporciona las garantías necesarias de que este estudio se realizará de acuerdo con todas las estipulaciones del protocolo, incluidas todas las declaraciones de confidencialidad y de acuerdo con los requisitos legales y reglamentarios locales y gubernamentales aplicables.

Firma

---

Nombre

Título

Fecha

# Agradecimientos

Agradezco a Dios, quien me ha permitido sonreír a pesar de las adversidades, quien con cada prueba me fortalece para crecer

A mis padres Carmen Elisa y David, por ser los principales promotores de mis sueños, mi madre por su disposición, acompañamiento y amor incondicional, por cada consejo y por cada una de sus palabras que me guiaron durante mi vida.; a mi padre que desde el cielo me cuida.

A mi compañero de vida Robinson, por su amor, paciencia y apoyo incondicional.

Gracias a mis docentes por haber compartido sus conocimientos y acompañarme en mi proceso de formación, al Dr. Jaime Fernández tutor de este proyecto por su constancia y excelencia, al Dr. Hernando Mulett por su rectitud, conocimientos y disposición, sus consejos que me permitieron continuar y consolidar mis metas, al Dr. Iván Perdomo por su incondicional amor al arte de enseñar. Infinitas gracias a ustedes que me vieron crecer personal y profesionalmente.

## Resumen

**Objetivo.** Establecer la asociación entre el uso de soluciones balanceadas y no balanceadas en niños con sepsis severa y/o choque séptico y la presentación de lesión renal aguda, acidosis metabólica e hipercloremia en la unidad de cuidados intensivos pediátrico y cardiovascular pediátrica de la Fundación CardiInfantil.

**Diseño.** Estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva.

**Método.** Se tomaron los datos a partir del sistema de registros clínicos en una herramienta creada para la recolección y tabulación de datos diseñada en el programa Excel. Se realizó una descripción de las variables según su naturaleza y distribución.

**Resultados.** De los 1074 ingresos a UCIP, 103 pacientes con sepsis severa y choque séptico fueron incluidos. El foco de infección más frecuente fue respiratorio seguido de gastrointestinal (54.4% y 24,3% respectivamente). Se encontró que 47.2% de quienes recibieron soluciones no balanceadas presentaron LRA y 19.4% del grupo de solución balanceada ( $p<0.003$ ) así como necesidad de terapia de reemplazo renal en 16.7% vs 3.0 % ( $p<0.02$ ) respectivamente. La mortalidad hospitalaria al día 28 fue menor en el grupo de pacientes quienes recibieron SB frente a SNB (7.6% vs 25.7%;  $p=0.02$  respectivamente). No hubo diferencias en el desarrollo de acidosis metabólica ( $p=0.84$ ) e hipercloremia ( $p=0.12$ ) entre los grupos.

**Conclusiones.** En niños con sepsis severa y choque séptico, el uso de SB en la reanimación hídrica se asocia a menor frecuencia de LRA, necesidad de terapia de soporte renal agudo y mejor supervivencia comparada con el uso de SNB.

**Palabras clave:** sepsis severa, solución balanceada, acidosis metabólica, hipercloremia, lesión renal, niños.

## **Abstract**

**Objective.** To establish the association between the administration of balanced and unbalanced crystalloid with different results such as acute kidney injury, metabolic acidosis and hyperchloremia, in children with severe sepsis and septic shock hospitalized in the PICU and in the cardiovascular PICU of the Fundación CardiolInfantil.

**Type of study.** Retrospective observational cohort.

**Patients.** A cohort of patients from 1 month to 17 years of age, with severe sepsis and septic shock, who are hospitalized in the PICU and in the C-PICU of the Fundación CardiolInfantil, from April 1/2018 to April 30/2019, and that received balanced and unbalanced crystalloids for hemodynamic stabilization, was collected. The association between the crystalloid type (balanced and unbalanced) and different outcome (acute kidney injury metabolic acidosis and hyperchloremia) was evaluated.

**Interventions.** None.

**Results.** Of 1074 patients hospitalized in the PICU and the C-PICU in the observation period, were included 103 patients with severe sepsis and septic shock, with an average age of 15 months old and a greater percentage of males. The mean length of stay in the PICU was 7.5 days. The most frequent infections were the respiratory, and secondly, the gastrointestinal ones (54.4% and 24.3%, respectively). It was found that 47.2% of patients who received unbalanced crystalloids developed acute renal injury ( $p < 0.003$ ), and of them, 16.7% required extracorporeal renal support ( $p < 0.002$ ). The mortality to the day 28 was significantly lower (7.6% vs 25.7%;  $p = 0.02$  respectively). There were no differences in the development of metabolic acidosis ( $p = 0.84$ ) and hyperchloremia ( $p = 0.12$ ) between the groups.

**Conclusion.** The administration of balanced crystalloids was associated with a lower rate of acute kidney injury in children with severe sepsis and septic shock, and secondly, with a lower need for extracorporeal renal support and mortality rate.

**Key words.** Severe sepsis, balanced crystalloids, metabolic acidosis, hyperchloremia, acute renal injury, children.

## Lista de tablas

<b>Tabla 1.</b> Conceptos de sepsis pediátrica (19) .....	7
<b>Tabla 2.</b> Criterios de sirs en niños .....	7
<b>Tabla 3.</b> Criterios de mods.....	8
<b>Tabla 4.</b> Composición de fluidos en reanimación. Adaptada por los autores. ....	18
<b>Tabla 5.</b> Prifile tomado de (59) .....	19
<b>Tabla 6.</b> Características sociodemográficas.....	38
<b>Tabla 7.</b> Desenlaces evaluados para acidosis metabólica .....	38
<b>Tabla 8.</b> Desenlaces evaluados para hipercloremia .....	40
<b>Tabla 9.</b> Desenlaces evaluados para lesión renal aguda y terapia de soporte renal .....	41
<b>Tabla 10.</b> Desenlaces evaluados para mortalidad .....	42
<b>Tabla 11.</b> Mortalidad según prims .....	42
<b>Tabla 12.</b> Desenlaces evaluados para vasoactivos y ventilación mecánica.....	39
<b>Tabla 13.</b> Desenlaces evaluados entre uso de sb y snb ajustados a factores de confusión .....	43



## Lista de figuras

Figura 1. Resultados .....	36
Figura 2. Focos de infección .....	39
Figura 3. Diagnóstico de ingreso.....	39

## Lista de abreviaturas

Las siguientes abreviaturas serán utilizadas a lo largo del documento

---

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
UCIP	Unidad de cuidado intensivo pediátrico
OMS	Organización mundial de la salud
OPS	Organización panamericana de la salud
SSN	Solución salina normal
LR	Lactato de ringer
SB	Solución balanceada
SNB	Solución no balanceada
LRA	Lesión renal aguda
SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
MODS	Síndrome de disfunción orgánica múltiple
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
ScvO <sub>2</sub>	Saturación venosa de oxígeno
Na	Sodio
Cl	Cloro
K	Potasio
Mg	Magnesio
HCO <sub>3</sub>	Bicarbonato
DIFa	Diferencia de iones fuertes aparente

# Tabla de contenido

<b>1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>1</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>3. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>5</b>
3.1 EPIDEMIOLOGIA .....	5
3.2 DEFINICIONES .....	6
3.3 FISIOPATOLOGÍA.....	9
3.4 TRATAMIENTO DE LA SEPSIS.....	11
3.4.1 <i>Reanimación hídrica en sepsis</i> .....	13
3.5 HISTORIA DE LA REANIMACIÓN HÍDRICA .....	14
3.6 LÍQUIDOS ENDOVENOSOS Y CARACTERÍSTICAS.....	15
3.6.1 <i>Solución Salina Normal (SSN)</i> . .....	15
3.6.2 <i>Lactato de Ringer</i> .....	16
3.6.3 <i>Soluciones multielectrolíticas o balanceadas</i> . .....	16
3.6.4 <i>Albúmina</i> .....	18
3.7 DIFERENCIA DE IONES FUERTES .....	18
3.8 LESIÓN RENAL AGUDA HIPERCLOREMICA.....	19
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>23</b>
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL .....	23
4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	23
<b>5. METODOLOGÍA</b> .....	<b>24</b>
5.2 BÚSQUEDA DE LA LITERATURA.....	24
5.3 TIPO DE INVESTIGACIÓN Y DISEÑO .....	24
5.4 DEFINICIÓN DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO .....	25
5.4.1 <i>Población</i> .....	25
5.4.2 <i>Criterios de inclusión y exclusión</i> .....	26
5.5 CALCULO DE LA MUESTRA .....	26
5.6 HIPÓTESIS.....	27
5.7 CONTROL DE SESGOS.....	27
5.8 VARIABLES .....	28
5.8 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	32
5.8.1 <i>Materiales y métodos</i> .....	32
5.9 PLAN DE ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	33
5.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	34
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>36</b>
6.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	37
6.2. VENTILACIÓN MECÁNICA Y VASOACTIVOS .....	39
6.3. ACIDOSIS METABÓLICA E HIPERCLOREMIA.....	39
6.4. LESIÓN RENAL AGUDA Y TERAPIA DE SOPORTE RENAL .....	41
6.5. MORTALIDAD .....	41

6.5 ANÁLISIS MULTIVARIADO .....	42
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>44</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>47</b>
BIBLIOGRAFIA .....	48



## 1. Planteamiento del problema

La sepsis presenta una incidencia y mortalidad elevadas en la edad pediátrica. Un 23% de los niños ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) presentan sepsis, un 4% sepsis grave y un 2% choque séptico. Tanto en niños como en adultos la mortalidad aumenta progresivamente desde el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) al choque séptico, variando según diversos estudios, entre un 5 y 55% respectivamente (3)(4)(5)

La organización Mundial de la Salud (OMS), estima que cada año cerca de 6.6 millones (68%) de niños menores de 5 años a nivel mundial fallece a causa de enfermedades infecciosas. Globalmente en el año 2015, se calculó que 5,8 millones de niños del mismo intervalo de edad, fallecieron por infecciones (6)(7). El estudio SOAP (*Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients*) informó que el 30% de los ingresos a las UCIP en hospitales europeos, fue por sepsis, con una tasa de mortalidad de 32.2% (8). La organización Panamericana de la Salud (OPS), para el año 2006 estimó que el 19,1% de la mortalidad infantil en américa y el caribe, se atribuye a las infecciones (9). En los Estados Unidos, la sepsis severa y el choque séptico corresponden al 10% de las admisiones en las UCIP sin embargo la incidencia está en aumento, y se espera que lo siga haciendo, estimándose para este país que en los últimos 20 años ha aumentado a un ritmo del 8,7% anual, y en Europa se manejan cifras similares (10). En cuanto a la sepsis severa en niños, el estudio SPROUT- (*Sepsis Prevalence Outcomes and Therapies*), reportó una prevalencia del 7.7% en Norteamérica, 6.2% en Europa, 6.8% en Australia-Nueva Zelanda, 15.3% en Asia, 16.3% en América del Sur, y 23.1% África.(11)

En nuestro país, un estudio multicentrico de Jaramillo Bustamante y cols, estimó que el 40% de los ingresos a UCIP corresponde a niños en estado de choque séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), y que la tasa de mortalidad general es cercana al 18%.(12)

Ya alejados de los datos epidemiológicos y centrados en las características clínicas, el retraso en el diagnóstico y en el tratamiento da como resultado una rápida progresión al colapso circulatorio, donde la mortalidad llega a ser de 27 a 59 %, con estancias hospitalarias prolongadas y elevados costos de atención (4)(13). Por lo tanto, las primeras horas representan la oportunidad de revertir el choque además de prevenir o atenuar la disfunción orgánica subsecuente, con lo que aumenta la probabilidad de supervivencia. Es así, que identificar el riesgo de desarrollo de desenlaces no deseados: acidosis metabólica, hipercloremia y lesión renal aguda, permite adoptar una conducta terapéutica adecuada y reducir el empleo de soluciones no balanceadas (SNB). Cabe mencionar que, al respecto, en los Estados Unidos, la tasa de mortalidad ha disminuido cerca del 30% debido a la optimización del tratamiento, incluida la terapia con líquidos endovenosos; sin embargo no se ha demostrado cual tipo de solución, balanceada o no balanceada tiene más ventaja con respecto a la otra de acuerdo al último consenso de la campaña de supervivencia a la sepsis, pero si se recomienda evitar la hipercloremia y debe hacerse seguimiento minucioso a los niveles de cloro independientemente de las soluciones que se utilicen (14). Por lo tanto, teniendo en cuenta los diversos estudios relacionados, la opción de cristaloides ideal deberá ser aquella que reduzca la probabilidad de presentación de acidosis hiperclorémica y lesión renal aguda, siendo la opción que emplear soluciones tipo lactato de ringer (LR) o balanceadas (SB).

Con respecto a las soluciones no balanceadas la solución salina (SSN) es el cristaloides más ampliamente utilizado y sigue siendo la terapia de elección en el reemplazo y mantenimiento hídrico(10)(15); teniendo en cuenta que la expansión de volumen con cristaloides es crucial para la reanimación temprana, se busca que la solución que se utilice, tenga las menores repercusiones sistémicas, particularmente en el estado metabólico de nuestros pacientes (16). Esto motivó el desarrollo de nuevas soluciones denominadas balanceadas (SB), o con bajo contenido de cloro para prevenir altas concentraciones de cloruro y preservar con una mejor ventaja la osmolaridad plasmática. Estas soluciones generalmente incorporan gluconato y acetato además de lactato como iones negativos, de esta

manera se genera un aumento en la diferencia de iones fuerte aparente (DIFa). Considerando lo mencionado, se genera la necesidad de contar con herramientas idóneas como lo son las soluciones balanceadas para el manejo del colapso circulatorio en los niños con sepsis severa y choque séptico, las cuales permitirán disminuir el riesgo de presentación de desenlaces no deseados tales como; la acidosis metabólica, la hipercloremia, la lesión renal aguda y la muerte, estrategia que no ha sido estudiado en nuestro país, la cual es la razón principal del presente estudio, al ser los niños el ser y que hacer de nuestra especialidad.

## 2. Justificación

En vista de la importancia y frecuencia de la sepsis en niños, así como que continúa siendo una de las principales causas de hospitalización en UCIP, con una carga de enfermedad alta y un consumo de recursos importantes, creemos que optimizando la reanimación hídrica utilizando las soluciones que permitan sostener una buena presión de perfusión tisular con mínimos efectos secundarios, pueden contribuir a modificar el curso clínico de la enfermedad y mejorar los desenlaces.

Queremos evaluar el rol de una práctica habitual en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y cardiovascular pediátrica de la Fundación CardiInfantil que es el uso de las soluciones balanceadas y no balanceadas en la reanimación hídrica de niños sépticos y determinar si el uso de una u otra solución tiene impacto en variables clínicas, de estancia y frecuencia de acidosis metabólica, alteraciones hidroelectrolíticas (hipercloremia) y lesión renal aguda.

Es así que una de las investigaciones que evalúa el papel de las soluciones balanceadas en niños críticos fue el realizado por Emrath y col en el Children's Healthcare of Atlanta en Egleston, Atlanta. Fué un estudio retrospectivo tomando la base de datos del Instituto Nacional de Salud en EEUU. Se evaluaron niños con sepsis severa que recibieron soluciones balanceadas para su reanimación en las primeras 24 y 72 horas y se compararon con aquellos que recibieron otras soluciones. Del total de pacientes incluidos 2398 recibieron soluciones balanceadas a las 24 horas y 1641 a las 72 horas. Se concluyó que el uso exclusivo de soluciones balanceadas en niños con sepsis severa durante las primeras 72 horas de reanimación se asoció con una menor prevalencia de falla renal aguda (16.0% vs 19.2%;  $p = 0.028$ ; OR, 0.82; IC del 95%, 0.68-0.98), menor duración de soporte vasoactivo (3.0 frente a 3,3 d;  $p < 0.001$ ) y disminución de la mortalidad (12.5% vs 15.9%,  $p = 0.007$ ; OR, 0.76; IC 95%, 0.62-0.93), en comparación con el uso de soluciones no balanceadas.(17)

### **3. Marco teórico**

La sepsis es una respuesta inflamatoria exagerada a un estímulo infeccioso. En general, es causada por una infección bacteriana o fúngica generalizada y se caracteriza por evidencia de infección, fiebre o hipotermia, hipotensión y disfunción orgánica múltiple.

La definición de sepsis severa y choque séptico en los niños es similar a la de los adultos. Sin embargo, en pacientes pediátricos, una respuesta inflamatoria sistémica incluye una temperatura anormal o un recuento anormal de leucocitos como parte de la presentación clínica. Además, existen valores específicos de acuerdo con el grupo etareo para los signos vitales.

#### **3.1 Epidemiología**

Se ha reportado que el 23% de los niños que ingresan a la UCIP, presentan sepsis como diagnóstico principal, el 4% ingresan por sepsis grave y el 2% en estado de choque séptico. La literatura reporta también que la mortalidad aumenta progresivamente desde el SIRS al choque séptico, entre un 5 y un 55% respectivamente (3) y adicionalmente la sepsis es la primera causa de mortalidad en niños que ingresan a UCIP (4)(5).

Como se mencionó anteriormente, la OMS, calcula que aproximadamente 6.6 millones de niños menores de 5 años (68% del total de la población infantil) a nivel mundial fallecen anualmente a causa de enfermedades infecciosas. Para el año 2015, se calculó que 5,8 millones de niños del mismo intervalo de edad, fallecieron por infecciones (6)(7). A pesar de que disminuya la proporción, se mantiene en un nivel muy elevado.

En Europa, el 30% de los ingresos a las UCIP, corresponden a sepsis, con una tasa de mortalidad de 32.2%, según el estudio SOAP (*Sepsis Occurrence in Acutely ill*

*Patients*). Este mismo estudio reporta que en China, corresponde al 9%, con una mortalidad asociada del 48.7% (8).

La organización Panamericana de la Salud (OPS), para el año 2006 estimó que el 19,1% de la mortalidad infantil en América y el Caribe, se atribuye a las infecciones (9), cifra semejante a la mencionada al inicio del capítulo. Sin embargo, se debe tener en cuenta la probabilidad de subregistro por casos no reportados en el periodo.

En los Estados Unidos, la sepsis severa y el choque séptico corresponden al 10% de las admisiones en las UCIP(18), sin embargo la incidencia está en aumento, y se espera que lo siga haciendo, estimándose para este país que en los últimos 20 años ha aumentado a un ritmo del 8.7% anual, y en Europa se manejan cifras similares (10).

En cuanto a la sepsis severa en niños, el estudio SPROUT (*Sepsis Prevalence Outcomes and Therapies*), reportó una prevalencia del 7.7% en Norteamérica, 6.2% en Europa, 6.8% en Australia-Nueva Zelanda, 15.3% en Asia, 16.3% en América del Sur, y 23.1% África (11).

En nuestro país, un estudio multicéntrico de Jaramillo Bustamante y cols, estimó que el 40% de los ingresos a UCIP corresponde a niños en estado de choque séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple, con una tasa de mortalidad asociada cercana al 18%.(12)

### **3.2 Definiciones**

En el año 2005 Goldstein y cols en el consenso de sepsis pediátrica (PSCC) estandarizó los conceptos de sepsis en pediatría, como se muestra a continuación.(19)

**Tabla 1.** Conceptos de sepsis pediátrica (19)

CONCEPTO	DEFINICIÓN
<b>Infección</b>	Corresponde a la sospecha o resultado (cultivo- coloración o prueba de PCR positivas), de crecimiento y/o reacción en el organismo, causada por cualquier agente patógeno, así como también puede corresponder a un síndrome clínico sugestivo asociado a resultados positivos de estudios imagenológicos, o pruebas de laboratorio (por ejemplo, leucocitos en un fluido corporal normalmente estéril, radiografía de tórax compatibles con neumonía, petequias o púrpura, resultantes de la acción de toxinas bacterianas, virales o fúngicas.
<b>Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)</b>	Se define como el conjunto de síntomas caracterizado por dos o más signos clínicos de los que se mencionan a continuación: temperatura superior a 38 grados centígrados o hipotermia inferior a 36 grados centígrados; taquicardia, taquipnea y leucocitosis de más de 12.000 células por mm cúbico o 10 por ciento de formas inmaduras.
<b>Sepsis</b>	SIRS en presencia de infección sospechada o probada causada por cualquier patógeno
<b>Sepsis severa</b>	Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) o dos o más disfunciones de otros órganos.
<b>Choque séptico</b>	Se define como sepsis severa con hipotensión que no responde a fluidos.

**Tabla 2.** Criterios de SIRS en niños

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 ° C o <36 ° C.
Taquicardia, definida como frecuencia cardiaca > 2 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 SD por encima de lo normal para la edad o 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.
Tomado de: 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.(19)

Se tienen en cuenta dos o más de los cuatro criterios de elegibilidad: temperatura corporal, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y leucocitosis.

Al ser un conjunto de síntomas, con respuesta en uno o diferentes sistemas orgánicos con compromisos en los mismos, se pueden presentar compromiso individual o en conjunto en las funciones de los sistemas cardiovascular, respiratorio, hematológico, renal y hepático, como se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3.** Criterios de MODS

<p>Disfunción cardiovascular: cuando a pesar de la administración de bolos completando mínimo 40ml/k en 1 hora presenta:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Hipotensión definida como la tensión arterial sistólica menor al percentil 5 para la edad o 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad.</li> <li>Necesidad de vasoactivos para mantener presión arterial en el rango normal.</li> <li>Dos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base mayor de 5 mEq/l.</li> <li>- Aumento del lactato arterial 2 veces el límite superior de lo normal.</li> <li>- Oliguria: definida como la producción de orina menor o igual a 0.5ml/k/hora.</li> <li>- Llenado capilar menor de 5 segundos.</li> <li>- Diferencia de temperatura central y periférica mayor a 3 grados centígrados.</li> </ul> </li> </ol>
<p>Disfunción respiratoria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (PAFI) &lt;300 en ausencia de cardiopatía o enfermedad pulmonar preexistente</li> <li>PaCO<sub>2</sub> &gt; 65mmHg (o 20mmHg sobre la PaCO<sub>2</sub> basal)</li> <li>Necesidad de FiO<sub>2</sub> &gt;50% para mantener SatO<sub>2</sub> &gt;92%</li> <li>Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva</li> </ol>
<p>Disfunción neurológica:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Glasgow menor o igual a 11 o cambio agudo en el estado mental con un descenso mayor o igual 3 del valor basal anormal.</li> </ol>
<p>Disfunción hematológica:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Recuento plaquetario menor o igual a 80.000/m<sup>3</sup> o una disminución del 50% en el conteo de plaquetas más alto registrado en los últimos 3 días (para las patologías crónicas o pacientes oncológicos)</li> <li>INR mayor o igual a 2</li> </ol>
<p>Disfunción renal:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Creatinina sérica 2 veces el límite superior para la edad o elevación de 2 veces el basal.</li> </ol>
<p>Disfunción hepática:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Bilirrubina total de 4mg/dl o ALT 2 veces el límite superior de lo normal para la edad.</li> </ol>
<p>Tomado de: 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. (19)</p>

El choque se considera refractario a fluidos, cuando persiste luego de expansión con cristaloides  $\geq 60$  ml/K , resistente a catecolaminas cuando persiste luego de

adrenalina y/o noradrenalina, y refractario cuando persiste luego de inotrópicos , vasopresores, normalizar calcio y glicemia, además del adecuado manejo de alteraciones endocrinas asociadas (19).

### **3.3 Fisiopatología**

A continuación, se mencionarán las alteraciones producidas por la sepsis (20)(21).

**Metabólicas.** Los efectos incluyen la acción de las endotoxinas en la mitocondria, que provoca un deterioro en el consumo de oxígeno, siendo esto previo a la MODS. La acidosis láctica puede ser el resultado de un aporte inadecuado de oxígeno, de una isquemia regional, global o de un órgano.(22)

**Permeabilidad capilar.** El aumento de la permeabilidad capilar es constante en la sepsis. Generalmente se ve reflejada en el escape capilar de albumina, incremento de la presión coloidosmótica y pérdida de la carga negativa de la célula endotelial, entre otras que inciden el SDRA, en el edema de células miocárdicas y alteraciones de la barrera hematoencefálica.

**Variación en la hemodinamia.** Generalmente se presenta hipotensión con vasodilatación sistémica profunda con gasto cardiaco normal o aumentado. La disminución en la postcarga y la taquicardia aumentan el gasto cardiaco. La hipovolemia disminuye la precarga y el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo, disminuyendo la fracción de eyección y el gasto cardiaco.

Frecuentemente se presenta distensión del ventrículo izquierdo sin aumento de la presión de fin de diástole y la disfunción miocárdica se presenta en las primeras 24 horas, mediado esto por endotoxinas, citoquinas, factores activadores plaquetarios, derivados del ácido araquidónico, leucotrienos y prostaglandinas, kininas, bradiquininas, factores endoteliales, metabolitos reactivos del oxígeno y factores depresores del miocardio.

**Síndrome de disfunción multiorgánica (MODS).** Se ha demostrado que en situaciones de SIRS, se presenta un aumento en la actividad del óxido nítrico sintasa (NOS) inducible calcio-independiente. En las últimas décadas, varias revisiones sistemáticas han presentado datos convincentes sobre el papel de marcadores de inflamación sistémica bien conocidos, tales como la proteína C reactiva (PCR), el amiloide sérico A, la interleucina-6 (IL-6) y las metaloproteinasas de matriz, entre otras, como marcadores de SIRS.(22)(23)

**Activación macrofágica.** Se inicia en el proceso infeccioso frente a la SIRS y es un marcador de inflamación crónica latente en las paredes arteriales que probablemente resulta de la interacción entre los macrófagos y las lipoproteínas oxidadas. Los macrófagos activados son la fuente más importante de citocinas proinflamatorias como la IL-1- $\beta$  y el TNF- $\alpha$ . La activación de macrófagos por el interferón- $\gamma$  liberado por células T activadas va acompañada de la liberación de 2-amino-4-oxo-6(D-eritro-1',2',3'-trihidroxipropil)-dihidropteridina (D-eritro-neopterinina) entre otros. (21)(22). Tradicionalmente se presenta al generarse la actividad proinflamatoria y la antiinflamatoria, asociada a una disminución de las conexiones entre las células y órganos, con alteración del *feed back* y de las funciones fisiológicas, que se pueden observar en los niveles de las interleukinas.

**Sistema hematopoyético.** Es frecuente el aumento del tiempo de tromboplastina parcial y el tiempo de protrombina, disminución del recuento plaquetario y fibrinógeno. La coagulación intravascular diseminada, por deficiencias en la proteína que intervienen en la cascada de coagulación: proteína C, antitrombina III, factor inhibidor de la vía factor tisular y kinina.(1)

**Sistema nervioso central.** El estado de conciencia se afecta en la sepsis, sin embargo, no se presenta con frecuencia daño severo. Esto ocurre como efecto de la hipotensión, hipoxemia y sedoanalgesia.(24)

**Sistema neuromuscular.** La polineuropatía se puede presentar en un 70% de los casos, por condiciones previas al ingreso o afectación del sistema nervioso central o por enfermedades severas con SIRS.

**Disfunción renal.** Es frecuente la oliguria secundaria a la hipotensión. Sin embargo, se puede presentar anuria. La oliguria se puede revertir con corrección del déficit de la volemia e hipotensión. A pesar de la reposición hídrica, se puede elevar la creatinina y los pacientes pueden entrar en falla renal que también es reversible.(25)

**Disfunción gastrointestinal.** Es común el catabolismo posterior a la reanimación y el imbalance nitrogenado. El hígado se constituye en filtro mecánico e inmunológico y en productor de citoquinas que se relacionan con injuria pulmonar. La falla hepática no es común. También se puede producir íleo como resultado de la hipoperfusión y de la sedoanalgesia, que se revierte a medida que mejora la perfusión.(26)

**Disfunción pulmonar.** La sepsis provoca mayores volúmenes por minuto dependientes inversamente de la distensibilidad y de la resistencia de la vía aérea, resultando en deterioro de la eficiencia muscular. La taquipnea resultante es un mecanismo para compensar la hipoxemia y evitar el colapso respiratorio.

### **3.4 Tratamiento de la sepsis**

Generalmente se presentan dos fases en el choque pediátrico con manifestaciones cardiovasculares diferenciables, la temprana o choque hiperdinámico y la tardía o hipodinámico y los pacientes pueden alternar entre estas dos fases. La fase hiperdinámica o caliente, se caracteriza por vasodilatación, piel caliente y enrojecida, pulsos saltones por diferencia elevada entre la presión arterial sistólica y diastólica, y llenado capilar rápido. El gasto cardíaco se mantiene elevado para cubrir las necesidades metabólicas a expensas de la taquicardia. La fase hipodinámica o fría es la más frecuente de diagnosticar, la perfusión cae notoriamente, el llenado capilar se enlentece con piel fría y moteada, pulso débil, el

estado de conciencia decae y aparece la oliguria. En una fase avanzada cuando la perfusión ha caído los signos son lactato elevado por metabolismo anaerobio con depleción de ATP, falla energética manifestada por anión GAP elevado  $> 16$  mEq/l, que puede cursar con hipoglicemia (sustrato inadecuado), hiperglicemia (resistencia insulínica) o euglicemia (sustrato inadecuado + resistencia insulínica).(1)

Atendiendo a lo anterior, el manejo se orienta a la reanimación de la volemia, y a lograr el balance entre el aporte y consumo de oxígeno, soporte farmacológico (vasoactivos, inodilatadores), suplencia esteroidea, insulina y antibioticoterapia precoz. Como más adelante se detallará el manejo de la volemia, a continuación, se tratarán los demás ítems mencionados.

La saturación venosa de oxígeno (ScvO<sub>2</sub>) refleja el valor de oxígeno residual que llega al corazón, luego de la extracción tisular. Está determinada por el equilibrio entre el contenido arterial de oxígeno (CaO<sub>2</sub>) y el consumo tisular de oxígeno (VO<sub>2</sub>). Se mide en la unión de la vena cava superior y aurícula derecha, siendo un 9% mayor que la saturación de oxígeno venosa mixta, un valor de 70% (que representaría aproximadamente un 61 % de saturación venosa mixta) se considera el umbral mínimo de saturación venosa central, una diferencia SaO<sub>2</sub>/ ScvO<sub>2</sub> mayor de un 30 % reflejan un bajo gasto cardíaco grave con deterioro del suministro de oxígeno a nivel tisular, metabolismo anaerobio y producción de lactato. Ante un consumo y saturación arterial de oxígeno constantes, la relación entre la ScvO<sub>2</sub> y el GC no es lineal, lo que significa que una pequeña disminución de la ScvO<sub>2</sub> representa una disminución importante del GC. La ScvO<sub>2</sub> refleja así precozmente y de manera indirecta la ecuación entre el aporte y la demanda de oxígeno a nivel tisular (27)(28).

Oliveira and cols (29), realizaron un estudio aleatorizado controlado comparando el tratamiento del choque séptico en 102 pacientes con resucitación guiada por ScvO<sub>2</sub> vs tratamiento clínico, encontrando mayor mortalidad en el grupo control (39.2% vs 11.8%). La resucitación por ScvO<sub>2</sub> implicó mayor número de transfusiones (45% vs

15.7%) un volumen mayor de fluidos (28 ml/k vs 5 ml/k) en las primeras 6 horas de tratamiento y mayor uso inicial de inotrópicos (29.4% vs 7.8%).

**Inotrópicos, Vasopresores y Vasodilatadores.** Debe considerarse siempre su uso más cuando se han empleado más de 60 ml/k en cristaloides. En los pacientes que continúan con resistencias vascular sistémica alta, resulta útil agregar vasodilatadores (inodilatadores) con el objetivo de mejorar la circulación.

**Antibioticoterapia.** La administración precoz de antibióticos ha demostrado reducir la mortalidad (14). Para su indicación, no debe superarse el plazo de 1 hora desde el momento de establecido el diagnóstico, y es útil usar esquemas empíricos o de acuerdo al foco, que se adecuarán a las 48 o 72 h con los resultados de los cultivos.

#### **3.4.1 Reanimación hídrica en sepsis**

El más reciente consenso de sepsis en pediatría, recalca la importancia de realizar una aproximación de manejo basada en paquetes de medidas ó *Bundle* que consiste en que realizar medidas de manera simultánea pueden ser más efectivas que si se realizan de manera aislada. En este sentido, en niños con sepsis severa y choque séptico de acuerdo a los hallazgos de Fernández-Sarmiento y cols realizar un *Bundle* de sepsis que incluya reconocimiento temprano, reanimación hídrica rápida, antibiótico temprano, acceso vascular rápido y vasoactivos de manera precoz, tiene impacto importante en reducir de manera significativa la estancia hospitalaria (11.6 vs 7.9 días  $p = 0.01$ ) . En este sentido, la reanimación hídrica con cristaloides, se considera pilar fundamental dentro del manejo. (20)(30)

Los niños en estado de choque independientemente de la lesión subyacente tienen hipovolemia absoluta o relativa, lo que provoca una disminución en la precarga y la disminución subsiguiente del volumen sistólico y el gasto cardíaco. La administración temprana de soluciones endovenosas es el estándar de oro en el tratamiento dirigida a evitar la hipoperfusión tisular sostenida con desenlace final en la disfunción orgánica múltiple, asociándose a mejores resultados clínicos, y la

hipovolemia se debe corregir en la fase temprana con las soluciones adecuadas y monitoreo constante y adecuado.(31)

Dentro de los objetivos iniciales que se buscan con la reposición hídrica es optimizar la disponibilidad de oxígeno, que depende de dos factores para restaurar el equilibrio entre el aporte y la demanda celular como lo son presión de perfusión suficiente y transporte de oxígeno adecuado.

A través de los años, los estudios mostrados por Carcillo y cols han informaron que en niños con sepsis severa y choque séptico, la reanimación con líquidos superior a 40 ml / kg en la primera hora de presentación se asocia con una mejor supervivencia, sin un aumento en el riesgo de edema pulmonar cardiogénico o síndrome de dificultad respiratoria.(32)

### **3.5 Historia de la reanimación hídrica**

Desde la epidemia de cólera en 1832, el Dr. Thomas Latta, introduce los conceptos de terapia hídrica endovenosa. Posteriormente entre los años 1882 – 1885, el fisiólogo británico Sydney Ringer, desarrollo investigaciones en anfibios denominadas extravitales. Hacia 1900 el Dr Hart Jacob Hamburger desarrollo la solución salina normal. En 1932 el Dr. Alexis Hartmann, pediatra estadounidense, modifica la solución de Ringer adicionando el lactato más seco. Es desde ese momento que se describe la primera solución balanceada. (33)(34)(35)

La solución salina (SSN 0.9%) es el cristaloides más ampliamente utilizado y junto con el lactato de ringer, continúan siendo la terapia de elección en el reemplazo y mantenimiento hídrico, lo cual debe diferenciarse(36)(37); teniendo en cuenta que si bien, la expansión de volumen con cristaloides es crucial para la reanimación temprana, el mismo tratamiento puede no ser adecuado para perpetuar su uso continuo en el paciente crítico (38).

Es apropiado considerar a los líquidos endovenosos como medicamentos, con indicaciones precisas, específicas, rango terapéutico, dosis y efectos adversos. Entender las propiedades fisicoquímicas permite entender, anticipar y monitorizar el impacto en el medio interno del paciente críticamente enfermo. La elección y el uso de líquidos deberá hacerse con base en principios fisiopatológicos, entendiendo el contexto clínico del paciente. (37)

Los estudios clínicos muestran que las soluciones cristaloides difieren en gran medida a la composición plasmática; la solución salina 0.9% es una solución hipertónica con respecto al plasma, con pH bajo y alto contenido de cloro, cuya carga excesiva (154 mEq / l), en comparación con la composición plasmática normal (105 mEq / l), produce acidosis metabólica (39); así mismo genera un importante desequilibrio en el medio interno con efectos nocivos a nivel renal, el equilibrio ácido-base y la homeostasis electrolítica, perfusión tisular, respuesta inflamatoria y coagulación ( CID dilucional).(40)(41)

### **3.6 Líquidos endovenosos y características**

**3.6.1 Solución Salina Normal (SSN).** Es una de las soluciones endovenosas de mayor uso en el mundo (42)(40). Tradicionalmente ha recibido la denominación de “suero fisiológico”, sin embargo, contiene niveles suprafisiológicos de sodio y cloro (154 meq/L), y puede generar acidosis metabólica hiperclorémica (43), por lo tanto difieren de las condiciones fisiológicas, por lo que es mejor no nombrarlas como isotónicas. (44)

La carga excesiva de cloruro (154 mEq / l), en comparación con la composición plasmática normal (105 mEq / l) resulta en acidosis metabólica (45). Así como también se ha asociado con disminución del flujo sanguíneo corticorenal, disminución y retraso en la producción de orina, disfunción gastrointestinal, aumento de complicaciones infecciosas e insuficiencia renal aguda. Además, la acidosis metabólica hiperclorémica puede exacerbar la acidosis metabólica y puede resultar

en problemas de contractilidad cardíaca, arritmias, hipertensión pulmonar, vasoconstricción renal y esplénica y alteración de la coagulación.(46)

**3.6.2 Lactato de Ringer.** El origen del Lactato de Ringer (LR) data de 1882, cuando el fisiólogo británico Dr. Sydney Ringer, realizó sus llamadas "investigaciones extravitales", en las que creó una solución comparable con el plasma sanguíneo que permitió que el corazón de una rana continuara contrayéndose de forma extracorpórea. Años después (1932), el pediatra estadounidense Dr. Alexis Hartmann modificó la solución de Ringer agregando lactato (47)(35). Actualmente el LR contiene 130 meq/L de sodio (Na), 4 meq/L de potasio (K), y 3 meq/L de calcio (Ca), lactato 28 meq/L y un pH>7,3, por lo que es una solución intravenosa más equilibrada que la SSN. La concentración de cloruro está cerca de los valores normales, pero lleva adicionado lactato en pequeña proporción (por lo que aumenta la contractilidad muscular), para preservar la electroneutralidad. Es ligeramente hipotónica e induce una pequeña disminución en la osmolaridad y tonicidad del plasma, pero sin ningún significado clínico, así como tampoco alteran la interpretación del lactato sérico.

**3.6.3 Soluciones multielectrolíticas o balanceadas.** Estas soluciones poseen una composición fisicoquímica semejante al del plasma humano, por lo que se denominan soluciones balanceadas (SB), y son fisiológicamente diferentes a las soluciones cristaloides como el LR y la SSN. Presentan una osmolaridad inferior a la normal (280-296 mOsmol/kg), por lo que adopta el carácter de isotónica por el gradiente de presión, lo que determina la concentración relativa de la solución, lo cual facilita la dirección y grado de difusión de la solución.(48)

La concentración de cloro (Cl) en plasma, es entre 98 y 106 mmol/L. La concentración de Cl en las SB es inferior al valor máximo, pudiendo ser hasta de 98 mmol/L, mientras que el LR, es ligeramente hiperclorémico (109 mmol/L), y la SSN contiene concentraciones suprafisiológicas de cloro (154 mmol/L).(49)

La concentración de potasio puede ser superior a la del LR, siendo esta para la SB de 5 meq/L, por lo que se debe usar con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de angiotensina II, calcineurina, inhibidores, como el tacrolimus, o inmunosupresor como la ciclosporina, debido a que aumenta el riesgo de hipercalemia.(40)(50). La concentración de magnesio es de 1.5 mmol/L, y debe usarse con precaución en pacientes con hipermagnesemia.

Acetato; los niveles normales de acetato son entre 0.06-0.2 mmol/L en plasma. La concentración de acetato en la SB puede ser de hasta 27 mmol/L. Los efectos adversos del acetato se observan frecuentemente con dosis altas y altas tasas de infusiones de acetato, particularmente en ajustes en hemodiálisis (50 a 100  $\mu$ mol/L) tales efectos son hipoxia e hipotensión.(50)(51). Una ventaja clínica del acetato en las SB, es que, a diferencia del metabolismo del lactato, el metabolismo del acetato no es completamente dependiente de la función hepática. El metabolismo del acetato se conserva en choque severo, en contraste con el metabolismo del lactato, que puede ser significativamente alterado. El acetato se metaboliza más rápidamente que el lactato, generando bicarbonato 5 minutos después de su administración. También presenta un poder más alcalinizante que el lactato, por lo que puede conferir beneficios en el tratamiento de pacientes acidóticos que requieren resucitación hídrica.(51)(52)

Gluconato. La concentración de gluconato en las SB puede ser de 23 mmol/L, sin embargo, hay información limitada sobre su fisiología, impacto o consecuencias clínicas en el organismo. Aproximadamente el 80% del gluconato se elimina por vía renal mecanismos. Comparado con el bicarbonato ( $\text{HCO}_3$ ), lactato o acetato, el gluconato ejerce poco o ningún efecto alcalinizante. Por lo tanto, sus efectos clínicos in vivo como metabólicos parecen ser muy limitados, pero se asocia a la protección contra la disfunción cardíaca post isquémica y lesión oxidativa.(50)(53)(54)

**3.6.4 Albúmina.** Es un coloide natural utilizado en choque hipovolémico severo y pacientes con falla hepática. Estos no han mostrado una gran ventaja sobre los cristaloides, pero se pueden utilizar como parte de la reanimación, y es preferible si los niveles séricos son menores a 2g/dL.(55)

### 3.7 Diferencia de iones fuertes

El enfoque de Stewart ayuda a diseñar fluidos balanceados que no generan acidosis metabólica. En este enfoque se utilizan tres variables independientes que determinan el equilibrio ácido-base, los cuales son: la PCO<sub>2</sub>, la concentración total de ácido débil no volátil (ATOT por sus siglas en inglés) y la (DIFa). Elevar o disminuir el nivel del ATOT mientras se mantiene constante el DIFa, causa una acidosis metabólica y alcalosis, respectivamente. Por su parte disminuir o elevar el DIFa en plasma mientras se mantiene el ATOT, causa una acidosis metabólica y alcalosis, respectivamente. El DIFa de un cristaloides es su ion bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), o la parte de un sustituto del bicarbonato orgánico que se metaboliza con infusión. La infusión rápida altera el DIFa plasmático hacia el DIFa cristaloides, pero también disminuye el ATOT mediante hemodilución. (56)(57)

El DIFa de una SB es de 24 mEq, y permite aumentar el pH en pacientes con acidosis metabólica preexistente, siendo la razón por la que se considera una solución alcalinizante al aumentar el pH del plasma, que puede disminuir concentraciones de calcio ionizado y corregir la acidosis metabólica, razón por la cual se debe administrar con precaución, en pacientes con alcalosis.(50)

**Tabla 4.** Composición de fluidos en reanimación. Adaptada por los autores.

SOLUCIÓN	COMPOSICIÓN meq/L								
	pH	Na	Cl	K	Ca	Mg	Lactato	Gluconato	Acetato
SSN0.9%	<7.3	154	154	-	-	-	-	-	-
Lactato de Ringer	>7.3	130	109	4	3	-	28	-	-
Solución multielectrolítica	>7.3	140	98	5	-	3	-	23	27
Albúmina 5%		140-150	140-150	<2	-	-	-	-	-

### 3.8 Lesión renal aguda hiperclorémica

La lesión renal aguda hiperclorémica, hace referencia a la incapacidad del túbulo proximal de reabsorber el cloro, aumentando el transporte de este al túbulo distal, por tanto la acumulación de cloro en el tejido renal favorecerá, por diferentes mecanismos, la vasoconstricción de la arteria renal, desencadenando la disminución de la tasa de filtración renal y, por tanto, el gasto urinario; así mismo aumentan los niveles de tromboxanos inducidos por la hipercloremia además de liberación de mediadores inflamatorios y citocinas. (36)(46). Por otro lado, la aproximación al equilibrio ácido básico basado en el modelo de Stewart justificaría el desarrollo de acidosis metabólica tras la infusión de soluciones con una diferencia de iones fuertes anormalmente baja, como es el caso de la solución salina 0.9% por su relación cloro/sodio de 1:1. (46)

Para estadificar el grado de compromiso renal, se aplicara el sistema de clasificación pRIFLE, al ser la reducción de la filtración glomerular más sensible cuando se compara con la elevación de la creatinina.(58)

**Tabla 5.** pRIFLE Tomado de (59)

Clasificación pRIFLE		
Estadío	Filtración glomerular	Diuresis
R	Disminución 25%	<0.5ml/k/hora por >8 horas
I	Disminución 50%	<0.5ml/k/hora por >16 horas
F	Disminución 75%	<0.3ml/k/hora por >24 horas o anuria por > 12 horas
L	Falla por más de 4 semanas	
E	Falla por más de 3 meses	

Parece razonable entonces que con las consideraciones previamente descritas se proponga que el manejo del paciente crítico no solo debe incluir una adecuada reanimación hídrica sino también la prevención de una posible sobrecarga de cloro posterior. (38). Todo esto llevo al desarrollo de nuevas soluciones denominadas balanceadas o con bajo contenido de cloro; para prevenir altas concentraciones de

cloruro y preservar mejor la osmolaridad plasmática, estas soluciones generalmente incorporan gluconato y acetato además de lactato como iones negativos, de esta manera se genera un aumento en la diferencia de iones fuertes (teniendo *en cuenta que: a. las proteínas y los procesos fisiológicos generalmente dependen del ph, no del DIF; b. El DIF no tiene una relación específica con el ph ni tiene una participación causal de los cambios del ph*), disminución de hidrogeniones y de acidosis iatrogénica, tales soluciones como el plasmalyte (PL148) y el sterofundin.(48)(50) (36)(37). La composición electrolítica de estas soluciones refleja los constituyentes plasmáticos en comparación con las demás soluciones así: osmolaridad 271mosm/k (271-291), cloruro de sodio 98mmol /l, cloruro de potasio 5mmol/l, cloruro de magnesio 3mmol/l, acetato de sodio 27mmol/l, gluconato de sodio 23mmol/l. La ausencia de calcio la hace compatible con hemocomponentes presencia de soluciones buffer y su composición casi fisiológica la convierte en una excelente opción a la hora de optar por una terapia de soporte hídrica en el paciente críticamente enfermo.

La acidosis hiperclorémica puede tener consecuencias adversas que pueden evitarse mediante el uso de soluciones balanceadas. En un estudio reciente publicado en el NEJM, Semler y cols realizaron un ensayo aleatorizado multicentrico, incluyo 15802 pacientes adultos quienes recibieron SSN, LR y SB. 7942 recibieron SB, de los cuales 1139 (14.3%) presentaron alteraciones en la función renal, en comparación con 1211 de 7860 pacientes (15.4%) de los que recibieron SSN (odds ratio marginal, 0.91, intervalo de confianza del 95% [IC], 0.84 a 0.99, odds ratio condicional, 0.90, IC del 95%, 0.82 a 0.99, P = 0.04). La mortalidad intrahospitalaria a los 30 días fue del 10.3% en el grupo de SB y del 11.1% en el grupo de SSN (P = 0.06). La incidencia de soporte renal extracorpóreo fue de 2.5% y 2.9%, respectivamente (P = 0.08), y la incidencia de lesión renal persistente fue de 6.4% y 6.6%, respectivamente (P = 0.60). Los resultados del estudio sugieren que el uso de SB en lugar de SSN podría evitar en 1 de cada 94 pacientes ingresados a la UCI con diagnóstico de sepsis la necesidad de terapia de soporte renal, lesión renal persistente y muerte.(59)

El mecanismo que causa la acidosis, como hipoperfusión o hipoxia, si no se controla o se trata, dará como resultado un daño. La acidosis es la consecuencia directa de una alteración fisiológica y es la alteración fisiológica más que la acidosis a la que debe atribuirse el daño.

Es así que una de las investigaciones que evalúa el papel de las soluciones balanceadas en niños críticos fue el realizado Emrath y col en el Children's Healthcare of Atlanta en Egleston, Atlanta. Fué un estudio retrospectivo tomando la base de datos del Instituto Nacional de Salud en EEUU. Se evaluaron niños con sepsis severa que recibieron soluciones balanceadas para su reanimación en las primeras 24 y 72 horas y se compararon con aquellos que recibieron otras soluciones. Del total de pacientes incluidos 2398 recibieron soluciones balanceadas a las 24 horas y 1641 a las 72 horas. Se concluyó que el uso exclusivo de soluciones balanceadas en niños con sepsis severa durante las primeras 72 horas de reanimación se asoció con una menor prevalencia de falla renal aguda (16.0% vs 19.2%;  $p = 0.028$ ; OR, 0.82; IC del 95%, 0.68-0.98), menor duración de soporte vasoactivo (3.0 frente a 3.3 d;  $p < 0.001$ ) y disminución de la mortalidad (12.5% vs 15.9%,  $p = 0.007$ ; OR, 0.76; IC 95%, 0.62-0.93), en comparación con el uso de soluciones no balanceadas.(17)



## **4. Objetivos**

### **4.1 Objetivo principal**

Establecer la asociación entre el uso de soluciones balanceadas y no balanceadas en niños con sepsis severa y/o choque séptico y la presentación de lesión renal aguda, acidosis metabólica e hipercloremia en la unidad de cuidados intensivos pediátrico y cardiovascular pediátrica de la Fundación CardiInfantil.

### **4.2 Objetivos secundarios**

1. Seleccionar de la cohorte de pacientes con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico, ingresados a la UCIP de Fundación CardiInfantil aquellos que cumplan con los criterios de inclusión.
2. Caracterizar la población, describiendo las características demográficas de la población seleccionada
3. Evaluar la asociación entre el uso de soluciones balanceadas y no balanceadas con respecto a la presencia de lesión renal aguda, acidosis metabólica e hipercloremia.
4. Medir el riesgo de mortalidad por medio del índice de mortalidad pediátrico (PRIMS)
5. Estimar la frecuencia de mortalidad entre los grupos.
6. Establecer la asociación entre el uso de soluciones balanceadas y no balanceadas en cuanto a la duración de la ventilación mecánica y tiempo de uso de vasoactivos.

## **5. Metodología**

### **5.1 Pregunta de investigación**

¿Cuál es la asociación del uso de soluciones cristaloides balanceadas ó no balanceadas con desarrollo de acidosis metabólica, hipercloremia, lesión renal aguda en niños sepsis severa y choque séptico que requieren reanimación hídrica en la unidad de cuidados intensivos pediátricos de la Fundación CardiInfantil-Instituto de Cardiología del 1 de abril del 2018 al 30 de abril del 2019?

### **5.2 Búsqueda de la literatura**

La búsqueda de la literatura se realizó en los portales de búsqueda PUBMED, EMBASE, OVID en los cuales se revisaban los resúmenes y la ubicación de los artículos en diferentes revistas y bases de datos. Posteriormente se realizó la descarga electrónica, a través de las páginas web de las bibliotecas de la Universidad del Rosario. Términos de búsqueda con límites activados por idioma inglés y español, con última actualización 31 de diciembre del 2017. “septic shock “[Mesh]AND” balanced crystalloid “(13 resultados) “hypochloremia acidosis “[Mesh] AND “balanced crystalloid” (9 resultados) “Acute Kidney Injury” [Mesh]AND “balanced crystalloid “(18 resultados) “pediatric septic shock “ [Mesh] AND “fluid resuscitation” (97 resultados)

Varios de los artículos descargados, se encontraron repetidos en cada uno de los apartes de la búsqueda, se eligieron aquellos que tuviesen relación con el tema a tratar. Se extractaron 50 artículos.

### **5.3 Tipo de investigación y diseño**

Estudio observacional analítico tipo cohorte retrospectiva.

Se revisaron todos los ingresos de niños y niñas a la unidad de cuidado intensivo pediátrico y cardiovascular pediátrico de la Fundación CardiInfantil, desde el 1 de abril de 2018 hasta el 30 de abril de 2019.

Se controlaron los factores de confusión desde el diseño buscando restringir con los criterios de exclusión aquellos pacientes que podían tener otras causas que expliquen alteraciones del equilibrio ácido base, hipercloremia y falla renal. De la misma manera se buscó controlar la confusión en el plan de análisis estadístico realizando análisis bivariado, multivariado y realizamos regresión logística.

Esta investigación fue aprobada por el comité de investigaciones y el comité de ética de la Fundación CardiInfantil.

## **5.4 Definición de los sujetos del estudio**

### **5.4.1 Población**

Población Universo: pacientes pediátricos con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico.

Población Blanco: pacientes pediátricos entre 1 meses y 17 años que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo pediátrico y cardiovascular de la Fundación Cardioinfantil en Colombia con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico.

Población elegible: pacientes pediátricos entre 1 meses y 17 años que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo pediátrico y cardiovascular de la Fundación Cardioinfantil con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico que cumplan los criterios de inclusión y exclusión

Población de estudio: pacientes pediátricos entre 1 meses y 17 años que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo pediátrico y cardiovascular de la Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología con diagnóstico de sepsis severa y choque

séptico que cumplan los criterios de inclusión y exclusión entre 1 de abril de 2018 y 30 de abril de 2019.

## **5.4.2 Criterios de inclusión y exclusión**

### **5.4.2.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes entre 1 mes y 17 años que hayan recibido reanimación hídrica con solución balanceada o no balanceada durante su estancia en UCIP.
- Con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico.
- Fecha entre 1 de abril de 2018 y 30 de abril de 2019
- Paciente quienes recibieron cristaloides para reanimación hídrica en las primeras 72 horas de diagnóstico de sepsis severa y /o choque séptico.

### **5.4.2.2 Criterios de Exclusión**

- Pacientes con enfermedad renal crónica y tubulopatías conocidas.
- Pacientes que reciban en su estancia en UCIP reanimación hídrica con coloides o gelatinas.
- Pacientes en quienes se documenten perdidas extra renales y renales de bicarbonato.
- Pacientes que recibieron reanimación hídrica con soluciones balanceadas y no balanceadas a la vez dentro de la misma estancia en UCIP.
- Niños en muerte encefálica ò con sospecha
- Sospecha de error innato del metabolismo
- Pacientes con trasplante renal ni medula ósea
- Pacientes que reciban bicarbonato de sodio dentro de su estancia.

## **5.5 Calculo de la muestra**

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, con ingreso consecutivo, de todos los casos durante el periodo de estudio. Por tratarse de todos los pacientes de la UCIP con diagnostico de sepsis severa y choque septico no se realizó un

tamaño muestral; de acuerdo a los cálculos del grupo tratante se estimó recoger entre 100 y 200 casos.

Instituciones

- Fundación CardiolInfantil Instituto de Cardiología, Bogotá Colombia.

## **5.6 Hipótesis**

### **Hipótesis nula (H0)**

No existe diferencia en la presentación de hipercloremia, lesión renal aguda y acidosis metabólica entre las poblaciones que utilicen soluciones balanceadas con respecto a soluciones no balanceadas de niños con sepsis severa y choque séptico.

### **Hipótesis alterna (H1)**

Existe diferencia en la presentación de hipercloremia, lesión renal aguda y acidosis metabólica entre las poblaciones que utilicen soluciones balanceadas con respecto a soluciones no balanceadas de niños con sepsis severa y choque séptico.

## **5.7 Control de sesgos**

Existe riesgo de sesgo de selección, el cual se controló al incluir la totalidad de niños y niñas que ingresaron a la UCIP de la Fundación CardiolInfantil durante el tiempo estimado para el estudio.

## 5.8 Variables

Definición, escala operacional y valor

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA OPERACIONAL	TABULACIÓN
Edad	Edad cronológica calculada por la fecha de nacimiento	Edad en meses	Cuantitativa	Numérica razón	Edad cumplida en años, para menores de un año en meses.
Género	Característica anatómica	Género del paciente	Cualitativa	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
Sepsis	SRIS en la presencia de infección sospechada o probada causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección. La evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen físico, de laboratorio o de imágenes.	Infección más 1 de los siguientes...	Cualitativa	Dicotomica	1. Si 2. No
Sepsis severa	Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o síndrome de distress respiratorio agudo o dos o más disfunciones de órganos diferentes a los primeros	Especificar sdo por organo	Cualitativa	Dicotomica	1. Si 2. No
Choque séptico	Sepsis más disfunción cardiovascular	Alteración perfusión Lactato mayor de 3	Cualitativa	Dicotomica	1. Si 2. No
Foco infección	Sitio más probable de	Según síntomas ,	Cualitativa	politomica	1.Respiratorio

	incubación de la infección	signos y Estudios de laboratorio consignados en HC			2. Gastrointestinal 3. Renal 4. SNC 5. Otras
Carga ó bolo de líquidos	Cantidad de líquidos requeridos durante la reanimación hídrica que fueron administrados al paciente. SB Solución balanceada	Mililitros de líquido administrados al paciente vía endovenosa,	Cuantitativa	discreta	
Tiempo duración bolo	Duración administración de la carga de líquidos	Desde que empieza la administración hasta que finaliza	Cualitativa	politomica	1.10minutos 2.15minutos 3.30 minutos 4.60 minutos
Total, de cargas administradas	Numero de bolos que el paciente ha necesitado desde su ingreso	Numero de bolos que el paciente ha necesitado desde su ingreso	Cualitativa	Politomica	1.Uno 2.Dos 3.Tres 4. cuatro ó mas .
SSN0.9%	Solución cristaloides no equilibrada rica en cloro	Solución cristaloides no equilibrada rica en cloro	Cualitativa	Dicotomica	1. Si 2. No
Lactato de ringer	Solución cristaloides no equilibrada mas fisiológica, hipotonica	Solución cristaloides no equilibrada mas fisiológica, hipotonica	Cualitativa	Dicotomica	1. SI 2. No
Solución multielectrolítica	Solución cristaloides balanceada baja en cloro	Solución cristaloides balanceada baja en cloro	Cuantitativa	Dicotomica	1. Si 2. No
pH	Valor de PH sanguíneo obtenido en muestra de gases	Ph obtenido de una muestra de gases venosos o arteriales	Cuantitativa	Continua	Decimal
pCO2	Valor de pCO2 obtenido en muestra de gases	pCO2 obtenido de muestra	Cuantitativa	Continua	Decimal
Bicarbonato	Valor de bicarbonato obtenido en muestra de	HCO3 obtenido de una muestra de gases	Cuantitativa	Continua	Decimal

	gases menor a 18 mqq/Lit.	venosos o arteriales			
Sodio	Medición de sodio en MEQ/L	Valor obtenido una muestra gases venosos o arteriales	Cuantitativa	Continua	Decimal
Potasio	Medición de potasio en MEQ/L	Valor obtenido una muestra gases venosos o arteriales	Cuantitativa	Continua	Decimal
Hipercloremia	Medición de cloro en MEQ/L mayor a 110 en muestra de gases venosos o arteriales.	Valor obtenido una muestra gases venosos o arteriales	Cuantitativa	Continua	Decimal
Acidosis metabólica	Bicarbonato arterial ó venoso menor a 16 mq/lit y PH menor a 7,3	Valor obtenido una muestra gases venosos o arteriales	Cualitativa nominal	Dicotomica	1. Si 2. No
Lesión renal aguda	Se define como un valor de creatinina tomado mayor al límite superior establecido por la fórmula de Schartz para pediatría que es: Talla x 0.55/ 80 Cualquier valor por encima se considera anormal.		Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
DIF	Diferencia de iones fuertes definido como la diferencia entre aniones y cationes con la fórmula: Na (+) K – Cl Valor normal mayor a 40. Todo valor inferior se considerará anormal.	Valor calculado a partir de una muestra gases venosos o arteriales	Cuantitativa	Continuo	Decimal
Base Exceso	Déficit de base en miliequivalentes por litro.	Déficit de base calculada por las maquinas de análisis de sangre que usan muestras para gases arteriales. Valor de referencia entre +2 y -2 El resultado se da en Meq/l.	Cuantitativa	Numérica	continua

Lactato	Lactato en milimoles por litro	Lactato arterial o venoso medido en la maquina de gases	Cuantitativa	Continua	continua
Creatinina	Creatinina en mg/dl	Creatinina en mg/dl	Cuantitativa	Continua	Decimal
BUN	Nitrogeno ureico en mg/dl	Nitrogeno ureico en mg/dl	Cuantitativa	Continua	Decimal
Terapia de soporte renal	Necesidad de terapia de soporte renal extracorpóreo por lesión renal aguda	Necesidad de terapia de soporte renal extracorpóreo por lesión renal aguda	Cualitativa	Dicotomica	1.Si 2.No
Balance hídrico acumulado	Porcentaje de ganancia hídrica durante la estancia en ucip expresada en porcentaje	Porcentaje de ganancia hídrica durante la estancia en ucip expresada en porcentaje	Cualitativa nominal	Politomica.	1.Menor 5% 2.5-10% 3.Mayor 10%
Gasto urinario	Medición de gasto urinario en ml/k/hora	Medición de gasto urinario en ml/k/hora	Cuantitativa	continua	
Antibióticos	Administración de un agente antibacteriano.	Primera dosis de antibióticos con respecto a TO	Cualitativa nominal	Politomica.	1.< 3h 2.3-12h 3.12-24h 4.>24 horas
Tipo antibiótico	Descripción de terapia	Descripción de terapia	Cualitativa	Nominal	1.Unico 2.Combinado
Acceso vascular central	Catéter de inserción de vena de gran calibre	Administración de cristaloides, coloides, vasoactivos	Cualitativa	Politomica	1. Yugular 2. Subclavio 3. Femoral 4. Otros
Score vasoactivos	Sumatoria de medicamentos. Medicamento que tiene efecto sobre la musculatura vascular o cardiaca.	Dopamina Dobutamina Noradrenali na Adrenalina Vasopresin a Milrinone	Cuantitativa	continua	INGRESAR VIS
Ventilación mecánica	Definir uso de soporte ventilatorio	Definir uso de soporte ventilatorio	Cualitativa	Dicotómica	1.Si 2.No
Estancia UCIP	Estancia en días en la unidad de	Estancia en días en la unidad de	Cuantitativa	continua	Días exactos estancia

	cuidado intensivo	cuidado intensivo			
Origen de admisión	Describir origen de ingreso a la ucip	Describir origen de ingreso a la ucip	Cualitativa	Nominal	1. Urgencias 2. Piso 3. Remision
Vivo al egreso UCIP	Paciente vivo al día de egreso de ucip	Paciente vivo al día de egreso de ucip	Cualitativa	Dicotómica	1. si 2. no
Comorbilidades	Presencia de uno o más enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario	Registros clínicos y de estudios tanto de laboratorios como de imágenes	Cualitativa	Nominal politomica	1. Renal 2. Cardiovascular 3. Respiratorio 4. SNC 5. Otras
PRIMS III	Escala para evaluar el riesgo de de mortalidad en las unidades de cuidado intensivo pediátrico	Aplicada al ingreso a la UCIP	Cuantitativa	Continua .	
Mortalidad por Prism III	Porcentaje de muerte calculado por la escala prism iii	Aplicada en las primeras 24 horas de ingreso	Cuantitativa	Continua	
Muerte	Muerte	Muerte a los 28 días	Cuantitativa	Dicotómica	1. si 2. no

## 5.8 Recolección de la información

En esta investigación se tomaron los datos a partir del sistema de registros clínicos de la Fundación CardiInfantil. La información que conforma la base de datos se encuentra registrada en el sistema de registros e historia clínica sistematizada. Se tomaron los datos de los registros clínicos de la UCIP, correspondientes en una herramienta creada para la recolección y tabulación de datos diseñada en el programa Microsoft Excel.

### 5.8.1 Materiales y métodos

Las muestras sanguíneas, se tomaron según criterio médico y guía de manejo institucional al momento del ingreso del paciente al estudio según definición de

Tiempo 0 y posteriormente al T1, T2. Se verifico la información registrada en las historias clínicas con la base de datos oficial del laboratorio clínico de la institución, y se corrigieron los datos erróneos. La técnica de la toma de las muestras son la estandarizadas por el grupo de enfermería en las unidades de cuidado intensivo pediátrico y cardiovascular pediátrico. La sangre arterial se obtuvo de una línea arterial (central o periférica, radial o femoral) y la sangre venosa se extrajo a través de un catéter venoso central ubicado en la vena subclavia, o yugular interna. Todas las muestras para medición de gases sanguíneos se recolectaron de acuerdo a la práctica habitual en jeringas estándar heparinizadas sin dejar espacios ni burbujas dentro de estas. Para la toma de sangre arterial se extrajeron 5 cc de sangre a través de la línea arterial, y posteriormente se recolecto 1 cc en la jeringa heparinizada; después los 5 cc extraídos inicialmente se devolvieron a través de la línea arterial y de esta forma se evitará la anemia de los pacientes. En el caso de la muestra venosa, se extrajeron 10 cc de sangre a través del catéter venoso central, posteriormente se recolectaron entre 3 - 5ml en los tubos indicados para cada prueba, además de 1 cc en la jeringa heparinizada para el procesamiento de gases, y después se devolvieron los 10 cc iniciales de sangre al paciente. Inmediatamente se recolectaron las muestras sanguíneas, se marcaron las jeringas con los datos personales de cada paciente incluyendo nombre completo, edad, número de historia clínica, fecha y hora de la toma, temperatura del paciente, fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) y saturación de oxígeno por pulsoximetría (para las muestras de gases sanguíneos). Se guardarán las jeringas en una nevera y se enviarán al laboratorio en un tiempo aproximado de 5 minutos desde el momento de la toma. Todas las muestras de sangre se analizaron en el laboratorio de la Fundación y en la máquina gases Rapidlab 1265 serie 15630, la cual realizará un análisis de los gases arteriales y venosos centrales. Se procederá a crear una base de datos con las variables de interés, y se realizará el análisis estadístico.

### **5.9 Plan de análisis de resultados**

Se realizó una descripción univariada de acuerdo con la naturaleza de la variable y su distribución. La muestra de pacientes se describió utilizando medidas de

tendencia central y de localización para las variables cuantitativas, y de proporciones y frecuencias para las cualitativas.

Posteriormente se realizó un análisis bivariado cualitativo donde se hizo un cruce entre las variables de intervención (uso de soluciones balanceadas y no balanceadas) frente a variables de desenlace (acidosis metabólica, hipercloremia, lesión renal aguda) mediante el uso chi cuadrado o estadístico de Fisher según la distribución en cada categoría. Para las variables cuantitativas se utilizó una diferencia de medias de acuerdo a su naturaleza y se realizó un cruce bivariado con las variables de exposición (uso de soluciones balanceadas y no balanceadas).

La información se presenta en tablas y gráficos según aplique así:

Tabla 1: en la cual se describirá la población general
Tabla 2: en donde se mostrarán las características sociodemográficas y variables clínicas de interés en los grupos y se buscarán diferencias en cuanto a frecuencia de presentación de los desenlaces
Tabla 3: análisis de regresión logística donde se extraerán las variables del estudio de importancia 1 por cada 10 a 15 niños para generar un modelo predictivo del desenlace.

### **5.10 Consideraciones éticas**

De acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (actualmente Ministerio de Salud y de la Protección Social) por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, el proyecto de investigación corresponde a una investigación “sin riesgo”, ya que se trata de un estudio retrospectivo donde se tomará la información del registro en historias clínicas. Se adjunta parágrafo:

*Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta*

El uso de consentimiento informado puede obviarse, ya que los datos se obtendrán de las historias clínicas, no se presentará ningún tipo de intervención, o alteración de la práctica clínica diaria.

Se solicitó autorización a las directivas de la institución participante. Los investigadores se comprometen a proteger la confidencialidad de los datos. No se registrará ninguna información que pueda identificar a los pacientes y se protegerán los formatos de recolección bajo acceso restringido y seguro. Además, se asegura que los datos recolectados se utilizaron solo para desarrollar los objetivos planteados en el protocolo. Así mismo, el protocolo se sometió al comité de ética de investigación de la institución y se siguieron las sugerencias respectivas, quienes luego de revisar el trabajo considero aprobación y excención del consentimiento informado.

## 6. Resultados

Se incluyeron un total de 1074 pacientes que ingresaron a las unidades de cuidados intensivos pediátrico y cardiovascular de la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, entre el 1 de abril de 2018 hasta el 30 de abril de 2019. La fuente de información fueron los datos obtenidos en la historia clínica electrónica. El protocolo fue revisado y aprobado por el comité de ética de investigación institucional. En total cumplieron criterios de inclusión 103 pacientes como se describe en detalle en la figura 1.

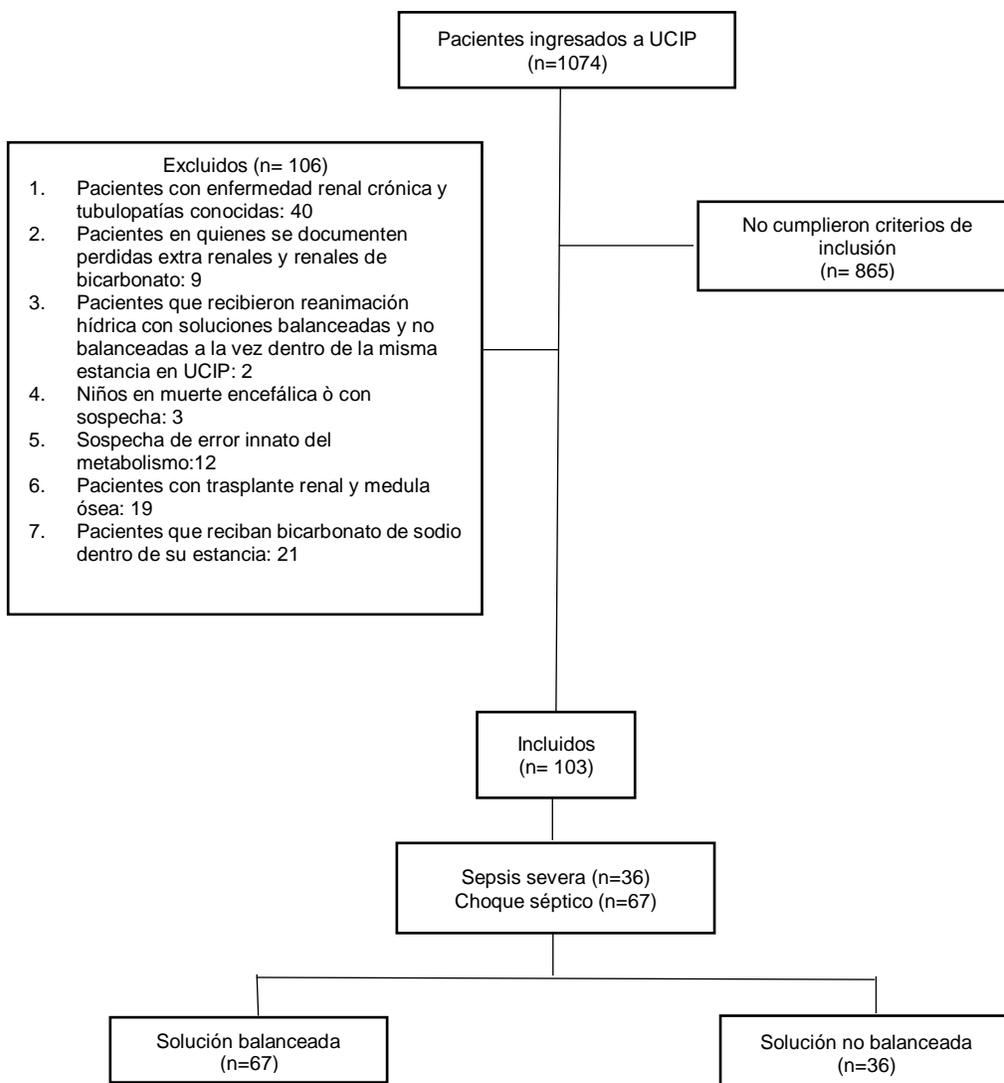


Figura 1. Resultados

## **6.1 Características sociodemográficas**

La descripción de las características sociodemográficas de la totalidad de la muestra (103 pacientes), con la que se realizó el estudio, se presentan en la tabla 6.

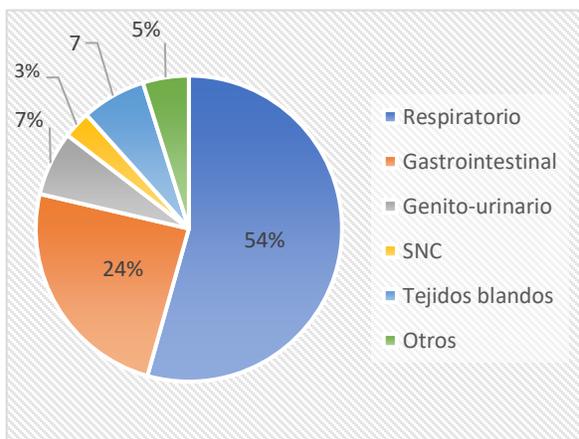
Del total de pacientes incluidos 44 (42.7%) fueron de sexo femenino, con una mediana de edad de 15 meses (RIQ 6.0 - 86.4) y una de estancia en UCIP total de 7.5 días (RIQ 3 – 21), con diferencia entre grupos de 7 días (RIQ 3-16) para soluciones balanceadas y 11 días (RIQ 5-27) para no balanceadas ( $p < 0.11$ ). En cuanto al score vasoactivo (VIS), encontramos una mediana de 20 (RIQ 10-38) para el grupo de soluciones balanceadas frente a 15 (RIQ 5-26) para el grupo de no balanceadas ( $p < 0.38$ ).

**Tabla 6.** Características sociodemográficas

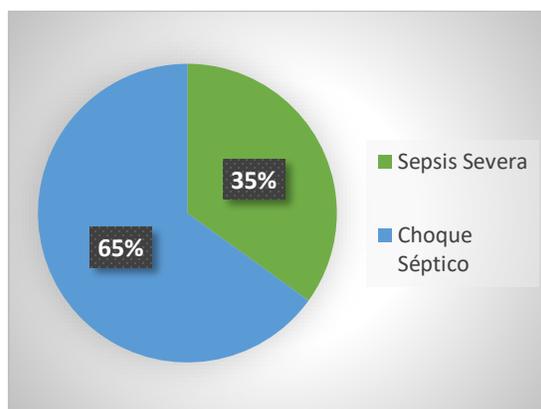
Características demográficas		Soluciones Balanceadas	Soluciones no balanceadas	Valor p
Edad, meses (m, RIQ)	15 (RIQ 6 – 86.4)			
Sexo femenino (n, %)	44 (42.7%)			
Sexo masculino (n, %)	59 (57.2%)			
Estancia (d, RIQ)	7.5 (RIQ 3-21)	7 (RIQ 3-16)	11 (RIQ 5-27)	0.11
<b>Procedencia del paciente</b>				
Urgencias (n, %)	53 (51.5%)			
Hospitalización (n, %)	35 (34%)			
Remitido (n, %)	14 (13.6%)			
Salas de cirugía (n, %)	1 (1.0%)			
<b>Comorbilidades</b>				
Si (n, %)	81 (78.6%)	52 (77.6%)	29 (80.6%)	0.73
No (n, %)	22 (21.4%)	15 (22.4%)	7 (19.4%)	
<b>Foco de infección</b>				
Respiratorio (n, %)	56 (54.4%)	37 (55.2%)	19 (52.8%)	0.03
Gastrointestinal (n, %)	25 (24.3%)	21 (31.3%)	4 (11.1%)	
Genitourinario (n, %)	7 (6.8%)	3 (4.5%)	4 (11.1%)	
Sistema nervioso central (n, %)	3 (2.9%)	0 (0.0%)	3 (8.3%)	
Tejidos blandos (n, %)	7 (6.8%)	3 (4.5%)	4 (11.1%)	
Otros (n, %)	5 (4.9%)	3 (4.5%)	2 (5.6%)	
<b>Soportes</b>				
Vasoactivos – VIS (m, RIQ)	19 (RIQ 8-38)	20 (RIQ 10-38)	15 (RIQ 5-26)	0.38
Ventilación mecánica		52 (77.6%)	32 (88.9%)	0.19
- Invasiva (n, %)	60 (71.4%)			
- No invasiva (n, %)	24 (28.6%)			
<b>PRIMS III</b>				
Valor (m, RIQ)	13 (RIQ 6-19)			
Mortalidad según PRISM (m, RIQ)	9.55 (RIQ 2.8-25.6)	5 (7.6%)	9 (25.7%)	0.02

En cuanto a los diagnósticos de ingreso el choque séptico fue el más frecuente observándose en el 65% (67) de los pacientes y sepsis severa en el 35% (36) , siendo los focos de infección mas frecuentes respiratorio (54.4%) y gastrointestinal (24.3%). El 100% recibió algún tipo de terapia antimicrobiana (antibióticos b-lactámicos 87.3%, macrólidos 5.8%, antimicóticos 3.9% y antivirales 2.9%), esquema único (38%) y combinado (62%). Las comorbilidades mas frecuentemente encontradas fueron, neumopatía (sibilante de múltiples desencadenantes, asma potencialmente fatal y SAHOS), hepatopatía (atresia de vías biliares), cardiopatías congénitas (canal AV, CIV, tetralogía de fallot) y síndrome de Down. Figura 2 y 3.

**Figura 2. Focos de infección**



**Figura 3. Diagnóstico de ingreso**



## 6.2. Ventilación mecánica y vasoactivos

El 71.4% (60) de los pacientes, requirieron ventilación mecánica invasiva y 28.6% (24) no invasiva (tabla 7). El 61.2% de los niños recibieron medicamentos vasoactivos, con una diferencia entre los grupos: para soluciones balanceadas recibieron vasoactivos el 56.7% (38) y soluciones no balanceadas de 69.4% (25).

**Tabla 7. Desenlaces evaluados para vasoactivos y ventilación mecánica**

Variable	Categoría	Solución Balanceada				p
		Si		No		
		n	%	n	%	
Uso de Vasoactivos	Si	38	56,7%	25	69,4%	0,21*
	No	29	43,3%	11	30,6%	
	<b>Total</b>	67	100,0%	36	100,0%	
Ventilación Mecánica	Si	52	77,6%	32	88,9%	0,19**
	No	15	22,4%	4	11,1%	
	<b>Total</b>	67	100,0%	36	100,0%	

## 6.3. Acidosis metabólica e hipercloremia

Cuando evaluamos la frecuencia de presentación de acidosis metabólica entre el grupo de soluciones balanceadas frente a las no balanceadas, no encontramos

diferencias estadísticamente significativas (tabla 8) en los diferentes momentos de evaluación.

**Tabla 8.** Desenlaces evaluados para acidosis metabólica

Variable	Categoría	Solución Balanceada				p
		Si		No		
		n	%	n	%	
Acidosis Metabólica (T0)	Si	14	23,7%	7	21,9%	0,84*
	No	45	76,3%	25	78,1%	
<b>Total</b>		59	100,0%	32	100,0%	
Acidosis Metabólica (T1)	Si	11	21,2%	4	13,3%	0,55**
	No	41	78,8%	26	86,7%	
<b>Total</b>		52	100,0%	30	100,0%	
Acidosis Metabólica (T2)	Si	5	10,0%	1	3,2%	0,4**
	No	45	90,0%	30	96,8%	
<b>Total</b>		50	100,0%	31	100,0%	

Con respecto a la frecuencia de presentación de hipercloremia entre el grupo de soluciones balanceadas frente a las no balanceadas, observamos que el tiempo 0 tuvo una mediana de 106.7 mEq/lit (RIQ 102-110) para las soluciones balanceadas, frente a una mediana 106.0 mEq/lit (RIQ 101-110) para las no balanceadas ( $p=0.12$ ). Para el tiempo 1 y 2, presentó un comportamiento normal, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (tabla 9).

**Tabla 9.** Desenlaces evaluados para hipercloremia

Variable	Solución Balanceada	n	Mediana	Rango Intercuartil		p*
Cloro (T0)	Si	67	106,7	102,0	110,0	0,12
	No	36	106,0	101,0	110,0	

Variable	Solución Balanceada	n	x	s	p	Diferencia de medias	I.C. 95%	
							L. Inferior	L. Superior
Cloro (T1)	Si	57	107,69	8,686	0,86	0,33	-3,42	4,07
	No	30	107,37	7,681				
Cloro (T2)	Si	54	105,26	7,19	0,55	-0,96	-4,12	2,20
	No	30	106,22	6,58				

#### 6.4. Lesión renal aguda y terapia de soporte renal

Con respecto a lesión renal aguda se encontró que se presentó en el 47.2% (17) de los pacientes correspondiendo al grupo de no balanceadas frente a 19.4% (13) pacientes del grupo de balanceadas, ( $p < 0.003$ ). También encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos evaluados cuando se evaluó la frecuencia de necesidad de inicio de terapia de soporte renal ( $p < 0.02$ ) luego de los bolos de soluciones balanceadas y no balanceadas (tabla 10).

**Tabla 10.** Desenlaces evaluados para lesión renal aguda y terapia de soporte renal

Variable	Categoría	Solución Balanceada				p
		Si		No		
		n	%	n	%	
Lesión Renal	Presente	13	19,4%	17	47,2%	0,003*
	Ausente	54	80,6%	19	52,8%	
	<b>Total</b>	67	100,0%	36	100,0%	
TSR	Si	2	3,0%	6	16,7%	0,02**
	No	65	97,0%	30	83,3%	
	<b>Total</b>	67	100,0%	36	100,0%	

#### 6.5. Mortalidad

La mortalidad hospitalaria temprana evaluada durante el tiempo que el paciente estuvo en UCIP no mostró diferencias ( $p = 0.25$ ). No obstante, cuando se determinó la mortalidad al día 28 esta fue significativamente menor (7.6%) en el grupo de pacientes quienes recibieron soluciones balanceadas en comparación con el grupo que recibió soluciones no balanceadas (25.7%;  $p = 0.02$ ). Esta diferencia se sostuvo al realizar el análisis multivariado controlando la severidad de la enfermedad como factor de confusión, encontrando un 85% menor riesgo de fallecer al día 28 (7.6% vs 25.7%;  $p = 0.02$ ; ORa 0.24; IC 95% 0.07-0.78) en el grupo que se usó soluciones balanceadas como se observa en la tabla 11.

**Tabla 11.** Desenlaces evaluados para mortalidad

Variable	Categoría	Solución Balanceada				p
		Si		No		
		n	%	n	%	
Mortalidad en UCIP	Si	6	9,0%	6	16,7%	0,25*
	No	61	91,0%	30	83,3%	
Total		67	100,0%	36	100,0%	
Mortalidad al día 28	Si	5	7,6%	9	25,7%	0,02**
	No	61	92,4%	26	74,3%	
Total		66	100,0%	35	100,0%	

La mediana del puntaje PRIMS-III evaluado en las primeras 24 horas de ingreso a UCIP para todos los pacientes estudiados fue de 13 (RIQ 6-19), con un valor mínimo de 0 y máximo de 31 que corresponde a una mortalidad basal del 16.7% para el grupo de soluciones no balanceadas y 9% para el grupo de soluciones balanceadas. (Tabla 12).

**Tabla 12.** Mortalidad según PRIMS

Variable	n	Mediana	Rango Intercuartil		Moda	Min.	Max.
PRISM III	103	13	6	19	6	0	31

## 6.5 Análisis multivariado

Al realizar el análisis multivariado buscando controlar factores de confusión (severidad de enfermedad por PRISM III), encontramos que con el uso de soluciones balanceadas existe 73% de reducción del riesgo de desarrollar lesión renal aguda (19.4% vs 47.2%;  $p=0.003$ ; ORa 0.27; IC 95% 0.11-0.67) así como una disminución de la necesidad de terapia de soporte renal agudo en un 85% de los pacientes que se usó solución balanceada (3% vs 16.7%;  $p=0.02$ ; ORa, 0.15; IC 95% 0.03-0.81).

**Tabla 13.** Análisis multivariado de uso de SB y SNB ajustado a severidad.

Variable	Categoría	Solución Balanceada				p	ORa	I.C. 95%	
		Si		No				L. Inf.	L. Sup.
		n	%	n	%				
Lesión Renal <sup>a</sup>	Presente	13	19,4%	17	47,2%	0.003	0.27	0.11	0.67
	Ausente	54	80,6%	19	52,8%				
TSR <sup>a</sup>	Si	2	3,0%	6	16,7%	0.02	0.15	0.03	0.81
	No	65	97,0%	30	83,3%				
Mortalidad al día 28 <sup>a</sup>	Si	5	7,6%	9	25,7%	0.02	0.24	0.07	0.78
	No	61	92,4%	26	74,3%				

<sup>a</sup> Test de Cochran-Mantel-Haenszel

Una vez descrita la  $p$  donde la diferencia es estadísticamente significativa se procede interpretar los OR, dado que estos son negativos hacen referencia a la reducción del riesgo de sufrir cada una de las variables descritas, siendo así:

- Para la lesión renal aguda el uso de soluciones balanceadas reduce el riesgo de padecer esto en promedio 2.2 veces frente al uso de soluciones no balanceadas con un rango de reducción entre 1.3 y 3.6 veces, a su vez reduciendo el riesgo de inicio de terapia de soporte renal entre 1.4 a 3.9 veces con una reducción de riesgo promedio de 2.4 veces en los pacientes que reciben soluciones balanceadas.
- Respecto a la mortalidad al día 28, se evidencia una reducción del riesgo en 2.2 veces en el grupo que recibió soluciones balanceadas frente al grupo que recibió soluciones no balanceadas.

## 7. Discusión

En esta investigación buscamos establecer las diferencias entre la reanimación hídrica con soluciones balanceadas y no balanceadas en niños con sepsis severa y choque séptico en términos de algunos desenlaces clínicos de interés, considerando que los cristaloides en cuidado crítico, continúan siendo uno de los pilares de tratamiento fundamental que hacen parte del bundle de sepsis (como lo sugieren las guías de consenso) que pueden llegar a modificar curso clínico de enfermedad y reducir mortalidad (14).

En este sentido encontramos que el uso de reanimación hídrica con soluciones balanceadas reduce el riesgo de desarrollar lesión renal aguda en un 73% ( $p=0.003$ ) cuando se comparan con las soluciones no balanceadas. Hallazgos similares encontraron Emrath y cols(17) en un estudio multicentrico prospectivo que incluyó 36.908 niños con sepsis severa que recibieron reanimación hídrica en las primeras 72 horas de ingreso a UCIP. La lesión renal aguda fue mucho menos frecuente con el uso de soluciones balanceadas al ser comparadas con las no balanceadas (17.2% vs 23.2%;  $p < 0.001$ ). De la misma manera este grupo encontró menor necesidad de terapia de soporte renal (6.1% vs 9.0%;  $p < 0.001$ ) con el uso de soluciones de cristaloides balanceados. En nuestra investigación este también fue un hallazgo importante, encontrando que en niños con sepsis severa/choque séptico el uso de cristaloides balanceados se asoció a menor necesidad de terapia de soporte renal agudo (5.4% vs 7.2%;  $p=0.054$ ; OR 0.75; IC 95%, 0.56-1.01). Hallazgos similares fueron encontrados por Zampieri y cols. (60); este grupo encontró que el uso de lactato de ringer disminuye la incidencia de lesión renal aguda (OR, 0.99; IC 95%, 0.98-0.99;  $p=0.018$ ), entre adultos críticos luego de los primeros 2 días de su ingreso a cuidado intensivo.

Emrath y cols también encontraron que el uso de soluciones balanceadas se asoció a menor mortalidad en las primeras 24 horas (13.4% vs 15.5%;  $p < 0.05$ ), cuando se

realizó el análisis multivariado para controlar factores de confusión. Nuestra investigación no encontró reducción de mortalidad en las primeras 24 horas, pero cuando se analizó la mortalidad al día 28, si encontramos que en el grupo de soluciones balanceadas fue menor con respecto al grupo de soluciones balanceadas (7.6 vs 25.7%;  $p=0.02$ ) ajustado a severidad de presentación de la enfermedad.

Cuando analizamos otros desenlaces como frecuencia de presentación de acidosis metabólica e hipercloremia no encontramos diferencias entre los grupos en nuestra investigación. No obstante, Regenmortel y cols, encontraron que la hipercloremia se asocio con desenlaces negativos en cuanto a aumento de mortalidad en el 81% a los 30 días (IC 95% 1.32-2.5;  $p<0.001$ ) (61). Consideramos que este es un hallazgo importante, porque se ha considerado que la hipercloremia induce vasoconstricción de la arteria aferente y por lo tanto más frecuencia de presentación de lesión renal aguda. No obstante, en nuestra investigación, no se observaron diferencias en la frecuencia de presentación de hipercloremia, lo que sugiere que pueden existir otros mecanismos fisiopatológicos que expliquen este desenlace. Se necesitan más estudios que permitan esclarecer estos hallazgos (62)(63)(64).

Así mismo Young y cols, en el estudio SPLIT(65), se evaluaron dos grupos en cuanto al efecto del uso de soluciones balanceadas frente a no balanceadas (SSN) en cuanto a presentación de lesión renal aguda en pacientes críticos, encontraron que no hay diferencias significativas en este desenlace así como en mortalidad; pero en esta investigación no fueron incluidos pacientes en condición crítica que hace pensar que la respuesta inflamatoria y el compromiso de varios órganos son factores que pueden ser afectados por el uso de estas soluciones (9.6% vs 9.2%;  $p=0.77$ ; RR, 1.04; IC 95% 0.8-1.36) (17)(55)(59) .

La sepsis lesiona el endotelio y ocasiona la pérdida de integridad vascular, fuga capilar, vasodilatación e hipovolemia(66)(67), por tanto el manejo de líquidos en cuidado crítico continúa siendo controvertido, pero lo que sí está claro son los regímenes restrictivos en cuanto a la preservación de la función endotelial y por

ende el glicocalix, el cual media la regulación de la permeabilidad vascular al limitar el edema tisular y la modulación de la inflamación, mediante la prevención de la adhesión de leucocitos y citoquinas; es así que su alteración posterior a estados inflamatorios conduce a la translocación de líquido al intersticio(66)(68). Por tanto el uso del cristalóide va a depender del contexto clínico; por mucho tiempo se han administrado soluciones no balanceadas y balanceadas, pero hasta el momento son pocos los estudios que han abordado los efectos en cuanto a su composición y los desenlaces clínicos(14)(62).

Consideramos que nuestra investigación tiene varias limitantes. El uso de análisis retrospectivo y la posibilidad de no encontrar toda la información en la historia clínica electrónica. Sin embargo, el análisis de las variables que se incluyeron fueron todas encontradas claramente y no tuvimos pérdida o ausencia de datos. Otra limitante de nuestra investigación es que no tuvimos datos completos del balance de líquidos de los pacientes en los diferentes momentos del análisis y es conocido que la sobrecarga hídrica se asocia a peores resultados en pacientes en terapia intensiva. Nosotros intentamos controlar factores de confusión como la severidad de la enfermedad al momento del diagnóstico para realizar el análisis de los resultados. Sin embargo, otras investigaciones similares han buscado controlar estos factores con pareamiento de la muestra que no se realizó. Se necesitan estudios prospectivos que evalúen el impacto de la hipercloremia sobre la frecuencia de lesión renal aguda que es uno de los hallazgos más interesantes de nuestro estudio, porque observamos daño renal que no estaba explicado por el aumento del cloro sérico.

Consideramos que nuestro estudio tiene la fortaleza de ser el primero en nuestro país que intenta caracterizar el uso de soluciones balanceadas y no balanceadas en la unidad de cuidado intensivo pediátrico en pacientes con sepsis severa y choque séptico.

Sin conflictos de interés por declarar.

## **8. Conclusiones**

En conclusión, en este estudio de cohortes retrospectivo encontramos que, en niños con sepsis severa y choque séptico, el uso de soluciones balanceadas en la reanimación hídrica se asocia a menor frecuencia de lesión renal aguda, necesidad de inicio de terapia de soporte renal agudo y mejor supervivencia comparada con el uso de soluciones no balanceadas.

Los mecanismos propuestos hasta el día de hoy para describir los efectos deletéreos asociados al uso de soluciones no balanceadas continúan en estudio.

Si bien, la administración de cristaloides se debe ajustar e individualizar a cada paciente anticipándose a los efectos adversos ya conocidos de las soluciones no balanceadas, el uso de soluciones balanceadas son una opción que continua en estudio para lograr demostrar resultados positivos en cuanto a reducción de los mismos.

Nuestros hallazgos aunados a los ya reportados en la literatura justifican mas estudios prospectivos que comparen los resultados del uso de soluciones balanceadas frente a no balanceadas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Prusakowski MK, Chen AP. Pediatric Sepsis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(1):123–38.
2. Kawasaki T. Update on pediatric sepsis: A review. *J Intensive Care.* 2017;5(47):1–12.
3. Guillén Cánovas AM, Esquijarosa Roque BM, Bejerano Pérez N, Álvarez Reinoso S, Gonzáles Ungo EL. Proyección hospitalaria a la comunidad: repercusión en la morbilidad y mortalidad por sepsis. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río.* 2013;17(6):15–25.
4. Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007;33(4):606–18.
5. Wang H, Coates MM, Coggeshall M, Dandona L, Fraser M, Fullman N, et al. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1725–74.
6. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas Sanitarias Mundiales 2011 [Internet] . Organización Mundial de la Salud; 2011. Disponible en: [http://www.who.int/whosis/whostat/ES\\_WHS2011\\_Full.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/ES_WHS2011_Full.pdf).
7. Organización Mundial de la Salud. Mejora de la prevención, el diagnóstico y la atención clínica de la septicemia [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2017. Disponible en: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB140/B140\\_12-sp.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB140/B140_12-sp.pdf)
8. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344–53.
9. Organización Panamericana de la Salud. Informe final sobre los Objetivos de Desarrollo del Milenio relacionados con la salud en la Región de las Américas [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2017. Disponible en: [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34114/9789275118782\\_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34114/9789275118782_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y)
10. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: Prospective, observational, multicentre study. *Lancet.* 2003;362(9379):192–7.

11. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(10):1147–57.
12. Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Bareño-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: First Colombian Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(5):501–8.
13. Martínez V Karla. Abordaje del paciente pediátrico con sepsis grave ingresado en el hospital Fernando Velez Paiz en el año 2008. Tesis monográfica Univ Nac Auton Nicar. 2003;1–56.
14. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43(3):304-377.
15. Freitas ERF. Profile and severity of the patients of intensive care units: prospective application of the APACHE II index. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2010;18(3):317–23.
16. Bahl R, Martines J, Ali N, Bhan MK, Carlo W, Chan KY, et al. Research priorities to reduce global mortality from newborn infections by 2015. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(1):43–8.
17. Emrath ET, Fortenberry JD, Travers C, McCracken CE, Hebbar KB. Resuscitation with Balanced Fluids Is Associated with Improved Survival in Pediatric Severe Sepsis. *Crit Care Med.* 2017;45(7):1177–83.
18. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):695–701.
19. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1): 2-8.
20. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol.* 2007; 170(5):1435–44.
21. Alder MN, Sandquist M, Wong HR. Sepsis [Internet]. Fifth Edit. *Pediatric Critical Care.* Elsevier Inc.; 2017. 1520-1540.e6 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-37839-0.00111-0>
22. Carcillo JA, Podd B, Aneja R, Weiss SL, Hall MW, Cornell TT, et al. Pathophysiology of pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(3):32–45.

23. Kisson N, Uyeki TM. Sepsis and the Global Burden of Disease in Children. *JAMA Pediatr.* 2016; 170(2):107-8.
24. Villar RA, Garnacho J. Enfermedad neuromuscular en la UCI. 2018. 227–232 p.
25. Regueira T, Andresen M, Mercado M, Downey P. Physiopathology of acute renal failure during sepsis. *Med Intensiva.* 2011;35(7):424–32.
26. Piton G, Belon F, Cypriani B, Regnard J, Puyraveau M, Manzon C, et al. Enterocyte damage in critically ill patients is associated with shock condition and 28-day mortality. *Crit Care Med.* 2013;41(9):2169–76.
27. Dubay LV. Sepsis en el Paciente Pediátrico 2010 [Internet]. 2010. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173572711000348>
28. Vincent JL, Orbegozo Cortés D, Acheampong A. Current haemodynamic management of septic shock. *Press Medicale.* 2016;45(4):99–103.
29. Silva JM, Oliveira AMRR, de Moraes SZ, de Araújo LS, Victoria LGF, Marubayashi LY. Influence of central venous oxygen saturation on in-hospital mortality of surgical patients. *Rev Bras Anesthesiol.* 2010;60(6):593–602, 329–34.
30. Fernández-sarmiento J, Carcillo JA, Salinas CM, Galvis EF, López PA, Jagua-gualdrón A. Effect of a Sepsis Educational Intervention on Hospital Stay. 2018; 19(6):321-328.
31. Smith LS, Badugu S, Hernan LJ. Chapter 36 - Shock States. *Pediatr Crit Care* [Internet]. 2017;417-429.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-37839-0.00036-0>
32. Hanna W, Wong HR. Pediatric Sepsis: Challenges and Adjunctive Therapies. *Crit Care Clin.* 2013;29(2):203–22.
33. Clanny RFID. Saline venous injection in cases of malignant cholera Performed while in the vapour-bath. *Lancet.* 1832;19(479) 173–6.
34. Hartmann AF, Senn MJ. Studies in the metabolism of sodium r-Lactate. Response of normal human subjects to the intravenous injection of sodium r-Lactate. *J Clin Invest.* 1932;11(2):327–335.
35. Lee JA. Sydney Ringer (1834–1910) and Alexis Hartmann (1898–1964). *Anaesthesia.* 1981;36(12):1115–21.

36. Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, Schneider AG, Perkins K, Ladanyi S, et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2012;27(2):138–45.
37. Hoorn EJ. Intravenous fluids: balancing solutions. *J Nephrol*. 2017;30(4):485–92.
38. Mendes PV, Zampieri FG, Park M. Is There a Role for Balanced Solutions in Septic Patients?. *Shock*. 2017;47(1):30–4.
39. De Backer D, Cortés DO. Characteristics of fluids used for intravascular volume replacement. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2012;26(4):441–51.
40. Zampieri FG, Azevedo LCP, Corrêa TD, Falavigna M, Machado FR, De Assunção MSC, et al. Study protocol for the Balanced Solution versus Saline in Intensive Care Study (BaSICS): A factorial randomised trial. *Crit Care Resusc*. 2017;19(2):175–82.
41. Song JW, Shim JK, Kim NY, Jang J, Kwak YL. The effect of 0.9% saline versus plasmalyte on coagulation in patients undergoing lumbar spinal surgery; a randomized controlled trial. *Int J Surg*. 2015;20:128–34.
42. Awad S, Allison SP, Lobo DN. The history of 0.9% saline. *Clin Nutr*. 2008;27(2):179–88.
43. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults. *Jama*. 2012;308(15):1566.
44. Friedman JN, Beck CE, DeGroot J, Geary DF, Sklansky DJ, Freedman SB. Comparison of Isotonic and Hypotonic Intravenous Maintenance Fluids. *JAMA Pediatr*. 2015;169(5):445-51.
45. Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis. *Br J Anaesth*. 2008;101(2):141–50.
46. González-Castro A, Peñasco Martin Y, Ortiz-Lasa M. Reanimación con fluidos: perspectiva actual. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(3):128–32.
47. Miller DJ. Sydney Ringer; physiological saline, calcium and the contraction of the heart. *J Physiol* . 2004;555(3):585–7.
48. Morgan TJ, Venkatesh B. Designing ‘ Balanced ’ Crystalloids. 2003;5(4):284-91.
49. Kim SY, Huh KH, Lee JR, Kim SH, Jeong SH, Choi YS. Comparison of the effects of normal saline versus plasmalyte on acid-base balance during living donor kidney

transplantation using the Stewart and base excess methods. *Transplant Proc.* 2013;45(6):2191–6.

50. Weinberg L, Collins N, Mourik VK, Tan C, Bellomo R. Plasma-Lyte 148: A clinical review. *World J Crit Care Med* . 2016;5(4):235-50.

51. Pfortmueller CA, Fleischmann E. Acetate-buffered crystalloid fluids: Current knowledge, a systematic review. *J Crit Care.* 2016;35:96–104.

52. As C. Fixed base. 2015;136–8.

53. Aksu U, Bezemer R, Yavuz B, Kandil A, Demirci C, Ince C. Balanced vs unbalanced crystalloid resuscitation in a near-fatal model of hemorrhagic shock and the effects on renal oxygenation, oxidative stress, and inflammation. *Resuscitation.* 2012;83(6):767–73.

54. Murthi SB, Wise RM, Weglicki WB, Komarov AM, Kramer JH. Mg-gluconate provides superior protection against postischemic dysfunction and oxidative injury compared to Mg-sulfate. *Mol Cell Biochem.* 2003;245(1–2):141–8.

55. Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(5):347–55.

56. Stewart PA. Independent and dependent variables of acid-base control. *Respir Physiol.* 1978;33(1):9–26.

57. Fores-Novales B, Diez-Fores P. Evaluación del equilibrio ácido-base. Aportaciones del método de Stewart. 2016;63(4):212-219.

58. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007;71(10):1028–35.

59. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2018;378(9):819–28.

60. Zampieri FG, Ranzani OT, Azevedo LC, Martins ID, Kellum JA, Libório AB. Lactated Ringer Is Associated with Reduced Mortality and Less Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *Crit Care Med.* 2016;44(12):2163–70.

61. Van Regenmortel N, Verbrugghe W, Van den Wyngaert T, Jorens PG. Impact of chloride and strong ion difference on ICU and hospital mortality in a mixed intensive care population. *Ann Intensive Care.* 2016;6:91.

62. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, et al. Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit: The SALT randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1362–72.
63. Weiss SL, Keele L, Balamuth F, Vendetti N, Ross R, Fitzgerald JC, et al. Crystalloid Fluid Choice and Clinical Outcomes in Pediatric Sepsis: A Matched Retrospective Cohort Study. *J Pediatr* . 2017;182:304-310.
64. Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkiwicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1897–905.
65. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* . 2015;314(16):1701–10.
66. Loflin R, Winters ME. Fluid Resuscitation in Severe Sepsis. *Emerg Med Clin North Am* . 2017;35(1):59–74.
67. Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):43–61.
68. Raghunathan K, Nailer P, Konoske R. What is the ideal crystalloid? *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(4):309–14.