

**DESCRIPCIÓN DE ASOCIACIÓN DEL TIEMPO DE INICIO DE
REANIMACIÓN HIDRICA Y DESENLACES CLINICOS EN NIÑOS CON SEPSIS**

Ana María Bejarano Quintero. MD

Carlos Mauricio Sarta Mantilla. MD

Jaime Fernández-Sarmiento. MD

Claudia Salinas. MD

Pedro Barrera. MD

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría

Bogotá, Diciembre de 2017

UNIVERSIDAD: Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

FACULTAD: Medicina

DEPARTAMENTO: Pediatría.

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: Impacto del tiempo de inicio de reanimación hídrica en pacientes pediátricos con sepsis.

INVESTIGADORES:

- Ana María Bejarano Quintero. MD. Residente Pediatría Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.
- Carlos Mauricio Sarta Mantilla. MD. Residente Pediatría Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.
- Jaime Fernández Sarmiento, MD. Pediatra Intensivista, Jefe de la Unidad de cuidado intensivo pediátrico de la Fundación Cardio Infantil – Instituto de Cardiología. Director Post-grado Cuidado Intensivo Universidad de la Sabana.
- Claudia Salinas. MD Pediatra Departamento de Trasplantes. Fundación Cardio-Infantil –Instituto de Cardiología.
- Pedro Barrera. MD. Pediatra, Epidemiólogo. Fellow de Cuidado Intensivo Pediátrico Universidad de la Sabana.

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

CONTENIDO

	Pág.
1. Resumen	6
2. Abstract	8
3. Introducción.	10
4. Planteamiento del problema de Investigación	12
5. Justificación.	14
6. Pregunta de investigación	16
7. Marco teórico	17
7.1. Mapa de búsqueda	17
7.2. Definición de términos	17
7.3. Epidemiología	19
7.4. Fisiopatología	21
7.5. Etiología	25
7.6 Presentación clínica y diagnóstico	26
7.7 Manejo del Choque Séptico	29
7.8 Tabla de Estudios Relevantes	31
8. Objetivos	34
8.1 Objetivo general	34
8.2 Objetivos específicos	34
9. Hipótesis	35
10. Metodología	36
10.1 Tipo de estudio	36
10.2 Diseño	36
10.3 Definición de casos	36
10.4 Definición de controles	36
10.5 Caracterización de la población	36
10.6 Población diana	36
10.7 Población accesible.	36

10.8 Criterios de inclusión.	36
10.9 Criterios de exclusión.	37
10.11 Calculo de la muestra.	38
11. Matriz de variables.	39
12. Recolección de la información.	43
12.1 Control de sesgos y de calidad de los datos.	43
13. Plan de análisis.	44
14. Aspectos éticos.	45
15. Organigrama.	46
16. Cronograma.	47
17. Presupuesto.	48
18. Resultados	50
19. Discusion	59
20. Conclusiones	62
21. Bibliografía	63

1. RESUMEN

OBJETIVOS:

La Sepsis es un problema con alta morbimortalidad. Buscamos describir la asociación entre la reanimación hídrica temprana y desenlaces de importancia clínica en niños.

DISEÑO

Estudio longitudinal, de análisis secundario de cohorte prospectiva.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron niños con sepsis severa y choque séptico que consultaron a urgencias de Fundación Cardio-Infantil de enero a noviembre del 2014. Realizamos una intervención educativa al personal de urgencias. Se tomaron los datos antes y después de dicha intervención evaluando tiempo de inicio de la reanimación hídrica luego de identificada la sepsis. Se realizó análisis bivariado y regresión lineal jerárquica y categórica para ajustar con factores de confusión.

RESULTADOS

De un total de 4383 niños que consultaron con patología infecciosa se incluyeron 203 pacientes con sepsis severa y choque séptico. No se observó diferencias en distribución de sexo (50% niños) con un promedio de edad de 57 meses. No hubo diferencias en las escala PRISM III de severidad entre los grupos ($p=0.08$). La mediana para inicio temprano de reanimación hídrica fue 0 minutos (RIC 0-9) y para tardío 30 minutos (RIC 8-246) $p=0.004$. Encontramos diferencias estadísticamente significativa en necesidad de inicio de ventilación mecánica en el grupo donde se administró tempranamente el bolo de cristaloides independiente de severidad ($p<0.01$). La necesidad de vasoactivos fue independiente al tiempo de inicio de reanimación hídrica ajustada a severidad ($p=0.007$). No encontramos asociaciones estadísticamente significativas con duración de ventilación mecánica ($p=0.39$), estancia hospitalaria ($p=0.48$) ni necesidad de traslado a cuidado intensivo ($p=1$).

CONCLUSION

La reanimación hídrica temprana en niños con sepsis severa y choque séptico podría asociarse a mayor necesidad de soporte en ventilación mecánica en los pacientes que se encuentran más gravemente enfermos, sin afectar otros desenlaces clínicos importantes. Se necesitan estudios aleatorizados y controlados que permitan corroborar estos hallazgos.

PALABRAS CLAVES

Sepsis, choque séptico, niños, líquidos, cristaloides.

2. ABSTRACT

OBJECTIVES

Sepsis is a problem with high morbidity and mortality. We seek to describe the association between early fluid resuscitation and outcomes of clinical importance in children.

DESIGN

Longitudinal Study, secondary analysis of a prospective cohort study.

MATERIALS AND METHODS

Children with severe sepsis and septic shock who consulted Fundación Cardio-Infantil's emergency room from January to November of 2014 were studied. We did an educational intervention to the emergency department staff, and took data before and after this intervention, evaluating start-up time of the fluid resuscitation after sepsis was identified. Bivariate analysis and hierarchical and categorical linear regressions were used to adjust with confounding factors.

RESULTS

Of a total of 4383 children who consulted with infectious pathology, 203 patients with severe sepsis and septic shock were included. No differences were observed in sex distribution (50% children) with an average age of 57 months. There were no differences in the PRISM III scale between the groups ($p = 0.08$). The mean for early initiation of fluid resuscitation was 0 minutes (RIC 0-9) and for late initiation 30 minutes (RIC 8-246) $p = 0.004$. We found statistically significant differences in the need for initiation of mechanical ventilation in the group where the crystalloid bolus was administered early, independently of severity ($p < 0.01$). The need for vasoactive agents was independent of the time of initiation of fluid resuscitation adjusted to severity ($p = 0.007$). We did not find statistically significant associations with duration of mechanical ventilation ($p = 0.39$), hospital stay ($p = 0.48$) or need for transfer to intensive care ($p = 1$).

CONCLUSION

Early fluid resuscitation in children with severe sepsis and septic shock, could be associated with a greater need of mechanical ventilation support in seriously ill

patients, without affecting other important clinical outcomes. Randomized and controlled studies are needed to corroborate the findings.

KEY WORDS

Sepsis, septic shock, children, fluids, crystalloids.

3. INTRODUCCIÓN

Se denomina Sepsis al síndrome clínico que se presenta como una respuesta inflamatoria nociva y desordenada del organismo frente a las infecciones (1). Se caracteriza por una falta de regulación del sistema inmune y alteración en la microcirculación mediada por sustancias pro-inflamatorias entre otros. Existe una respuesta tanto local como remota evidente con la alteración de la función de los tejidos, daño en la microcirculación, aumento en la permeabilidad capilar, así como un aumento de las células inflamatorias. La inflamación es una respuesta habitual del hospedero frente a noxas infecciosas, donde el inicio y la progresión de las mismas se centran en la pérdida del equilibrio entre los mecanismos pro inflamatorios y antiinflamatorios, con una cascada de eventos que generan lesión tisular, que de no ser controlados pueden finalizar con la muerte del paciente (1).

La OMS estima que al año cerca 8.8 millones de niños menores de 5 años mueren por infecciones, siendo la principal causa de esta mortalidad la neumonía (18%), seguida de la enfermedad diarreica aguda (16%). La sepsis es la causa más frecuente de ingreso a UCIP. De acuerdo a estudios recientes de *Weiss, Fitzgerald* y cols en el 2015 se describió una mortalidad en los pacientes con sepsis cercana al 25%, siendo la principal causa de la misma la patología de origen respiratorio (40%) (2). *Jaramillo y cols* en el 2012 establecieron que en Colombia la mortalidad asociada a sepsis en los pacientes que ingresaron a UCIP depende de la severidad y extensión del compromiso. En nuestro país esta mortalidad es del 1% en sepsis, 9% sepsis severa y 34% en el choque séptico. De manera global la mortalidad de esta cohorte fue del 18%. El principal foco infeccioso en este estudio fue el pulmonar (54%), y los principales gérmenes aislados fueron las bacterias Gram negativas (3).

Se han dispuesto varias estrategias para disminuir esta tasa de mortalidad por sepsis. Una de las más aceptadas es utilizar un paquete de medidas o *Bundle*

que significa que realizadas estas intervenciones en conjunto pueden llegar a tener mayor impacto que si se realizan de manera individual. Esto lo ha demostrado recientemente *Fernández-Sarmiento y cols* quienes en un estudio de cohorte prospectiva encontraron que con una estrategia educativa en sepsis, podría reducirse la estancia hospitalaria realizando el *Bundle*, del 11,6 al 7,9 días/paciente ($p < 0.001$). Dentro de este paquete de medidas la reanimación hídrica juega un papel fundamental que no ha sido evaluado de manera individual y se desconoce cuál es el impacto de aplicar estos bolos de cristaloides sobre la enfermedad en términos de tiempo de inicio de los mismos y mortalidad así como otros desenlaces clínicos. Es decir, no se conoce si la demora en el tiempo de inicio de los bolos de cristaloides puedan afectar de manera negativa variables clínicas y de estancia hospitalaria (4).

Por las razones anteriormente expuestas, queremos evaluar de manera secundaria los hallazgos de un estudio previo y su base de datos (4) para así describir las asociaciones clínicas potenciales entre el tiempo de inicio de la reanimación hídrica en pacientes pediátricos con sepsis severa y choque séptico sobre algunos desenlaces clínicos de interés.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La Sepsis sigue siendo un problema importante de morbimortalidad en la edad pediátrica. Afecta a 1 de cada 4 niños que ingresan a terapia intensiva generando una mortalidad variable pero que con el trabajo ínter y multidisciplinario en la mayoría de los centros está alrededor del 9%. Se ha documentado que el retardo en el reconocimiento de esta condición así como en el inicio de las intervenciones, se asocian con un aumento de la morbilidad y mortalidad en estos niños (6).

En una experiencia previa realizada en el servicio de urgencias de la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, se documentó que la realización de un paquete de medidas llamado Bundle en sepsis, podrían asociarse con disminución de la estancia hospitalaria. Dentro de estas intervenciones se ha incluido la reanimación hídrica que ha sido cuestionada en términos de su dosis, frecuencia y composición de las soluciones utilizadas.

Con respecto a esta reanimación hídrica, está documentado que su papel en el desenlace de estos pacientes es crucial, porque lo que busca es optimizar el aporte de oxígeno para mejorar la presión de perfusión tisular y evitar que el fenómeno de disoxia continúe avanzando (4)(7). En este sentido, los estudios han demostrado que puede existir un efecto positivo de la intervención en paquete de medidas, pero no se ha establecido si exclusivamente la reanimación hídrica en términos de tiempo de aplicación puede mejorar algunos desenlaces en la atención, como la estancia hospitalaria y/o afectar severidad de la enfermedad, necesidad de ventilación mecánica y/o fármacos vaso activos entre otros.

En este sentido, investigaciones recientes, han demostrado que en niños con malaria y anemia los bolos de cristaloides isotónicos en sepsis pueden aumentar mortalidad sin una causa clara. No obstante, de acuerdo a algunos autores esta

mortalidad estaría explicada en parte por la presencia de disfunción miocárdica asociada, así como por el momento de inicio y dosis de cristaloides. (5)

5. JUSTIFICACIÓN

La sepsis severa y el choque séptico son la causa de más del 60% de las muertes en niños menores de 5 años según las estadísticas mundiales. La OMS reporta las primeras 4 causas de mortalidad infantil siendo todas ellas infecciosas (Neumonía, Gastroenteritis, Malaria, Sarampión), y según el estudio *SPROUT* la sepsis representa hasta el 8,2% de los ingresos a UCIP siendo el foco infeccioso más frecuente respiratorio (40%) seguido de la bacteriemia (19%) (1). Partiendo de este hecho, se comprende la importancia de documentar intervenciones efectivas que permitan impactar sobre la mortalidad y morbilidad producidas por sepsis, máxime cuando se considera que la enfermedad avanza si no es identificada a tiempo y por lo tanto una aproximación temprana con intervenciones rápidas podrían modificar el curso clínico de la misma.

Este tipo de identificación acorde a las necesidades del paciente, puede afectar el curso clínico de la enfermedad, optimizando presión de perfusión tisular y mejorando entrega de oxígeno. Sin embargo, no se conoce si la demora en el inicio de los cristaloides isotónicos dentro de la reanimación afectan negativamente los desenlaces de pacientes con sepsis.

Particularmente, cuando se tiene en cuenta los hallazgos del estudio *FEAST* (5), donde los bolos de cristaloides condicionaron edema pulmonar y peores desenlaces en niños africanos con sepsis severa y choque séptico. Por lo tanto poder identificar de manera rápida la enfermedad y conocer cómo el tiempo de inicio de la reanimación hídrica afecta desenlaces, es importante para este tipo de patologías, en donde la intervención en el momento adecuado puede modificar el curso clínico de la enfermedad(5).

En este orden de ideas, queremos realizar una evaluación secundaria de una cohorte prospectiva realizada en el servicio de urgencias de Enero a noviembre del 2014 de niños que se presentaron con Sepsis severa y choque séptico y

describir las posibles asociaciones entre el inicio temprano ó más tardío de la reanimación hídrica sobre desenlaces clínicos de interés.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿ De acuerdo a los resultados de nuestra cohorte previa de niños con sepsis severa y choque séptico que consultaron a urgencias de la Fundación Cardio-Infantil-Instituto de Cardiología entre Enero del 2014 y noviembre del 2014, cuál es la asociación entre el tiempo de inicio de reanimación hídrica en menos de treinta minutos de identificada la sepsis frente al inicio de la misma luego de este tiempo, con respecto a algunos desenlaces clínicos?

7. MARCO TEORICO

7.1. MAPA DE BÚSQUEDA

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

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

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

7.2. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Las definiciones de sepsis, sepsis severa y choque séptico han tenido modificaciones con el pasar de los años. *Rogger Bone* en Agosto de 1991, en la conferencia de Chicago de la *Sociedad Americana de Cuidado Critico* establece lo que hoy se conoce como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sepsis, choque séptico y falla orgánica múltiple con una serie de criterios clínicos y paraclínicos con el fin de unificar conceptos para uso clínico y para las investigaciones (8).

Se definió SRIS como la respuesta inflamatoria que puede ser de varias etiologías cumpliendo ciertos criterios clínicos; se definió sepsis con SRIS en presencia de una infección confirmada, choque séptico se definió como sepsis severa que induce hipotensión a pesar de la reanimación hídrica adecuada y falla orgánica múltiple como la alteración en la función de múltiples sistemas que llevan a una condición crítica en el paciente (8).

Goldsstein y colaboradores en el 2005 ajustaron los criterios a la población pediátrica ya que estos se basan en parámetros de adultos y en pediatría hay varias condiciones que se acompañan de taquicardia y taquipnea sin necesidad de presentar SRIS (tabla 1). La mayor diferencia planteada es que adicional a los signos que inicialmente definió *Bone* debía existir alteración en el recuento leucocitario y/o alteración en la temperatura (9).

Así mismo se estableció que el choque podía estar presente incluso antes de que el paciente presentara hipotensión y se adoptó para definir choque séptico la condición descrita por *Carcillo* y colaboradores como taquicardia acompañada de signos de hipo perfusión tisular “*Vgr. Disminución de los pulsos periféricos en comparación con los pulsos centrales, alteración del estado de alertamiento, llenado capilar rápido o mayor de 2 segundos, piel moteada, extremidades frías o disminución del gasto urinario*” (10) (Tabla 2).

Recientemente se ha querido actualizar la definición de sepsis (Sepsis-3) como la disfunción de órgano causada por una infección con índice de SOFA mayor de 2 (11), sin embargo esta definición no es aplicable en pediatría ya que el índice de SOFA se encuentra validado únicamente en pacientes adultos y en niños se sigue utilizando los criterios establecidos por *Goldsstein* en el 2005, en donde se incluye la definición de falla orgánica múltiple con criterios específicos (tabla 4) (9).

Tabla No 1. Definición de S.R.I.S (9)

SIRS
La presencia de al menos 2 de los 4 siguientes criterios, uno de los cuales debe ser anormalidad en temperatura o conteo de 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, estímulos dolorosos u otras circunstancias que la expliquen por un periodo de 30 minutos 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. ó
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.

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

7.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS

Se estima que en USA una tercera parte de los niños que fallecen en UCIP cursan con sepsis severa, se ha observado además aumento en la prevalencia que podría corresponder al aumento de población con enfermedades crónicas que producen mayor susceptibilidad a infecciones comunes y oportunistas. Otro determinante ha sido el incremento de infecciones por microorganismos multiresistentes (2).

Tabla No 2. Definición de sepsis, sepsis severa choque séptico (9)

SEPSIS
SRIS en presencia de, o como resultado de, o ante sospecha o demostración de infección.
SEPSIS SEVERA
Sepsis más uno o más de los siguientes:
Disfunción cardiovascular o SDRA o 2 o más disfunciones de otros órganos.
CHOQUE SÉPTICO
Sepsis más uno de los siguientes:
Disfunción cardiovascular o SDRA o 2 o más disfunciones de otros órganos.
<small>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.</small>

El estudio *SPROUT* (Sepsis prevalence, outcomes and therapies) fue un estudio prospectivo de corte transversal que buscaba ver la prevalencia de sepsis severa en pediatría y caracterizar la microbiología, intervenciones y desenlaces de los pacientes tratados en UCIP (2). Incluyó cerca de 7000 pacientes de 128 Unidades en 26 países, 59 en Norteamérica, 39 en Europa, 10 en Sur América, 10 en Asia, 7 en Australia - Nueva Zelanda y 3 en África. Se reportó una prevalencia total de sepsis severa hasta de 8% de los pacientes pediátricos en estado crítico, como resultados encontraron una mediana de edad de 3 años, y como principal foco infeccioso se describe el respiratorio (40% aproximadamente) seguido de bacteriemia (aproximadamente 19%). Respecto al aislamiento microbiológico se describe una distribución similar de gram positivos y gram negativos cercana al 27% en ambos casos, siendo el *S.aureus* el microorganismo mas frecuentemente aislado, y también se describió un aislamiento de *Cándida spp.* como agente micótico hasta un 13%. Dentro de los

desenlaces, se encontró una mortalidad cercana al 26% asociada con disfunción multiorgánica (2).

En Suramérica se han encontrado datos similares respecto a prevalencia, y se ha hecho énfasis en observar además la adherencia a protocolos encontrando en países en vía de desarrollo una adherencia cercana al 23% vs 29% en países desarrollados(6).

En Colombia se ha encontrado que al menos la mitad de los niños admitidos a UCIP cursan con sepsis y de estos más del 40% ingresan con falla multiorgánica lo que habla de un diagnóstico tardío. La mortalidad está alrededor de 18% y se relaciona de manera estrecha con la presencia de choque o disfunción multiorgánica. Además se describió relación entre la mortalidad y el aislamiento microbiológico de Gram negativos en menores de 2 años. El origen de la sepsis se relaciono además con enfermedades prevalentes de la infancia siendo la primera causa enfermedades respiratorias seguido por infecciones abdominales. Se describió hasta en la mitad de los pacientes presencia de comorbilidades hematooncológicas, neurológicas, entre otras, que favorecían de alguna manera el desarrollo de la sepsis (3).

7.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

En el desarrollo de la sepsis hay un agente disparador que usualmente son las endotoxinas de Gram positivos o gram negativos, pero también pueden ser los virus o los mananos, estos agentes interactúan con los receptores que van a activar una respuesta inmune.

Dentro de esta fisiopatología intervienen varios factores, el primero de ellos la respuesta del huésped a la infección, siendo las manifestaciones de la sepsis el resultado de la respuesta inflamatoria exuberante que se produce, teniendo en cuenta que todo proceso donde se desencadena un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica debería tener un equilibrio con la contraparte dada por un

síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria, pero en el momento donde fallan los mecanismos que permiten este equilibrio, aparece la respuesta exagerada lo cual se favorece por factores como la virulencia del microorganismo causal, las comorbilidades con que concurre el paciente y las características genéticas de cada individuo (1).

El papel de la inmunidad innata en este proceso es importante también por cuanto se ha descrito que el microorganismo activa las células inmunológicas por medio de interacción con receptores de diferentes clases, a saber, toll like, receptores de lectina tipo C, receptores similares al gen 1 inducible por ácido retinoico y receptores similares a dominios de oligomerización que se unen a nucleótidos, que actúan en complejos proteínicos que reciben el nombre de inflamosomas que terminan ejerciendo una regulación a la alta de transcripción de genes pro inflamatorios con la activación de la inmunidad innata (12).

La magnificación de la respuesta inmune está dada por la liberación de citoquinas pro y antiinflamatorias, factor activador de plaquetas, oxido nítrico y radicales libres de oxígeno que son los que conducirán más tarde a manifestaciones como la falla cardíaca, lesión renal aguda y coagulación intravascular diseminada, además de ser responsables de la caída en la síntesis de esteroides. Por otra parte hay un aumento de las moléculas de adhesión principalmente las E selectinas ICAM/VCAM que llevan a liberación de factor tisular activando la vía extrínseca de la coagulación por lo trombomodulina generando un estado pro coagulante. Es aquí donde aparece como otro componente importante de la fisiopatología de la sepsis la alteración de la coagulación que frecuentemente conduce a coagulación intravascular diseminada. Aquí, por acción del factor tisular, alteración de mecanismos anticoagulantes liderados por la proteína C y antitrombina, y por la eliminación deficiente de fibrina por depresión del sistema fibrinolítico, se generan depósitos de esta última. Los receptores activados por la proteasa (PAR) forman el enlace molecular entre la coagulación y la inflamación. Entre los cuatro subtipos que se

han identificado, PAR1 en particular está implicado en la sepsis. PAR1 ejerce efectos cito protectores cuando se estimula con proteína C activada o bajas dosis de trombina, pero ejerce efectos disruptivos sobre la función de barrera de la célula endotelial cuando se activa por altas dosis de trombina. Así se ha visto que el efecto protector de la proteína C activada en modelos animales de sepsis depende de su capacidad para activar PAR1 y no de sus propiedades anticoagulantes (4)(13)(14).

En la mayoría de los casos los microorganismos invasores son eliminados por los fagocitos, el complemento y los anticuerpos naturales, pero muchos microorganismos tienen la capacidad de superar estas defensas tanto de la inmunidad innata (heredada) como adquirida, y en pacientes con enfermedades graves previas no infecciosas, post quirúrgicos y post trauma posiblemente muchos de los reactantes de fase aguda y parte de la respuesta inflamatoria ya se hayan activado, y la presencia de el microorganismo daría un nuevo impulso a éstas respuestas con amplificación de las mismas y la consecuente producción de sepsis grave y choque séptico (15).

Las respuestas sistémicas son controladas por el Cerebro y por mediadores inflamatorios que viajan por el torrente sanguíneo y cruzan la Barrera hematoencefálica. Otro importante moderador de las respuestas sistémicas es el hígado que no solo ayuda a eliminar microorganismos traslocados del intestino sino que mediado por citoquinas circulantes activa la producción de reactantes de fase aguda; y por último el bazo que es el principal filtro para opsonizar microorganismos. Por lo tanto alteraciones en la función cerebral, hepática o esplénica predisponen a la presentación de procesos infecciosos(5)(14).

Varios mecanismos conllevan a disfunción multiorgánica (tabla 3) y de ellos se resalta la alteración en la entrega de oxígeno a los tejidos como uno de los factores clave en este proceso. La entrega de oxígeno puede influenciarse por hipotensión, menor deformabilidad de los glóbulos rojos, trombosis microvascular

entre otros determinantes, además de que la respuesta inflamatoria per se genera disfunción endotelial que se acompaña de pérdida de la integridad de la barrera lo cual desencadena escape de líquido a tercer espacio. Por otra parte el daño mitocondrial por el estrés oxidativo altera el uso del oxígeno que se logra entregar a los tejidos, ante lo cual la mitocondria libera sustancias mensajeras al medio extracelular que activan los neutrófilos y estos empeoran la lesión tisular (6)(14).

Todo lo anterior, al interactuar produce los distintos mecanismos de daño que van a desencadenar el daño tisular y las manifestaciones clínicas que se evidencian en la sepsis severa, choque séptico y disfunción multiorgánica conforme a la progresión, y en cada uno de estos mecanismos de daño se enfocan los objetivos de la terapia y la búsqueda de intervenciones que eviten se perpetúe la respuesta inflamatoria exagerada que es la que finalmente causa mas daño (16).

Tabla No 3. Criterios de disfunción de órganos (9)

COMPROMISO DE ÓRGANO
<p>CARDIOVASCULAR: Cuando a pesar de la administración de Bolos completando mínimo 40 ml / kg en 1 hora:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Se presenta Hipotensión definida como tensión arterial sistólica menor al percentil 5 para la edad o 2 SD por debajo de lo normal para Edad. ● Necesidad de drogas vaso activas para mantener presión arterial en el rango normal. ● Dos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> -Acidosis metabólica inexplicable: Déficit de Base mayor a 5,0 mEq/L. -Aumento del lactato arterial 2 veces el límite superior de la normal. -Oliguria como la producción de orina menor o igual a 0,5 ml / kg / hr. -Tiempo de llenado capilar menor a 5 segundos. -Diferencia de temperatura central a periférica mayor a 3 °C.

RESPIRATORIO:

- PaO₂/FIO₂ (PAFI) <300 en ausencia de cardiopatía o enfermedad pulmonar preexistente.
- PaCO₂ 65 torr o 20 mm Hg más de referencia PaCO₂.
- Requerimiento de 50% FiO₂ para mantener la saturación 92%
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva.

NEUROLOGICA:

- Glasgow menor o igual a 11, ó Cambio agudo en el estado mental con una disminución de la puntuación de Glasgow en 3 puntos de la línea de base.

HEMATOLOGICA:

- Plaquetas < o igual a 80.000/mm³ o una disminución del 50% en el conteo de plaquetas mas alto registrado en los últimos 3 días (para las patologías hematológicas crónicas / o pacientes oncológicos)
- INR > o igual a 2.

RENAL:

- Creatinina sérica 2 veces el límite superior para la edad o elevación de 2-veces la basal.

HEPATICA:

- Bilirrubina total de 4 mg/dl, ó ALT 2 veces el límite superior de la normal para la edad.

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

7.5 ETIOLOGÍA

Como se mencionó anteriormente, en pediatría la infección mas frecuente es la del tracto respiratorio, encontrándose que más de la mitad de los casos son de origen pulmonar según lo encontrado por *Jaramillo*, constituye el 54%, seguida

de bacteriemia primaria en el 25% de los casos y posteriormente el foco abdominal en 18% (3).

Los patógenos que mas se relacionaron en el estudio colombiano fueron los gérmenes gram negativos, *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae* seguido de infecciones por *S. aureus*. Se encontró que algunas condiciones demográficas podrían estar relacionadas con mayor mortalidad como el bajo nivel socioeconómico, la ubicación geográfica, condición inmunológica y el estado de vacunación del paciente ya que son factores determinantes de la etiología de la enfermedad(3).

Por otra parte, los virus son protagonistas en el contexto de la sepsis, especialmente los virus respiratorios como adenovirus, el virus sincitial respiratorio, *Metapneumovirus*, entre otros (3)(17).

En cuanto a las infecciones nosocomiales, *Pseudomonas aeruginosa* y los bacilos gram-negativos son causa importante (18).

Con la emergencia de la vacunación las infecciones por *Haemophilus influenzae*, *Streptococo pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* han disminuido de manera significativa (19) .

7.6. PRESENTACIÓN CLINICA Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sepsis, es un diagnostico clínico. Es importante la sospecha clínica para la detección y reconocimiento temprano de la sepsis para así orientar una terapia con objetivos claros. El examen físico juega un papel fundamental en el reconocimiento temprano, luego con la realización de paraclínicos enfocado a un índice de sospecha se puede establecer el diagnóstico (9)(20).

Es importante tener claras las definiciones, reconocer los signos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, identificar el foco infeccioso y establecer si el paciente se encuentra ante diagnóstico de sepsis, sepsis grave o choque séptico, de manera que se puedan plantear los objetivos terapéuticos y ejecutar acciones oportunas que mejoren el pronóstico para desenlace (21).

La evaluación inicial del paciente en quien se sospecha sepsis debe realizarse evaluando signos vitales evaluando frecuencia respiratoria y comparándolos con

los valores para la edad, si presenta alteración de la frecuencia cardiaca, fiebre, alteración de la tensión arterial, llenado capilar con la técnica adecuada (a la altura del corazón en la extremidad superior), otros índice de perfusión como el gasto urinario y la tensión arterial, pulsos periféricos (21).

En pediatría la sepsis grave y choque séptico se pueden presentar con hipotensión sin embargo no es frecuente, y por el contrario los pacientes se encuentran normotensos debido a que los niños a través de múltiples mecanismos compensatorios mantienen la presión arterial en rangos normales (9).

En el choque séptico es un choque mixto distributivo, hipovolémico y/o cardiogénico y por lo general existe disminución de la perfusión tisular cuya expresión clínica puede ser la alteración del estado mental (22).

Entre los mecanismos compensatorios podemos encontrar inicialmente taquicardia, sin embargo, la bradicardia puede ser reflejo de un estado muy crítico del paciente y puede ser la manifestación clínica de compromiso de la función miocardio por el estado séptico (23).

El sistema respiratorio se puede documentar la presencia de taquipnea tratando de compensar con alcalosis respiratoria el estado de acidosis metabólica desencadenado por la hipoperfusión tisular. También puede existir compromiso pulmonar con edema y síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) (24).

Una vez todos los mecanismos compensatorios se ven afectados, entra a manifestarse un compromiso multiorgánico, encontrándose alteración de la función renal (25), hepática (26), hematológica con alteración del recuento plaquetario (Estado acuñado hoy como trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple "TAMOF")(27), alteración del sistema de coagulación por

consumo y activación de los factores de coagulación secundario a expresión del factor tisular con el consiguiente estado de “*inmunotrombosis*” (28).

Una vez hecho el reconocimiento del choque séptico, evaluando todos estos mecanismos compensatorios se debe orientar la terapia de según la condición clínica del paciente y es aquí donde juega un papel importante el evaluar la condición hemodinámica del paciente para determinar frente a qué tipo de choque se está enfrentando. Clásicamente se puede encontrar el paciente en un estado de choque caliente con aumento del gasto cardiaco y disminución en la resistencia vascular periférica, sin embargo en los niños generalmente por todos estos mecanismo compensatorios ya mencionados se presenta como choque frío con aumento de la resistencia vascular periférica y disminución en el gasto cardiaco que requiere un apoyo inotrópico mas frecuentemente que un vasopresor (16)(29).

Una vez el agente etiológico, que puede corresponder a una exotoxina de Gram positivos, Endotoxina de Gram negativos, virus o mananos, entra en contacto con el sistema inmune al interactuar con receptores de tipo Toll, generando una producción de citoquinas pro inflamatorias y antiinflamatorias, dando lugar a quimiotaxis de polimorfonucleares neutrófilos, linfocitos y además células del sistema inmune que se ve reflejado en el hemograma con leucocitosis. Esta respuesta aumenta la producción de células blancas por consiguiente pueden encontrarse polimorfonucleares inmaduros de la médula ósea (30).

Puede existir un descenso importante en el recuento leucocitario como parte del síndrome de respuesta antiinflamatoria, condición que se desarrolla por la liberación de todos los factores antiinflamatorios, la neutropenia se desarrolla cuando los polimorfonucleares se consumen (31).

La sepsis es un estado hipercatabólico, ocurre una aceleración del uso de fuentes de energía que conduce a un aumento de los ácidos grasos libres,

hiperglicemia y el catabolismo de aminoácidos además de la hipoperfusión de en la circulación terminal, esto se vera reflejado como acidosis láctica en los gases (28) (32).

Los reactantes de fase aguda, incluidas Proteína C-reactiva, se elevan en respuesta al estímulo de IL-1 e IL-6, y por el contrario la albumina tiende a disminuir. Se presenta además disminución de la absorción de hierro y zinc se produce un efecto en la producción medular de eritrocitos que finalmente se refleja con síndrome anémico (12)(33).

Como ya se había dicho anteriormente la sepsis es un estado pro coagulante y antifibrinolítico, existe una mediación inmunológica liberando factor tisular esto desencadena una activación de los factores de coagulación produciendo prolongación de PT en el 50 - 75% de los pacientes con y posteriormente el desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID) asociada a sepsis. Se produce prolongación del PTT en el 50-60% de los casos. el D-dímero es elevado en el 90% de los pacientes(34).

La identificación del microorganismo causal en los cultivos es fundamental para orientar una terapia antimicrobiana adecuada. debe siempre tratarse de realizar una recolección oportuna de policultivos sin retardar el inicio de la terapia antimicrobiana.

7.7 MANEJO DE CHOQUE SEPTICO

Una vez identificado el cuadro clínico de sepsis, debe iniciarse una terapia dirigida por metas. *Rivers* y cols encontraron una reducción de la mortalidad de 46,5% a 30,5% ($p=0.009$) cuando se realiza una terapia dirigida con objetivos claros (35)(36). En el 2007 *Birley* y *Carcillo* establecieron en la actualización de las guías del manejo del choque séptico las metas del manejo del choque séptico en la primera hora debe normalizarse las variables hemodinámicas llevando a valores cercanos a los normales en Frecuencia cardiaca, la presión arterial y

llenado capilar y a las 6 horas este paciente ya debe contar con monitorización invasiva en una Unidad de cuidado intensivo pediátrico teniendo un rango de índice cardiaco entre 3,3 -6 L/min con una SatO₂ venosa central cercana al 70% (37)(38) .

Las guías 2017 para el manejo de la sepsis plantean una terapia con objetivos claros basadas en medidas que si se realizan en conjunto tendrán mejores resultados respecto a si se llevan a cabo de manera individual. Se plantean 5 estrategias desde el reconocimiento temprano hasta el inicio del soporte orientando en la condición hemodinámica del paciente (21).

El manejo del paciente con choque séptico inicia desde el reconocimiento, las guías actuales plantean el reconocimiento temprano basado en una herramienta diseñada por el colegio americano de medicina crítica, en el que se busca disminuir el tiempo del diagnóstico y establecer el compromiso del paciente para definir el sitio de manejo y alertar de manera inmediata la condición del paciente (21). Este instrumento debe aplicarse desde el ingreso del paciente a la institución y mientras es valorado por el especialista para orientar las intervenciones, esto no debe llevar mas de 5 minutos, dado a que una vez se ha hecho el reconocimiento del choque séptico se debe iniciar la reanimación hídrica en los primeros 5 minutos de hecho el reconocimiento. El choque séptico en pediatría “típicamente” se asocia con hipovolemia severa, los niños frecuentemente responden muy bien a la reanimación hídrica. La estrategia esta planteada en la administrador de volúmenes altos hasta 60 mL/Kg en bolos de 20 cc/Kg o hasta el que el paciente presente mejoría de la perfusión o signos de sobrecarga como estertores y/o hepatomegalia (39), la meta es mejorar la frecuencia cardiaca, aumentar la perfusión terminal evidente con la disminución del llenado capilar, aumentar la presión arterial y la saturación venosa central, *Leisman y colaboradores* demostraron que existen algunos factores de riesgo que predisponen a una pobre respuesta, sin embargo demostraron que la gran mayoría de los pacientes responden adecuadamente a los bolos de cristaloides

(7). En conjunto con la reanimación hídrica debe administrarse oxígeno al 100%, esto con el fin de mejorar la eliminación de CO₂ (40). Las guías plantean el inicio del antibiótico en los primeros 5 minutos de la identificación, En el estudio de *Fernández-Sarmiento* y cols acerca sobre el inicio de antibioticoterapia de manera oportuna en sepsis severa y choque séptico demostró que existe una relación causal entre el inicio del antibiótico y mortalidad por sepsis, con una reducción en la mortalidad 62% en los pacientes a quienes se le inicio terapia antibiótica en las primeras 6 horas (P=0.02) (41).

Otro aspecto fundamental es el inicio rápido del soporte vaso activo, debe realizarse un examen físico detallado y basado en las metas de reanimación debe reconocerse tempranamente frente a que tipo de choque se esta enfrentando el paciente, se ha demostrado que el inicio temprano del manejo vaso activo mejora la supervivencia de los paciente con choque séptico, para así elegir la mejor alternativa terapéutica (42). Es necesario establecer si se esta frente a un paciente con un choque frio o caliente, deben evaluarse las resistencias vasculares con el fin de determinar si requiere manejo con inotrópicos, vaso activos, lucitropicos o inodilatadores, este soporte se puede usar de manera conjunta no son excluyentes (43). Se plantea que el inicio del soporte debe iniciarse en los primeros 15 minutos y según la respuesta (44). En algunas situaciones el paciente se encuentra en un choque refractario a catecolaminas y debe considerarse otras condiciones que puedan explicar el estado del paciente, Vgr. "*neumotórax o derrame pericárdico*", además debe realizarse una evaluación de la función adrenal. Se recomienda el uso de hidrocortisona en aquellos pacientes en quienes se sospecha de insuficiencia suprarrenal (45). Además debe evaluarse si el foco es de origen abdominal, descartando el síndrome de hipertensión intraabdominal, caso en el cual encontraríamos una PIA (Presion intraabdominal) mayor a 12mmHg (46).

TABLA No. 4 DE ESTUDIOS RELEVANTES REANIMACION HIDRICA EN NIÑOS CON SEPSIS

Autor	Revista Año de Publicación	Nombre	Objetivo	Tamaño de muestra	Intervención	Resultados
Jhuma Sankar,; Javed Ismail; M. Jeeva Sankar y Cols.	<u>Pediatr Crit Care Med.</u> 2017 Oct;18(10):e43 5-e445	Fluid Bolus Over 15–20 Versus 5– 10 Minutes Each in the First Hour of Resuscitation in Children With Septic Shock: A Randomized Controlled Trial	Comparar el efecto de administrar 40 – 60ml/kg de líquidos en bolos de 20ml/kg entre 15- 20 minutos vs 5 – 10 minutos, en cuanto a desenlace de necesidad de ventilación mecánica y aumento en índice de oxigenación en pacientes pediátricos con choque séptico.	104 pacientes	Se realizó manejo de choque séptico según protocolo, se compararon datos con protocolo inicial (15-20min) vs datos de pacientes atendidos posterior a modificación de protocolo (5 – 10 min) para administración de líquidos.	No hubo resultados concluyentes que relacionaran velocidad de administración de LEV con aumento en índice de oxigenación ni en desenlaces clínicos.
Yuji Oba Nazir A. Lone	<u>J Crit Care.</u> 2014 Oct;29(5):706- 10.	Mortality benefit of vasopressor and inotropic agents in septic shock: A Bayesian network meta- analysis of randomized controlled trials	Hacer una revisión sistemática de la evidencia disponible sobre uso de vasopresores e inotrópicos en choque séptico.	2811 pacientes 14 estudios	Meta análisis	Noradrenalina (NA) y NA + dosis bajas de vasopresina se asocian a menor mortalidad comparado con dopamina. Añadir un inotrópico no reduce la mortalidad comparado con uso de solo adrenalina o NA. OR, 0.80 95% IC , 0.65-0.99], 0.56 [0.26- 1.18].
Ben Gelbart, Neil J. Glassford, Rinaldo Bellomo	<u>Pediatr Crit Care Med.</u> 2015 Oct;16(8):e297- 307.	Fluid Bolus Therapy-Based Resuscitation for Severe Sepsis in Hospitalized Children: A Systematic Review	Realizar una revisión sistemática de estudios aleatorizados y no aleatorizados sobre reanimación hídrica en pacientes pediátricos hospitalizados con choque séptico.	8 estudios, con un total de 1229 niños con sepsis y sepsis severa	Revisión Sistemática	No se puede determinar si hay relación entre la reanimación hídrica con bolos y mortalidad por sepsis y choque séptico

Daniel E. Leisman, Martin E. Doerfler, Sandra M.	Crit Care Med. 2018 Feb;46(2):189-198.	Predictors, Prevalence, and Outcomes of Early Crystalloid Responsiveness Among Initially Hypotensive Patients With Sepsis and Septic Shock	Prevalencia de la respuesta a la reanimación hídrica en paciente con choque séptico , para evitar las complicaciones de esta e intervenciones innecesarias.	3686 pacientes	Análisis secundario de una cohorte prospectiva	La mayoría de los pacientes con choque séptico responde a la reanimación hídrica con cristaloides, Se asociaron condiciones como falla cardiaca, hipotermia, hiperkalemia a los pacientes que no respondieron en a la reanimación hídrica
--	--	--	---	----------------	--	---

8. OBJETIVOS

8.1 OBJETIVO GENERAL

Describir las asociaciones observadas en los desenlaces clínicos del tiempo de inicio de la reanimación hídrica en niños con sepsis severa y choque séptico atendidos en urgencias de la Fundación Cardio-Infantil Instituto de Cardiología, de acuerdo a nuestra experiencia previa de una cohorte prospectiva de niños con sepsis entre Enero de 2014 a Noviembre de 2014.

8.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las variables demográficas de la población en estudio.
2. Caracterizar las variables clínicas de los pacientes con sepsis severa y choque séptico en el periodo del estudio.
3. Identificar la asociación entre los tiempos de inicio de reanimación hídrica previo y posterior a la estrategia educativa, respecto a los diferentes desenlaces clínicos en los pacientes con choque séptico y sepsis severa atendidos en la fundación cardioinfantil entre el periodo descrito.
4. Describir la asociación entre el tiempo de la reanimación hídrica y el uso de medicamentos vaso activos en niños con sepsis severa y choque séptico de la cohorte descrita.
5. Explorar la magnitud de la asociación de el tiempo de reanimación hídrica con la necesidad de soporte en ventilación mecánica.

9. HIPÓTESIS

- A. Verdadera (H1): La aplicación más temprana de bolos de cristaloides tendría alguna asociación con mejores desenlaces clínicos en niños con sepsis severa y choque séptico que consultan a urgencias de la Fundación Cardio-Infantil-Instituto de Cardiología.

- B. Nula (Ho): La reducción del tiempo de la reanimación hídrica en niños con sepsis severa y choque sépticos no tiene ninguna asociación con cambios en los desenlaces clínicos en niños con sepsis severa y choque séptico que consultan a urgencias de la Fundación Cardio-infantil.

10. METODOLOGÍA

8.1. Tipo de estudio

Estudio Longitudinal , análisis secundario de una cohorte prospectiva.

8.2. Definición de Grupo

8.2.1. Definición de grupo post-intervención: cohorte educativa.

Los pacientes con choque séptico o sepsis severa que fueron atendidos por pediatras en Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología después de la intervención educativa.

8.2.2. Definición de grupo pre intervención: cohorte base.

Los pacientes con choque séptico o sepsis severa que fueron atendidos por pediatras en fundación cardioinfantil – Instituto de Cardiología antes de la intervención educativa

8.3. Caracterización de la población

8.3.1 Población diana

Todos los pacientes pediátricos que consultan con patología infecciosa al servicio de urgencias de la Fundación Cardio-Infantil-Instituto de Cardiología en el periodo comprendido de Enero del 2014 a Noviembre 2014.

8.3.2. Población objeto.

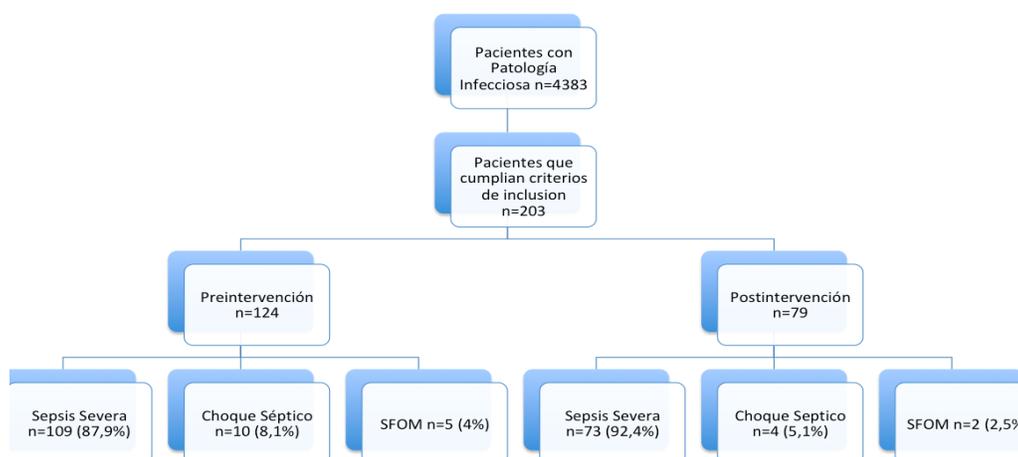
Pacientes pediátricos que consultaron a urgencias con sepsis severa y choque séptico en la Fundación Cardio-Infantil-Instituto de Cardiología

8.4.1 Criterios de inclusión.

Todos los pacientes de 1m a 18 años que consulten a urgencias con sepsis severa y choque séptico y que hayan requerido al menos un bolo de cristaloides de acuerdo a criterio del pediatra tratante.

8.4.2 Criterios de exclusión.

Pacientes con cardiopatía congénitas, haber recibido esteroide en las 24 horas previas, historia de insuficiencia renal crónica, niños con diagnóstico previo de anemia de células falciformes.



Grafica No 1. Grupo de pacientes incluidos en el estudio. SFMO= disfunción Orgánica múltiple

8.5. Estrategia educativa

Durante un mes, se realizó una intervención educativa de refuerzo de conceptos y actualización de los mismos con respecto al algoritmo propuesto por PALS 2010 (48) (adaptado por los investigadores de este estudio). Mediante una conferencia de aproximadamente 20 minutos en los que dos pediatras instruyeron a los profesionales del servicio de urgencias pediátricas de los cuatro turnos (médicos generales, pediatras, enfermeras, auxiliares de enfermería, estudiantes de medicina, residentes de pediatría, personal de farmacia, en total 42 personas), haciendo énfasis en la estrategia, el reconocimiento temprano la importancia de la intervención como se indica para mejorar los resultados

clínicos en los niños. Al terminar la conferencia, se revisaron casos clínicos por 20 minutos, haciendo hincapié en la identificación temprana y rápida intervención sumando en total 40 minutos de estrategia educativa. Al finalizar toda la capacitación se evaluó la comprensión de los conceptos a cada participante por medio de una prueba de selección múltiple de cinco preguntas, asegurando que cada asistente obtuviese un puntaje mínimo de 80% para aprobar. El 100% del personal fue entrenado y todos aprobaron la evaluación.

8.6. Cálculo de la muestra.

Se toma como base para el cálculo del tamaño de la muestra la cohorte que nuestro grupo de investigación realizó entre enero y noviembre del año 2014. En este periodo de tiempo, consultaron 19386 niños al servicio de urgencias, de los cuales 4383 tenían patología infecciosa y de estos 203 cursaban con sepsis severa ó choque séptico. En nuestra opinión, queremos describir que existe una asociación entre la reanimación hídrica menor a 30 minutos y un 20% de mejoría en los desenlaces clínicos tomando como población de estudio los 203 pacientes que tuvimos en nuestro estudio previo.

11. MATRIZ DE VARIABLES
TABLA No 5 MATRIZ DE VARIABLES

NOMBRE	DEFINICION	OPERATIVIZACION	CARACTERISTIC A
Muerte	Cese de las funciones vitales. Termino de la vida.	Nota medica en historia clínica (HC). 1. Presente 2. Ausente	Nominal dicotómica
Edad	Número de meses cumplidos desde el nacimiento.	Número de meses cumplidos	Razón
Sexo	Sexo de nacimiento.	Registro en Hoja de Ingreso Hombre o Mujer.	Nominal.
Sepsis	SRIS + Infección	SI o NO	Nominal
Sepsis severa	Sepsis con discusión orgánica	SI o No	Nominal
Choque Séptico	Sepsis + Disfunción cardiovascular o SDRA o 2 o más disfunciones de	SI o NO	Nominal

	otros órganos		
Puntaje PRISM III	Escala de severidad	Puntaje obtenido de la escala	Continua
Sistema de origen de la infección	Sitio más probable de incubación de la infección.	respiratorio, gastrointestinal, bacteremia, SNC, Infección de vías urinarias	Nominal
Necesidad de vasopresor	Hipotensión que no responde a cristaloides	Si o No	Nominal.
Tiempo de reconocimiento de sepsis	Tiempo desde el ingreso a reanimación de urgencias por orden médica y el diagnóstico en la historia clínica.	tiempo en minutos	Ordinaria
Tiempo de reanimación hídrica	Se considera el tiempo de inicio de líquidos endovenosos y/o de bolos de cristaloides.	1. Si 2. No	Nominal dicotómica

Tiempo de canalización	Tiempo desde el reconocimiento hasta obtención de acceso vascular	Tiempo en minutos	Ordinaria.
Tiempo de paso de cristaloides	Tiempo desde el reconocimiento hasta el paso de bolo de cristaloides	Tiempo en minutos	Ordinaria
Numero de bolos de cristaloides	Numero de paso de bolos de cristaloides	Numero de bolos	Ordinaria
Necesidad de ingreso a UCIP	Ingreso a UCIP	SI o No	Nominal
Identificación temprana	Desde el momento en que inicia los síntomas hasta su identificación que debe ser como máximo: 12 horas en sepsis 6 horas en sepsis severa	SI - NO	Nominal.

	1 hora en choque séptico		
Días de ventilación mecánica	numero de días que requirió ventilación mecánica	Numero de días	Ordinaria

12. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

12.1. Control de sesgos y de calidad de los datos.

El sesgo de información se buscará controlar teniendo en cuenta que quienes registran los datos en la historia clínica, son médicos pediatras que trabajan en un hospital de referencia, con estándares establecidos de consignación de información en la historia clínica.

El sesgo de registro se controlará definiendo de manera exacta y estricta registrando los tiempos que el sistema arroja al consignar los datos, cuya información no es modificable ni manipulable.

13. PLAN DE ANÁLISIS

Se realizó un análisis univariado secundario de un estudio de cohorte prospectiva, donde las variables cualitativas, fueron presentadas en sus frecuencias absolutas y relativas. Las cuantitativas fueron presentadas de acuerdo a su naturaleza (normal ò no normal) en medidas de tendencia central y dispersión. Posteriormente se realizó un análisis bivariado donde las variables cualitativas se cruzaron de acuerdo a desenlaces, como principal muerte y los secundarios (falla orgánica múltiple, choque séptico, sepsis severa, necesidad de ventilación mecánica y uso de vaso activos), frente a las variables de tratamiento y la estrategia educativa. Se analizó con prueba de chi cuadrado ó estadístico de Fisher de acuerdo a frecuencia absoluta en cada categoría.

Un segundo análisis bivariado se realizó en las variables cuantitativas con diferencia de medias ò pruebas no paramétricas (U-Mann-Whitney) de acuerdo a las variables de desenlaces ya mencionadas y la intervención educativa. Se realizó también un análisis bivariado teniendo en cuenta sólo variables cuantitativas a través del cálculo del coeficiente de correlación de Pearson.

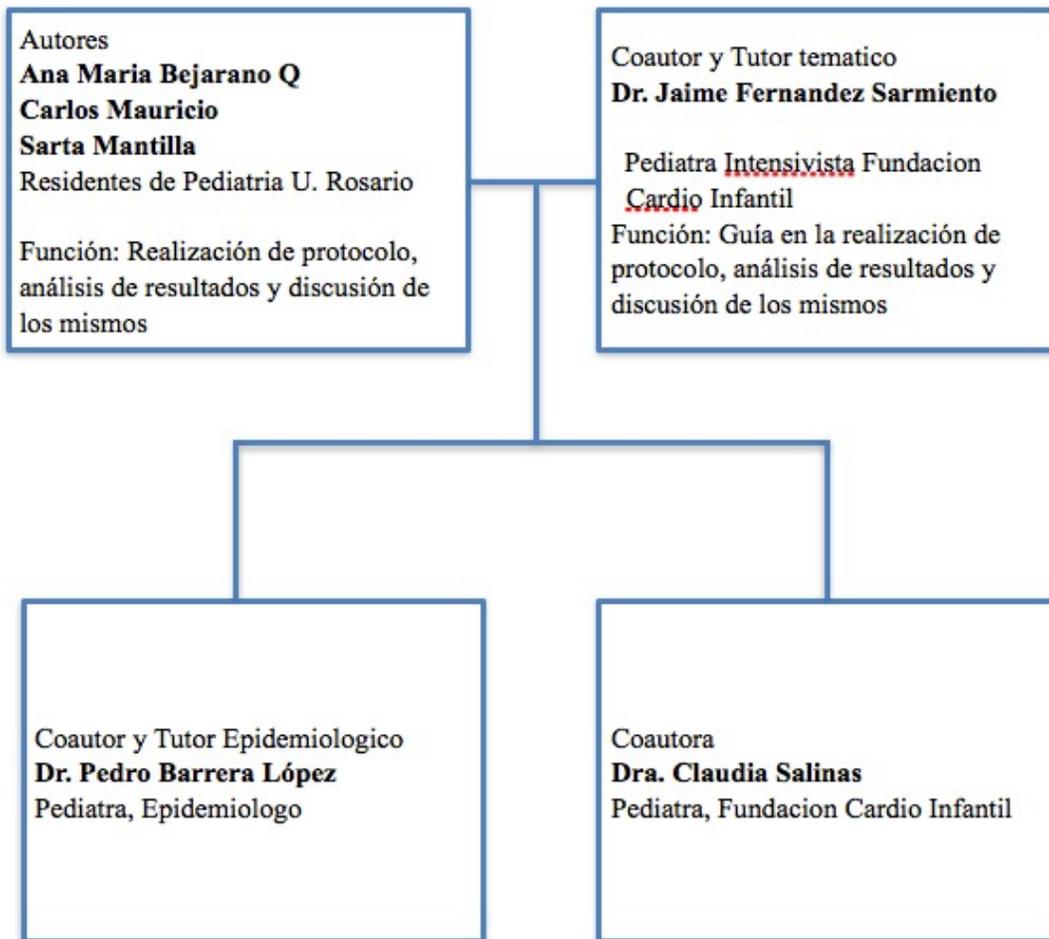
Finalmente se hizo un análisis multivariado con regresión lineal donde se tomaron como variables dependientes los diferentes tiempos de tratamiento y las independientes la intervención educativa y las covariables los desenlaces clínicos (vgr falla orgánica, muerte, choque séptico, sepsis severa, necesidad de ventilación mecánica y uso de vasoactivos.)

14. ASPECTOS ÉTICOS

En el presente estudio se respetarán las normas existentes internacionales y nacionales que son: la Declaración de Helsinki, y la resolución 8430 de 1983 que es la norma Nacional.

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

15. ORGANIGRAMA



16. CRONOGRAMA

Actividad	2014	2017		2018				
	Enero - Noviembre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo
<i>Planteamiento del problema</i>		X						
<i>Pregunta de investigación</i>		X						
<i>Búsqueda de Literatura</i>		X						
<i>Elaboración del Protocolo</i>		X	X	X	X	X		
<i>Corrección del Protocolo</i>				X	X	X		
<i>Presentación al comité científico</i>							X	
<i>Recolección de la Muestra</i>	X							
<i>Análisis Base de Datos</i>							X	
<i>Obtención de Resultados</i>							X	
<i>Análisis de Resultados</i>							X	
<i>Redacción de documento final</i>								X
<i>Evaluación Documento Final</i>								X
<i>Correcciones a Documento Final</i>								X
<i>Presentación Artículo</i>								X
<i>Publicación Artículo</i>								X

17. PRESUPUESTO

EVENTO	ACTIVIDAD	PRESUPUESTO
Planteamiento del Problema	Accesoría Tutor Temático. Recurso Humano, Transporte.	\$1'000.000
Pregunta de Investigación	Asesoría Tutor Temático. Recurso Humano, Transporte.	\$1'000.000
Selección de Grupo de Trabajo	Reunión Tutores. Recurso Humano, Transporte.	\$20'000.000
Búsqueda de la literatura	Búsqueda Internet, apoyo red de bibliotecas, mensajería, Recurso Humano, uso de computador e Impresión, Gasto de servicios públicos: Luz, Agua Teléfono.	\$ 10.000.000
Elaboración de Pre protocolo	Fotocopias, uso de computador, transportes para asesorías, impresiones (Tinta, Hojas y desgaste Equipo), Comestibles, Esferos, servicio de luz agua. Recurso Humano.	\$ 10'000.000

Corrección de Pre protocolo	Transporte, Recurso Humano.	\$ 2'000.000
Presentación a Comité Científico	Fotocopias, Recurso Humano.	\$ 1'000.000
Recolección de datos	Recurso Humano, Uso computador, Comestibles, Luz.	\$10'000.000
Análisis de base de datos	Transportes, Servicios de luz , Agua , teléfono, Uso Computador, Comestibles.	\$ 8'000.000
Redacción de documento final.	Recurso Humano, Impresión Empaste	\$ 12'000.000
Evaluación de documento final	Recurso Humano	\$5'000.000
Correcciones a documento final	Recurso Humano	\$6'000.000
Presentación Tesis	Recurso Humano, Transporte Uso de computador, Salón, Medio Visual.	\$5'000.000
Publicación Tesis	Gastos de Envío, Internet.	\$10'000.000

TOTAL \$98'000.000

18. RESULTADOS

El estudio se realizó en el servicio de urgencias de la Fundación Cardio-Infantil-Instituto de Cardiología en el periodo comprendido entre enero del 2014 y noviembre del 2014, en Bogotá, Colombia. En total consultaron 19836 pacientes pediátricos en el periodo descrito, de los cuáles 4343 tenían patología infecciosa y cursaban con sepsis severa/choque séptico 203 niños.

La mayor parte de los pacientes fueron de sexo masculino, con una predominancia leve, ya que ambos sexos se acercaron al 50%. Solo en aproximadamente 38% de los pacientes se identificó la sepsis al ingreso a urgencias, y de estos se realizó a tiempo esta identificación de acuerdo a la definición establecida por los investigadores en aproximadamente 56% de ellos, mientras que se identificó de manera tardía en el 43% de los casos.

Los tiempos definidos fueron los siguientes: Tiempo 0 (T0) desde que fue trasladado al área de reanimación de urgencias de acuerdo a criterio del pediatra de turno, proveniente de observación ó consultorios, por mal estado general. En la institución está estandarizado que por deterioro clínico se traslada a esta área cuando se necesita monitoreo y/o intervenciones complejas. Desde este momento hasta que el pediatra de urgencias escribió en la historia clínica su diagnóstico se empezó a considerar que existía identificación temprana si transcurrían los siguientes tiempos: máximo 1 hora para choque séptico, 6 horas para sepsis severa.

Al momento del diagnóstico del total de nuestra cohorte el 90% se clasificó como sepsis severa, aproximadamente 7% como choque séptico y el 3% como disfunción multiorgánica. La etiología de la sepsis fue respiratoria en 47%, urinaria en 16%, por bacteriemia en 12%, gastrointestinal en 9%, SNC en 7%, y no se registro foco en 9%. Del total de nuestra población, por su severidad clínica requirió traslado a UCIP el 27% de los niños. De los pacientes que ingresaron a

UCIP el 62% necesitó soporte con ventilación mecánica. Del total de los niños estudiados se tuvo un desenlace fatal en el 3% de los casos.

Del total de pacientes incluidos se indicó inicio de líquidos endovenosos en el 72% de los mismos (147 niños), de los cuales el 36% requirieron bolos de cristaloides isotónicos (lactato de ringer y/o Solución salina) y hasta el 4% requirieron incluso 3 bolos de líquidos. De la población estudiada el 91% de los pacientes requirió antibiótico de acuerdo a criterio del médico tratante. La gran mayoría de los pacientes no necesitó inicio de vasoactivos, tan solo en el 11% de los casos.

Del total de la muestra estudiada, pertenecían al grupo pre-intervención 124 pacientes y post-intervención 79 niños. (Gráfica #1)

Tabla No 6 Distribución de frecuencias absolutas y relativas de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes pediátricos con Sepsis severa / Choque Séptico FCI.

Variable	Categoría	n	%
Sexo	Femenino	98	48.3
	Masculino	105	51.7
	Total	203	100.0
Intervención Educativa	Previo	124	61.1
	Posterior	79	38.9
	Total	203	100.0
Identificación de Sepsis	Si	78	38.4
	No	125	61.6
	Total	203	100.0
Identifico sepsis a tiempo	Si	44	56.4
	No	34	43.6
	Total	78	38.4
Se obtuvo acceso venoso	Si	192	94.6
	No	11	5.4
	Total	203	100.0
Se formularon LEV	Si	147	72.4
	No	56	27.6
	Total	203	100.0

Se inició A/B	Si	186	91.6
	No	17	8.4
	Total	203	100.0
Se iniciaron Vasoactivos	Si	22	10.8
	No	181	89.2
	Total	203	100.0
Se formuló Bolo de cristaloides	Si	75	36.9
	No	128	63.1
	Total	203	100.0
Se formuló 2do bolo	Si	26	12.8
	No	177	87.2
	Total	203	100.0
Se formuló 3er bolo	Si	9	4.4
	No	194	95.6
	Total	203	100.0
Requirió Ingreso a UCIP	Si	55	27.1
	No	148	72.9
	Total	203	100.0
Reingreso a 30 días	Si	8	3.9
	No	195	96.1
	Total	203	100.0
Sepsis Severa	Si	184	90.6
	No	19	9.4
	Total	203	100.0
Choque Séptico	Si	14	6.9
	No	189	93.1
	Total	203	100.0
SFOM	Si	7	3.4
	No	196	96.6
	Total	203	100.0
Requirió VM	Si	34	16.7
	No	169	83.3
	Total	203	100.0
Muerte	Si	6	3.0
	No	197	97.0
	Total	203	100.0

Dentro de las variables con distribución *normal* se evidencia que el peso se agrupo entre 3,4 a 31Kg, siendo el más común de 11Kg. La edad del 63% fue de 1 mes a 9,5 años con un rango que va del mes de vida hasta los 18 años y la edad que más se repite está por debajo del año de vida.

Tabla No 7. Estadígrafos de tendencia central y dispersión de las características clínicas de los pacientes pediátricos con sepsis. FCI.

Variable	n	\bar{x}	s	Moda	Min.	Max.
Peso en Kg	203	17.4	14.0	11.0	2.8	86.0
Edad en Meses	203	57	57	11	1	216
Días de reingreso	203	17	10	2	2	29

El total de reingresos a la institución luego del estudio fue del 3,9% que se dio en promedio a los 17 días, estando la mayoría de pacientes con reingreso entre 1 semana y 27 días.

Respecto a las variables de distribución *no normal*, se encuentra que el puntaje de PRISM III y la probabilidad de muerte derivado de este presenta una amplia variabilidad con rangos que van desde una probabilidad de muerte menor al 1% hasta el 100% con una mediana para el grupo pre intervención de -3.8 (RIC -5.5 – 28.4) y post intervención de -5.5 (RIC -5.5 – 28.4) siendo esta diferencia no estadísticamente significativa ($p=0.08$).

Tabla No 8. Distribución de frecuencias de las variables de desenlace de acuerdo al bolo de cristaloides.

Variable	Categoría	Bolo de Cristaloides Temprano				Total		p
		Si		No		n	%	
		n	%	n	%			
Requirió VM	Si	12	31.6%	6	15.8%	18	47.4%	0.29*
	No	10	26.3%	10	26.3%			
Total		22	57.9%	16	42.1%	38	100.0%	
DMO	Si	3	7.9%	1	2.6%	4	10.5%	0.62**
	No	19	50.0%	15	39.5%			
Total		22	57.9%	16	42.1%	38	100.0%	
Se iniciaron Vasoactivos	Si	8	21.1%	2	5.3%	10	26.3%	0.14**
	No	14	36.8%	14	36.8%			
Total		22	57.9%	16	42.1%	38	100.0%	

Requirió Ingreso a UCIP	Si	14	36.8%	11	28.9%	25	65.8%	1**
	No	8	21.1%	5	13.2%	13	34.2%	
Total		22	57.9%	16	42.1%	38	100.0%	
Muerte	Si	3	7.1%	3	7.1%	6	14.3%	1**
	No	20	47.6%	16	38.1%	36	85.7%	
Total		23	54.8%	19	45.2%	42	100.0%	
*chi-cuadrado								
**P. exacta de Fisher								

El tiempo de traslado a la UCIP fue de 21 horas en la mitad de los pacientes con tiempos que se extienden hasta 2 días en el 75% de los niños, la mediana de la estancia en la unidad de cuidado intensivo fue de 5 días (RIC 3-8). Cuando se analizó la estancia hospitalaria total se encontró una mediana de 7 días (RIC 4-12). De la misma manera la mediana de duración de la ventilación mecánica en toda la población estudiada fue de 4 días (RI 1,5-7).

Todos los pacientes que fallecieron lo hicieron por debajo del día 18 de estancia, el 75% por debajo del día 14 y la mitad falleció antes del día 6 de estancia hospitalaria. En otras palabras, el 50% de nuestros pacientes murió en los primeros 6 días de ingreso al hospital.

Tabla No 9. Prueba no paramétrica de las variables cuantitativas de acuerdo a la presencia de bolos de cristaloides.

Variable	Bolo de Cristaloides Temprano	n	Mediana	Rango Intercuartil		p
Estancia total (días)	Si	22	13	6	19	0.48
	No	16	8	6	15	
Estancia en UCIP (días)	Si	22	8	5	15	0.04
	No	16	5	3	6	
t - Ingreso Urg/UCIP (min)	Si	22	687	391	1683	0.68
	No	16	604	229	2062	
t - Min de Ventilación Mecánica	Si	22	2880	2020	12960	0.39
	No	16	2582	1589	4320	
Tiempo de Muerte (días)	Si	22	1	1	1	
	No	16				

El tiempo de identificación de la enfermedad estuvo relacionado directamente con la severidad de la misma. Es decir, en aquellos pacientes que debutaron con fases más avanzadas de la sepsis con manifestaciones clínicas más floridas, se identificaron en 15 minutos y se trasladaron a ucip, mientras que en los menos enfermos que no se trasladaron el tiempo de identificación fue de 9 horas.

Con respecto a los resultados de inicio de bolo de cristaloides una vez se identificó la sepsis fue de 30 minutos (RIC 8-246 min) antes de la estrategia educativa y una mediana de 0 minutos RIC (0-9 min) luego de la estrategia educativa ($p=0.004$).

Se denominó identificación temprana aquellos pacientes que recibieron el bolo de cristaloides en menos de 30 minutos y tardía mayor ó igual a 31 minutos.

Tabla No 10. Regresión Lineal Jerárquica Interacción entre bolo temprano de cristaloides y variables de desenlace de acuerdo al puntaje PRISM en los pacientes pediátricos con Sepsis, FCI.

Variables	Categoría	Bolo de Cristaloides Temprano		R ²	PRISM	
		Si	No		R ²	p
		n	n			
Muerte	Si	3	3	0.2%	14.5%	0.014
	No	20	16			
Necesidad de VM	Si	13	9	0.8%	38.9%	<0.001
	No	10	10			
Necesidad de Vasoactivo	Si	9	5	1.8%	16.9%	0.007
	No	14	14			

Frente a la descripción de estas asociaciones relacionadas con el tiempo de inicio de reanimación hídrica y los desenlaces clínicos, los pacientes que tuvieron reanimación hídrica temprana necesitaron soporte en ventilación mecánica en el 54,5% de los casos y de los que recibieron bolos de cristaloides de manera tardía necesitaron soporte ventilatorio el 60% de los casos ($p=0.29$). No

obstante, una vez se realizó ajuste de posibles variables de confusión (covariables) utilizando regresión lineal jerárquica y regresión categórica, encontramos que en los pacientes que recibieron reanimación hídrica temprana y que cursaban con escalas de PRISM III más altas ($p < 0.01$) y choque séptico ($p = 0.02$) si existía una diferencia estadísticamente significativa hacia la tendencia a necesitar más soporte en ventilación mecánica con una independencia de las variables de acuerdo a la prueba de Durbin-Watson de 2.3.

De la misma manera los pacientes que recibieron reanimación hídrica temprana la mediana de duración de la ventilación mecánica fue de 2 días (RIC 1.4-9) y de 1.8 días (RIC 1.1-3) para el grupo de reanimación hídrica tardía sin ser estadísticamente significativo esta diferencia ($p = 0.39$).

Tabla No 11. Regresión Categórica de Interacción entre bolo temprano de cristaloides y variables de desenlace acorde a la gravedad de la Sepsis en los pacientes pediátricos, FCI.

Variables	Categoría	Bolo de Cristaloides Temprano		Choque Séptico		Sepsis Severa	
		Si	No	R ²	p	R ²	p
		n	n				
Muerte	Si	3	3	4.1%	0.97	35.6%	0.029
	No	20	16				
Necesidad de VM	Si	13	9	42.7%	0.02	60.3%	<0.001
	No	10	10				
Necesidad de Vasoactivo	Si	9	5	63.4%	<0.001	89.4%	<0.001
	No	14	14				

Los pacientes que tuvieron reanimación hídrica temprana necesitaron 36.4% de los casos soporte vaso activo y el grupo de reanimación tardía (RHT) requirió en el 12.5% ($p = 0.14$). Sin embargo, cuando se realizó ajuste a variables de confusión, utilizando regresión lineal jerárquica y regresión categórica, encontramos que los niños a quienes se les administró reanimación hídrica temprana y tenían escalas de PRISM III más altas ($p = 0.007$) y estaban más

enfermos (choque séptico- $p < 0.001$) tenían más probabilidad de necesitar soporte vasoactivos con una independencia de variables de acuerdo a la prueba de Durbin-Watson de 2.4.

Del grupo de reanimación hídrica temprana evolucionó a falla orgánica múltiple el 13.6% y del grupo de reanimación hídrica tardía el 6,3% ($p = 0.62$).

Necesitó ser trasladado a cuidado intensivo pediátrico el 63.6% de los pacientes que se colocó bolo de cristaloides temprano, y el 68.8% de los que se hizo de manera tardía ($p = 1$).

De los niños que se ingresaron a cuidado intensivo pediátrico, la duración de la estancia tuvo una mediana de 8 días (RIC 5-15) para quienes recibieron bolo de reanimación hídrica temprana y de 5 días (RIC 3-6) para quienes se les administró el bolo de cristaloides de manera tardía ($p < 0.04$) que era concordante con la escala de severidad al momento de presentación.

Con respecto a la estancia hospitalaria total, el grupo que recibió la reanimación hídrica temprana tuvo una mediana de 13 días (RIC 6-19) y el grupo que recibió reanimación tardía una mediana de 8 días (RIC 6-15) con una $p = 0.48$.

Frente al desenlace de mortalidad, encontramos que en el grupo que recibió reanimación hídrica temprana fue del 13% y del grupo que recibió reanimación hídrica tardía fue el 15.8% ($p = 1$). No obstante, al realizar ajuste a variables de confusión utilizando regresión lineal jerárquica y regresión categórica si encontramos diferencias. Observamos que en el grupo de pacientes que tenían escala de PRISM III más alta ($p = 0.01$) y sepsis severa ($p = 0.03$) tenían una tendencia a mayor mortalidad por la gravedad de su enfermedad, independientemente del momento de inicio de la reanimación hídrica. La interacción entre el bolo de cristaloides y la muerte evidencia un cambio menor al 1% en la mortalidad según el momento de colocación del mismo. Esta

interacción se aumenta hasta un 15% una vez se ajustó a la gravedad del paciente según la escala PRISM III. Se mantiene una adecuada independencia entre estas dos covariables con un puntaje Durbin Watson de 2.1. Algo similar se observa cuando se ajusta a la presencia de Sepsis severa modificándose su comportamiento en el 36% de los casos.

19. DISCUSION

La Sepsis sigue siendo un problema importante que condiciona gran morbilidad y mortalidad. Algunas autores describen una tendencia al aumento en diferentes latitudes, con una prevalencia global del 25% según los hallazgos del estudio *SPROUT* (1). Por esta razón, se han intentado analizar los factores que contribuyen a que la enfermedad siga siendo tan frecuente y con desenlaces inadecuados. En este sentido, el consenso más reciente describe que debe hacerse una aproximación basada en paquete de medidas llamadas *Bundle* con lo cual se busca tener mejores desenlaces clínicos. Dentro de esta estrategia se incluye la reanimación hídrica con bolos de cristaloides como un pilar fundamental en la intervención (4).

En nuestra investigación quisimos evaluar la asociación de los bolos de cristaloides colocados antes y después de 30 minutos de identificada la enfermedad sobre algunos desenlaces clínicos. En este sentido encontramos que una vez ajustada a la severidad de la enfermedad evaluada con la escala PRISM III, los niños que recibieron reanimación hídrica antes de treinta minutos tuvieron más necesidad de soporte en ventilación mecánica ($p < 0.01$). Estos hallazgos son concordantes con los de *Sankar J* y cols quienes en un ensayo clínico controlado en niños con choque séptico demostraron que la reanimación hídrica temprana se asociaba con una mayor riesgo de necesitar intubación y soporte con ventilación mecánica (RR 0.62; IC 95% 0.39-0.99) dentro de las primeras 6 y 24 horas de intervención.

De la misma manera, cuando evaluamos la asociación entre la necesidad de agentes vasoactivos con respecto al tiempo de reanimación hídrica ajustado a severidad de enfermedad, se encontró que los pacientes que requirieron más frecuentemente agentes vasoactivos, son aquellos a quienes se les colocó antes de treinta minutos la reanimación hídrica por la severidad de la enfermedad al momento del diagnóstico ($p = 0.007$). Este hallazgo es concordante con los

resultados de estudios previos. *Santahanam* y cols en una investigación randomizada controlada, evaluaron diferentes regímenes de reanimación hídrica con cristaloides y su impacto sobre la necesidad de vasopresores, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la necesidad del uso de los mismos con respecto a la cantidad y estrategia de líquidos utilizada ($p=0001$) (50). Posteriormente *Gelbart B* y cols realizaron una revisión sistemática en este mismo sentido, sin encontrar evidencia suficiente que permita establecer cual es la mejor alternativa de bolos de cristaloides que pueda tener impacto sobre la necesidad de agentes vasoactivos (51), por lo que se considera se necesitan estudios prospectivos que nos permitan aclarar específicamente esta estrategia.

De la misma manera, los hallazgos de nuestra investigación no muestran que la reanimación hídrica en menos de treinta minutos tenga asociación con menos duración de la ventilación mecánica, duración de estancia hospitalaria, necesidad de traslado a cuidado intensivo ni afectar el tiempo de estancia en UCI pediátrica. Consideramos que estos hallazgos son concordantes con las estrategias propuestas frente a que con una sola intervención no podrían llegar a modificarse algunos desenlaces clínicos importantes, en donde la administración de oxígeno, la colocación de un antibiótico de manera rápida entre otras, puedan también tener impacto sobre los desenlaces de la enfermedad. Es por esta razón que el consenso de sepsis en niños sugiere que se deben realizar este paquete de medidas llamadas Bundle de manera simultánea para afectar positivamente estos desenlaces.

Recientemente, *Fernández-Sarmiento* y cols demostraron que cuando se realizaba una intervención educativa para que a los niños con sepsis severa y choque séptico se realicen la estrategia *Bundle* completa recomendada por las guías PALS cuando consultan a urgencias, podría llegar a disminuir la estancia hospitalaria de manera significativa de 11.6 a 7,9 días ($p<0.001$) (4). En este sentido, consideramos que nuestra investigación sugiere que una sola intervención como la reanimación hídrica no tendría asociación con estos

desenlaces porque se necesita una aproximación integral que mejore los resultados en los niños con sepsis severa y choque séptico.

Nosotros consideramos que nuestra investigación tiene varias limitaciones. En principio no tuvimos muchos pacientes que evolucionaran hacia síndrome de falla orgánica múltiple lo que no nos permitió evaluar el impacto sobre esta variable de desenlace. De la misma manera, aunque inicialmente no se observó diferencias en mortalidad, cuando se realizó regresión lineal ajustada a severidad, encontramos que los pacientes con la sepsis en fases más avanzadas se les colocó reanimación hídrica más rápidamente sin afectar desenlaces. Sin embargo dado el bajo número de muertes no podemos realizar conclusiones en este sentido. Adicionalmente, este estudio se realizó en un solo centro hospitalario que es de referencia de patologías de alta complejidad, lo que puede limitar la extrapolación de resultados a otras instituciones. Los datos fueron tomados de la historia clínica lo cual implicó que por el diseño del estudio se pudiera tener sesgo de información, el cuál intentamos controlar evaluando los tiempos de registro en el sistema, siendo una variable que no puede ser modificada y corresponde con el tiempo exacto en que el grupo de médicos tratantes registró la información.

20. CONCLUSION

La sepsis constituye un importante problema de salud pública por su impacto en morbilidad y mortalidad. Una intervención oportuna y con objetivos claros puede mejorar los desenlaces en esta condición. La reanimación hídrica temprana en niños con sepsis severa y choque séptico podría asociarse a mayor necesidad de soporte en ventilación mecánica en los pacientes que se encuentran más gravemente enfermos, sin afectar otros desenlaces clínicos importantes. Se necesitan estudios randomizados y controlados que permitan corroborar estos hallazgos.

21. BIBLIOGRAFIA

1. Bermejo-Martin JF, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, Gandía F, Gómez-Herrerías JI, Gomez-Sanchez E, et al. Defining immunological dysfunction in sepsis: A requisite tool for precision medicine. *J Infect.* 2016;72(5):525–36.
2. 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.
3. Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Bareño-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units. *Pediatr Crit Care Med [Internet].* 2012;13(5):501–8.
4. Fernández-Sarmiento J, Carcillo JA, Salinas CM, Galvis EF, López PA, Jagua-Gualdrón A. Effect of a Sepsis Educational Intervention on Hospital Stay. *Pediatr Crit Care Med [Internet].* 2018;1.
5. Kathryn Maitland, M.B., B.S., Ph.D., Sarah Kiguli, M.B., Ch.B., M.Med., Robert O. Opoka, M.B., Ch.B., M.Med., Charles Engoru, M.B., Ch.B., M.Med., Peter Olupot-Olupot, M.B., Ch.B., Samuel O. Akech, M.B., Ch.B., Richard Nyeko, M.B., Ch.B., M.Med., George M PD, Jane Crawley, M.B., B.S., M.D., Elizabeth C. Russell, M.Sc., Michael Levin, F.Med.Sci., Ph.D., Abdel G. Babiker, Ph.D., and Diana M. Gibb, M.B., Ch.B., M.D. for the FTG. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2483–95.
6. De Souza DC, Shieh HH, Barreira ER, Ventura AMC, Bousso A, Troster EJ. Epidemiology of Sepsis in Children Admitted to PICUs in South America*. *Pediatr Crit Care Med [Internet].* 2016;17(8):727–34.
7. Leisman DE, Doerfler ME, Schneider SM, Masick KD, D'Amore JA, D'Angelo JK. Predictors, Prevalence, and Outcomes of Early Crystalloid Responsiveness Among Initially Hypotensive Patients With Sepsis and

- Septic Shock. Crit Care Med [Internet]. 2017;1.
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest. 1992;101(6):1644–55.
 9. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. Pediatr Crit Care Med [Internet]. 2005;6(1):2–8.
 10. Ja C, Al D, Zaritsky A, National H, Washington G, Med C. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock . PubMed Commons. 1991;266(9):4–5.
 11. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA - J Am Med Assoc. 2016;315(8):801–10.
 12. Toussaint S, Gerlach H, Ph D. Activated Protein C for Sepsis. N Engl J Med. 2009;361(27):2646–52.
 13. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol [Internet]. 2013;13(1):34–45.
 14. Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. Crit Care Med [Internet]. 2001;29(7 Suppl):S99-106.
 15. Gomez HG, Rugeles MT, Jaimes FA. Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis. Infectio [Internet]. 2015; 19(1):40–6.
 16. Charlton M, Sims M, Coats T, Thompson JP. The microcirculation and its measurement in sepsis. J Intensive Care Soc. 2017;18(3):221–7.
 17. Plunkett a., Tong J. Sepsis in children. Bmj [Internet]. 2015;350(jun09 10):h3017–h3017.
 18. Rönkkö R, Juutilainen A, Koivula I, Vänskä M, Nousiainen T, Jantunen E, et al. Changes in the microbiological epidemiology of febrile neutropenia in autologous stem cell transplant recipients. Infect Dis (Auckl) [Internet]. 2018;0(0):1–7.

19. Soeters HM, Blain A, Pondo T, Doman B, Farley MM, Harrison LH, et al. Current Epidemiology and Trends in Invasive Haemophilus influenzae Disease—United States, 2009–2015. *Health Affairs (Millwood)*. 2015;34(3):e451–8. doi:10.1371/journal.pone.0121111
20. Workman JK, Ames SG, Reeder RW, Korgenski EK, Masotti SM, Bratton SL, et al. Treatment of Pediatric Septic Shock With the Surviving Sepsis Campaign Guidelines and PICU Patient Outcomes*. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2016;17(10):e451–8. doi:10.1097/PCC.0000000000000451
21. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. Vol. 45, *Critical Care Medicine*. 2017. 1061-1093 p.
22. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. In: *Critical care medicine*. 2008. p. 296–327.
23. Lin JC, Spinella PC, Fitzgerald JC, Tucci M, Bush JL, Nadkarni VM, et al. New or Progressive Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Pediatric Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2017;18(1):8–16. doi:10.1097/PCC.0000000000000451
24. Jouvett P, Thomas NJ, Willson DF, Erickson S, Khemani R, Smith L, et al. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5):428–39. doi:10.1097/PCC.0000000000000451
25. Regueira T, Andresen M, Mercado M, Downey P. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda durante la sepsis. *Med Intensiva*. 2011;35(7):424–32. doi:10.1016/j.medint.2011.07.001
26. Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;369(26):2525–34. doi:10.1056/NEJMp1301111
27. Carcillo JA, Halstead ES, Hall MW, Nguyen TC, Reeder R, Aneja R, et al. Three Hypothetical Inflammation Pathobiology Phenotypes and Pediatric Sepsis-Induced Multiple Organ Failure Outcome*. *Pediatr Crit Care Med*

- [Internet]. 2017;18(6):513–23.
28. Cancelier AC, Petronilho F, Reinke A, Constantino L, Machado R, Ritter C, et al. Inflammatory and oxidative parameters in cord blood as diagnostic of early-onset neonatal sepsis: A case-control study. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2009;10(4):467–71.
 29. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;369(9):840–51.
 30. Koh IHJ, Menchaca-Diaz JL, Koh TH, Souza RL, Shu CM, Rogerio VE, et al. Microcirculatory evaluation in sepsis: A difficult task. *Shock*. 2010;34(SUPPL. 1):27–33.
 31. Ward NS, Casserly B AA. The Compensatory Anti-inflammatory Response syndrome (CARS) in Critically ill patients. *Clin Chest Med*. 2009;29(4):1–12.
 32. Ruggieri AJ, Levy RJ, Deutschman CS. Mitochondrial dysfunction and resuscitation in sepsis. *Crit Care Clin*. 2010;26(3):567–75.
 33. Singer M. Cellular Dysfunction in Sepsis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2008;29(4):655–60.
 34. Hunt BJ. Bleeding and Coagulopathies in Critical Care. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(9):847–59.
 35. Ford H, Systems H, Re- CW. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. 2001;345(19):1368–77.
 36. The PRISM Investigators*. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock — A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(23):2223–34.
 37. Schey KL, Luther JM, Rose KL. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. 2009;37(2):1–21.
 38. Normansell R, Kew KM, Mansour G. Different oral corticosteroid regimens for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5).
 39. Inwald DP, Butt W, Tasker RC. Fluid resuscitation of shock in children: what, whence and whither? *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1457–9.
 40. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC,

- et al. Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension. *Jama* [Internet]. 2017;318(13):1233.
41. Ortegón L F-SJ. Impacto de la antibioticoterapia empirica temprana en pacientes pediatricos con sepsis en la ucip de FCI. Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario; 2009.
 42. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: A comparative meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(3):625–31.
 43. Oba Y, Lone NA. Mortality benefit of vasopressor and inotropic agents in septic shock: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* [Internet]. 2014;29(5):706–10.
 44. Gelinas JP, Russell JA. Vasopressors During Sepsis: Selection and Targets. *Clin Chest Med*. 2016;37(2):251–62.
 45. Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of Refractory Vasodilatory Shock. *Chest*. 2018
 46. Holodinsky JK, Roberts DJ, Ball CG, Blaser A, Starkopf J, Zygun DA, et al. Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(5):R249.
 47. Chopra A, Kumar V, Dutta A. Hypertonic versus normal saline as initial fluid bolus in pediatric septic shock. *Indian J Pediatr*. 2011;78(7):833–7.
 48. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, et al; American Heart Association: Pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Pediatrics* 2010; 126:e1361–e1399.
 49. Sankar J, Ismail J, Sankar MJ, C.P. S, Meena RS. Fluid Bolus Over 15–20 Versus 5–10 Minutes Each in the First Hour of Resuscitation in Children With Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2017;1.
 50. Santhanam I, Sangareddi S, Venkataraman S, et al: A prospective randomized controlled study of two fluid regimens in the initial management

of septic shock in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24:647–655 14.

51. Ben Gelbart, Neil J. Glassford, Rinaldo Bellomo. Fluid Bolus Therapy-Based Resuscitation for Severe Sepsis in Hospitalized Children: A Systematic Review. *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Oct;16(8):e297-307.