



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**UTILIDAD DEL INDICE DE CHOQUE PARA PREDECIR MORTALIDAD EN  
PACIENTES PEDIATRICOS CON SEPSIS GRAVE O CHOQUE SÉPTICO**

**TESIS**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

**PEDIATRÍA**

PRESENTA

**LILIA NALLELY BACA VELÁZQUEZ**

Residente de 4º. Año Pediatría

**TUTOR**

**DRA. CLAUDIA SORAYA LÓPEZ REYES**

Médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva Pediátrica

**ASESOR METODOLÓGICO**

**DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER**

Médico adscrito a Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

México, D.F.

Enero 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE:

RESUMEN.....	03
ANTECEDENTES.....	04
JUSTIFICACIÓN.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
OBJETIVOS.....	13
HIPOTESIS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	17
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	19
ASPECTOS ÉTICOS.....	21
RESULTADOS.....	21
DISCUSION.....	29
CONCLUSIONES.....	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
ANEXOS.....	36

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la capacidad del IC predecir mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis grave y choque séptico atendidos en una unidad de terapia intensiva pediátrica.

**Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico: cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes entre 1 mes y 16.5 años de edad que durante su estancia en la UTIP del Hospital de pediatría CMN siglo XXI desarrollaron sepsis grave o choque séptico según los criterios establecidos por “*Internacional Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005*” en el periodo comprendido enero del 2012 a abril del 2014. De los registros de enfermería se obtuvo FC y TAS, se calculó el IC al momento en que se estableció el diagnóstico de sepsis (IC 0), a las 2, 4 y 6 horas posteriores (IC2, IC 4 e IC6). Se crearon cuatro grupos, según la gravedad: sepsis grave y choque séptico y según su desenlace: sobrevivientes (pacientes vivos dentro de los 7 días posteriores al diagnóstico) y no sobrevivientes (aquellos que murieron dentro de los 7 días posteriores al diagnóstico).

**Análisis estadístico:** La comparación entre grupos se realizó con U-Mann Whitney. Se calculó la sensibilidad, especificidad del índice de choque a partir del mejor nivel de corte obtenido mediante la elaboración de curvas operantes del receptor (ROC).

**Resultados:** Se incluyeron 165 pacientes, de cuales 137 (83%) presentaron choque séptico y el resto sepsis grave, de los cuales 69 (41.8%) fueron defunciones. Se comparó el valor de las medianas entre grupos, encontrando que en el grupo de sepsis grave se presentó una tendencia a disminuir el valor del IC, mientras que el grupo de choque séptico se observó tendencia a permanecer elevado. Al comparar ambos grupos se encontró significancia estadística solo en los momentos IC 4 e IC 6 ( $p=0.010$  y  $p=0.005$  respectivamente). Por otro lado se compararon los valores de las medianas entre los sobrevivientes y muertos encontrando que en estos últimos el valor se incrementó progresivamente; la comparación entre ambos grupos mostró que la mediana del IC4 e IC 6 fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Al evaluar la eficacia para predecir mortalidad, se encontró que IC4 y el IC6 discriminan entre sobrevivientes y muertos; sin embargo, este último es mejor ya que el área bajo la curva es mayor: 0.70; IC: 95%: 0.62-0.78 vs. 0.85; CI 95%: 0.79-0.92. El mejor punto de corte para ambos fue de 1.95, a las 4 horas de iniciada la reanimación la sensibilidad (S) fue de 87% y la especificidad (E) de 59%, mientras que a las 6 horas la S 89.9% y E del 79.2%. Finalmente se realizaron curvas ROC para el momento IC 6 por grupos de edad para conocer el mejor valor de corte, sensibilidad y especificidad encontrando en el grupo de 1 mes a 12 meses el mejor valor de corte fue 2.05 con una S 82.1 % y E 70.2%, para el grupo 1 año a 2 años el mejor VC fue 1.97 con una S 80.2 % y E 76%; para el grupo de 2 años a 5 años el VC fue 1.85, con una S 80.2 % y E 70%; para el grupo de 5 años a 12 años el VC fue de 1.2 con S 78.2 % y E 68 %; finalmente para los mayores de 12 años el VC fue 1.0 con una S 84.3 % y E: 74%.

**Conclusiones:** La disminución del valor del IC se asocia con mejor pronóstico y su elevación se asocia a mayor mortalidad. El momento de IC 6 es el más útil para predecir mortalidad con ABC de 0.85; IC 95%: 0.79-0.92. El mejor valor de corte para este momento fue de 1.95, con una S del 89.9% y E de 79.2%. Los valores de corte con mayor S y E por grupos de edad fueron: grupo 1 año a 2 años el mejor VC fue 1.97; para el grupo de 2 años a 5 años el VC fue 1.85; para el grupo de 5 años a 12 años el VC fue de 1.2; finalmente para los mayores de 12 años el VC fue 1.0.

**Palabras claves:** Sepsis grave, choque séptico, índice de choque.

## ANTECEDENTES

Según la Organización Mundial de la Salud cada año en el mundo mueren cerca de 11 millones de niños menores de cinco años debido a enfermedades infecciosas. (1)(2) La sepsis en el niño es un importante problema de salud, siendo considerada la principal causa de muerte hospitalaria a nivel mundial. Se ha reportado que un 23% de los niños ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) presentan sepsis, un 4% sepsis grave y un 2% choque séptico con una mortalidad de hasta 55%. (3)

Existen pocos estudios epidemiológicos en Pediatría; uno de los más representativos es el de Watson, Carcillo y Cols., que mostró que de 9,675 niños con sepsis grave, 993 fallecieron (10,3%), que corresponde a una tasa anual de 5.8 por 100 000 niños, y representó el 7% de todas las muertes pediátricas en 1995 en los EEUU. (4)

En Latinoamérica son aún menos los estudios realizados, entre los que sobresalen el realizado por Ribeiro y Moreira en el Hospital Infantil Albert Sabin en Brasil entre 1993 a 1994, que mostró en pacientes con sepsis hospitalizados una mortalidad de 56.1%. (5) Otro estudio realizado en el Hospital del Niño de Ciudad de Panamá entre 1981 y 1992, encontró que de 4,529 admisiones en UCIP, 18% presentó sepsis o choque séptico con una mortalidad de 39%. (6)

En el 2002 la campaña sobreviviendo a la sepsis estableció los lineamientos que impactan la alta mortalidad por sepsis, basándose en el reconocimiento y acciones tempranas de la misma. (1) El diagnóstico de esta entidad en el paciente pediátrico ha transitado por un largo camino, con el propósito de elaborar definiciones aplicables a este grupo de edad, la “*Internacional Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005*” estableció las siguientes definiciones: (7)

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se define como dos de los siguientes criterios, uno de los cuales debe ser temperatura y recuento leucocitario anormales.

- Temperatura central  $>38.5^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$

- Taquicardia o bradicardia definido como la variación por arriba o por debajo de dos desviaciones estándar de lo normal para la edad.
- Ritmo respiratorio mayor de 2 desviaciones estándar sobre lo normal para su edad y/o necesidad aguda de ventilación mecánica no asociada a enfermedad neuromuscular o anestesia.
- Recuento leucocitario elevado o disminuido para la edad (no secundario a quimioterapia) o la presencia de más de 10% de neutrófilos inmaduros.

Sepsis: La presencia probable o documentada de infección con datos de SRIS. (7)

Sepsis grave: sepsis más una de las siguientes:

- a) Disfunción cardiovascular:
  - Definida como hipotensión (TAS <percentil 5 para la edad) a pesar de fluido terapia adecuada (>40ml/kg) por una hora. Necesidad de aminas para mantener una TA adecuada.
  - Dos de las siguientes: acidosis metabólica (DB > 5 mEq/L), aumento de lactato > 2 veces sobre el límite superior, oliguria < 0.5ml/kg/h, llenado capilar >5 segundos, diferencia de temperatura central y extremidades mayor a 3°C. (7)
- b) Síndrome de dificultad respiratoria aguda: definida como la presencia de una relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor 300mmHg, infiltrado bilateral en radiografía torácica y sin evidencia de fallo cardíaco izquierdo. O sepsis más dos o más disfunciones orgánicas (respiratoria, renal, neurológica, hematológica o hepática). (7)

Choque séptico: Sepsis asociado a disfunción cardiovascular. (7)

El entendimiento de las manifestaciones cardiovasculares inducidas por la sepsis son importantes, en la medida en que son los objetivos de la intervención terapéutica en pacientes con hipoperfusión tisular. (8) La sepsis provoca principalmente dos efectos hemodinámicos: hipovolemia relativa y depresión cardiovascular.(9) La hipovolemia relativa es causada por dilatación arterial y venosa que reduce el llenado ventricular derecho; además puede acompañarse de hipovolemia absoluta debida a las pérdidas insensibles, vasodilatación y la fuga capilar inducida por la sepsis, que conducen a la pérdida relativa de volumen, aumento

del gasto cardíaco y disminución de la oxigenación venosa (síndrome de choque hiperdinámico); estas anomalías se denominan colectivamente como choque distributivo. (8)(9).

La evidencia ha demostrado que el choque séptico causa disfunción del miocardio simultáneamente con vasodilatación y taquicardia compensatoria. El tratamiento con líquidos por lo general modifica este patrón mediante el aumento de la precarga; sin embargo, en los sujetos normotensos e hipotensos existe una fracción de eyección disminuida que, de prolongarse conducirá a disfunción ventricular e hipoperfusión tisular secundaria. (10)(11)

La hipoperfusión tisular puede estar presente incluso con una presión sanguínea normal y gasto cardíaco adecuado relacionado con la mala distribución a nivel microvascular y disfunción mitocondrial, aún en presencia de sustratos adecuados.(12) La alteración del flujo de la microcirculación en sepsis incluyen, disfunción endotelial, aumento de la adhesión de leucocitos y plaquetas, depósito de fibrina y eritrocitos, con redistribución local de flujos que conducen a disminución en la presión de perfusión. (13)(14)

Actualmente existen múltiples marcadores bioquímicos que revelan la presencia, gravedad y pronóstico de la sepsis. El más utilizado en la práctica médica es la medición del lactato sérico; sin embargo, no siempre está disponible en algunas unidades o simplemente no se realiza de forma oportuna, ya que los hallazgos clínicos no justifican la medición sistemática del mismo, lo cual retrasa el diagnóstico y tratamiento de los pacientes graves. (15)

El lactato es un indicador para determinar que existe hipoperfusión tisular en la sepsis; es resultado del metabolismo anaerobio secundario a una inadecuada derivación de oxígeno a nivel tisular. El hallazgo de un nivel elevado de lactato en suero ( $> 4$  mmol/L), conlleva un peor pronóstico y una mayor mortalidad. (16)(17) En pacientes con sepsis grave o choque séptico el aumento del lactato no sólo es debido a la hipoxia que condiciona hipoperfusión tisular, sino también es secundario las siguientes alteraciones metabólicas características de estas condiciones:

- Glucólisis acelerada con producción de piruvato y lactato, debido al aumento de la actividad de la bomba Na/K ATP así del músculo esquelético y consumo de ATP en pacientes con sepsis.
  - Inhibición del complejo piruvato deshidrogenasa.
  - Disminución de la depuración del lactato en el hígado.
  - Nivel elevado de catecolaminas durante la inflamación.
  - Incremento en la producción del lactato por las células inflamatorias, como los leucocitos.
- (18)

En niños son pocos los estudios que relacionan el lactato sérico como predictor de sepsis, en el 2012 en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI Huelgas y cols., realizaron un estudio donde se determinó que un nivel sérico de lactato mayor a 2 mmol/L es útil para identificar sepsis grave en pacientes pediátricos con neutropenia y fiebre. (15)

También existen numerosas escalas pronósticas y diagnósticas para clasificar pacientes con sepsis grave o choque séptico, que valoran grados de afección fisiológica y cuyo sinergismo mejora la detección de las alteraciones hemodinámicas presentes; sin embargo, la gran cantidad de datos a analizar como son la toma aislada de signos vitales, el monitoreo invasivo de presión venosa central, tensión arterial aislada, determinación de gases sanguíneos, etc., tienen el inconveniente en cuanto a la seguridad de resultados, tiempo, recursos y costos necesarios para su realización, que las vuelven en extremo complejas para su utilización en la práctica clínica. (19)

En 1967 Allgower y Buri introdujeron por primera vez el término de índice de choque (IC), el cual fue definido como el cociente entre la frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial sistólica (TAS). Ellos observaron (en adultos) que el rango de valor normal de IC era de 0.5 a 0.7, y que un valor  $> 0.9$  se asociaba con necesidad de resucitación, hospitalización y manejo en unidades de cuidado intensivo. Se concluyó que el IC se relaciona con disfunción cardíaca, hipoxia tisular e incremento en la mortalidad. (19)(20)

Posteriormente se han realizado otros estudios con el propósito de valorar la utilidad del IC como marcador de hipoxia celular y de compromiso hemodinámico. Destaca el realizado en 1992 por



Rady y cols., donde se comparó con otras variables hemodinámicas en pacientes con hemorragia aguda. Se encontró que el IC es inversamente proporcional a la pérdida sanguínea, presión arterial y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ( $r = -0.73$ ,  $0.89$  y  $-0.75$ , respectivamente) y se propuso como una medida hemodinámica no invasiva. (21)

En 1994 Rady y cols., comparó el IC con la toma de signos vitales de forma convencional en un servicio de urgencias, para identificar pacientes críticamente enfermos, se incluyeron 274 pacientes que acudieron a dicha unidad, formaron dos grupos: el grupo I ( $n=40$ ) con  $IC > 0.9$  y el grupo II ( $n=234$ ) con  $IC < 0.9$ ; ambos grupos a su llegada tenían signos vitales dentro de límites normales. Del grupo I 23(57.5%) requirieron manejo intensivo inmediato y 45(19.2%) del grupo II con una  $p < 0.01$ . 35(87.5%) del grupo I requirió hospitalización y el grupo II 105(44.8%) con una  $p < 0.01$ . Requirieron manejo en UCI el grupo I, 10(25%) y 13(5.5%) del grupo II con una  $p < 0.01$ . Se concluyó que los pacientes con un  $IC > 0.9$  y signos vitales normales se asocia con aumento de la admisión hospitalaria y la necesidad de tratamiento intensivo inmediato. (22)

Otros estudios realizados han intentado utilizar el IC como un marcador temprano de sepsis como el realizado por Berger y cols. en el 2012 en un departamento de emergencias, el estudio tuvo como objetivo comparar la capacidad del IC con la toma de signos vitales aislada y los datos de SRIS para predecir hiperlactatemia y mortalidad a los 28 días. El estudio incluyó 2,524 pacientes con sospecha de sepsis, aquellos con un  $IC > 0.7$  (15.8%) tuvieron 3 veces más frecuente hiperlactatemia, que aquellos con  $IC$  menor (4.9%). La eficacia del  $IC > 0.7$  para predecir hiperlactatemia tuvo una sensibilidad 83% y especificidad 42%; mostro para predecir mortalidad a los 28 días, una sensibilidad 71% y especificidad 41%. Los autores concluyeron que en pacientes con sepsis sospechada o corroborada que presentan un  $IC < 0.7$  tienen un bajo riesgo de desarrollar sepsis grave, y puede ser útil como herramienta para predecir hiperlactatemia y mortalidad a los 28 días cuando se encuentra  $> 0.9$ . (23)

En el 2012 Yusoff y cols., realizaron un estudio con el objetivo de conocer el valor pronóstico del IC para mortalidad a corto plazo en paciente con sepsis severa y choque séptico. Incluyeron 50 pacientes, el número de casos de sepsis grave y choque séptico fueron 31 (62%) y 19 (38%), respectivamente. Se midió el IC al ingreso ( $IC_1$ ) y a las 2 horas de iniciada la reanimación en el

servicio de urgencias (IC 2). De los pacientes con un IC >0.9 al ingreso (IC 1) murieron 24% y en los pacientes que persistían con un IC > 0.9 a las dos horas de iniciada la reanimación, se observó una mortalidad del 54% en las primeras 24 horas después del ingreso. En el análisis de sensibilidad y especificidad el mejor predictor de muerte fue IC 2 con una sensibilidad del 80.8 %, una especificidad del 79.2%, por lo que se concluyó que puede ser utilizado como un predictor de mortalidad en pacientes que se presentan con choque séptico y sepsis grave. (24)

En niños los valores normales del IC y su potencial papel para diagnosticar sepsis grave o choque séptico no ha sido bien estudiado, debido a la amplia variabilidad de los signos vitales en este grupo de edad. Recientemente se han publicado estudios sobre su aplicación en el diagnóstico y reconocimiento temprano de sepsis, logrando establecer los valores normales de acuerdo a la edad. (25)

Lara D y Cols. realizaron un estudio multicéntrico, tomando de la base de datos “The National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2008” frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica de pacientes sanos, con el objetivo de describir los valores normales de IC específicos para edad y sexo, en mayores de 8 años. (Anexo 1) (26)

Yuki y cols. en el 2013 publicaron un estudio que asoció el IC con mortalidad en pacientes pediátricos, incluyeron 544 pacientes con criterios para sepsis o choque séptico. La mortalidad global fue de 23.7%. Se midió el IC a las 0, 1, 2 y 6 horas y se comparó entre sobrevivientes y no sobrevivientes. Encontrando que la RM a las 0 horas fue de 1.08, (IC 95% 1.04-1.12); RM en la 1 hora 1.09 (IC 95% 1.04-1.13), RM a las 2 horas 1.09 (1.05-1.13) y RM a las 6 horas 1.11 (1.06-1.15). Si el IC a las 6 horas disminuía no se asociaba con mortalidad, y si se mantenía elevado o incrementaba se asoció con incremento en el riesgo de muerte ( $p=0.02$  y  $p=0.03$ , respectivamente). (25)

También Rousseaux y cols., estudiaron 146 niños con diagnóstico de choque séptico. Se formaron dos grupos: sobrevivientes y no sobrevivientes; la mortalidad global fue de 35.1%. A todos se midió el IC a las 0, 1, 2, 4 y 6 horas después del ingreso. Tomando en cuenta el valor mínimo de FC y máximo de TAS crearon los umbrales del IC por grupo de edad, los cuales

fueron: <12 meses: 2.3, de 1-2 años 1.9, de 2-5 años: 1.75, de 5-12 años: 1.3 y para mayores 12 años: 1.0. El riesgo relativo (RR) de muerte asociado a un IC anormal por grupo de edad, fue significativo a las 0, 4 y 6 horas después de la admisión (P= 0.02, P=0.03 y P=0.008 respectivamente). El IC fue significativamente diferente entre sobrevivientes y no sobrevivientes, con un RR de muerte de 2.17 (1.18-3.96) (P=0.01). (27)

En México el único estudio para valorar la utilidad del IC es el realizado por Larios en el 2011, donde incluyeron 47 pacientes adultos con diagnóstico de sepsis grave o choque séptico. La información se obtuvo de los registros clínicos al momento del diagnóstico, encontrando en el análisis una correlación de Pearson de 0.78 entre el IC y los niveles séricos de lactato (p=0.01), lo que confirmó una fuerte relación entre el IC y niveles séricos de lactato como marcadores de sepsis grave y choque séptico. (28) A la fecha no se ha realizado ningún estudio en nuestro país para valorar la utilidad de este parámetro en pacientes pediátricos.

## JUSTIFICACIÓN

Hoy en día la sepsis constituye la primera causa de muerte en pacientes pediátricos hospitalizados, con una alta incidencia y prevalencia en nuestra unidad, es de ahí la importancia de desarrollar nuevas estrategias que permitan reconocer riesgo de mortalidad y así poder implementar medidas terapéuticas oportunas encaminadas a mejorar el pronóstico en este grupo de pacientes.

Existen múltiples marcadores bioquímicos que revelan la presencia, gravedad y pronóstico de la sepsis, no siempre disponibles lo cual retrasa el diagnóstico y tratamiento de los pacientes graves. De lo anterior surge la necesidad de crear herramientas basadas en aspectos clínicos que faciliten su detección temprana; como el IC, definido como la razón matemática entre la FC y la TAS, que ha demostrado ser un marcador de estabilidad hemodinámica. En adultos, valores  $> 0.9$  de IC se han asociado con hipoperfusión y ha demostrado su utilidad para predecir mortalidad con una especificidad 80% y sensibilidad del 80%.

En pediatría son pocos los estudios tendientes a demostrar la utilidad del IC como marcador de hipoperfusión tisular debido a la amplia variabilidad de signos vitales, recientemente se han validado los valores del IC en mayores de 8 años; sin embargo, no se ha estudiado su utilidad en la práctica clínica. Algunos estudios realizados en edad pediátrica han tomando en cuenta el valor mínimo de FC y máximo de TAS por grupo de edad y se han creado valores umbrales del IC:  $<12$  meses: 2.3, de 1-2 años 1.9, de 2-5 años: 1.75, de 5-12 años: 1.3 y para mayores 12 años: 1.0. En base a estos valores el riesgo relativo (RR) de muerte se ha asociado a un IC anormal con significancia estadística.

Con los resultados de este estudio, de demostrarse la utilidad del IC para predecir mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico, entonces será posible proponerlo como una herramienta en el proceso de atención en este tipo de pacientes, que potencialmente podrá impactar en el pronóstico, al permitir la implementación de medidas terapéuticas oportunas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A pesar de los adelantos en el conocimiento de la fisiopatología y manejo de la sepsis la mortalidad sigue siendo elevada, representando la primera causa de muerte en pacientes pediátricos hospitalizados. En buena medida, el pronóstico del paciente con sepsis grave o choque séptico depende de la identificación temprana de estas entidades y una reanimación oportuna.

En la actualidad existen numerosos estudios en adultos que proponen el IC, como un parámetro eficaz, económico y fácilmente disponible para identificar inestabilidad hemodinámica en pacientes con sepsis grave o choque séptico. Así los valores mayores a 0.9 se han relacionado con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, existen pocos estudios realizados en la edad pediátrica, tendientes a valorar la utilidad del IC, ninguno realizado en México. Por lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación:

**¿Cuál es la utilidad del IC para predecir mortalidad en pacientes pediátricos con choque séptico y sepsis grave, atendidos en la unidad de terapia intensiva pediátrica?**

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la capacidad del IC para predecir mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis grave y choque séptico, atendidos en la unidad de terapia intensiva pediátrica.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Establecer el mejor valor de corte para determinar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo del IC para pronosticar la mortalidad, en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico.
2. Describir el comportamiento del IC a partir del diagnóstico de la sepsis grave o choque séptico a las 0, 2, 4 y 6 horas.
3. Determinar los valores de corte por grupos de edad.

## **HIPOTESIS GENERAL**

El IC tiene una sensibilidad de 80% y especificidad del 80% para predecir mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis grave y choque séptico atendidos en la unidad de terapia intensiva.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

**Lugar de realización del estudio:** Unidad Médica de Alta Especialidad de Pediatría, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Mex. DF:

**Diseño:** Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico: cohorte retrospectiva.

**Población de estudio:** Se incluyeron a todos los pacientes pediátricos que desarrollaron sepsis grave o choque séptico durante su estancia en la UTIP, en el periodo comprendido de enero del 2012 a abril del 2014.

### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes de ambos sexos.
2. Pacientes de 1 mes a 16.9 años de edad.
3. Pacientes que durante su estancia en la UTIP desarrollen sepsis grave o choque séptico según los criterios establecidos por la “*Internacional Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005*”. (Ver anexo 2 y 3)

### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes que previo a su ingreso a UTIP, ya tenían el diagnóstico de sepsis grave o choque séptico.
2. Pacientes sometidos a cirugía dentro de las 72 horas previas de la detección de sepsis grave o choque séptico.
3. Pacientes con medicación antihipertensiva en el momento del diagnóstico de sepsis grave o choque séptico como: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueadores, calcio antagonistas, antagonistas de angiotensina II ó alfa antagonistas.
4. Pacientes con medicación antiarrítmica al momento del diagnóstico de sepsis grave o choque séptico como: procainamida, lidocaína, propafenona, propranolol, metoprolol, amiodarona, sotalol, verapamilo, diltiazem, adenosina, digoxina ó isoproterenol.

### **Criterios de eliminación:**

1. Pacientes que no cuenten con registro de FC o TA en el momento del diagnóstico, de sepsis grave o choque séptico o en las siguientes 6 horas de evolución.



2. Pacientes que mueran dentro de las primeras 6 horas posteriores al diagnóstico de sepsis grave o choque séptico.
3. Pacientes con diagnóstico de sepsis grave o choque séptico cuya causa de muerte fue atribuida a otra condición patológica.

**Tamaño de muestra.** Se calculó mediante el programa estadístico EPI-DAT v. 3.1, considerando un sensibilidad del  $80\% \pm 5\%$  con un nivel de confianza del 95%. El resultado fue de 126 pacientes por grupo: sobrevivientes y no sobrevivientes.

**Tipo de muestreo:** no probabilístico, de casos consecutivos.

## DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Tipo de variable	Unidad de medición
Gravedad de la sepsis	Pacientes que cumplan con los criterios de la “ <i>Internacional Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005</i> ”	Criterios de la “ <i>Internacional Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005</i> ” (anexo 3 y 4)  -Sepsis grave: Sepsis más disfunción cardiovascular o respiratoria, mas do o más disfunciones orgánicas  -Choque séptico: Sepsis y disfunción cardiovascular	Cualitativa nominal	Independiente	-Sepsis grave  -Choque séptico
Índice de choque	Cociente entre la frecuencia cardiaca y tensión arterial sistólica	Valor numérico resultado de la división de la frecuencia cardiaca entre tensión arterial sistólica	Cuantitativa Razón	Dependiente	Valor numérico expresado
Desenlace	No sobrevivientes: pacientes que mueran dentro de los primeros 7 días posteriores al diagnóstico, como consecuencia directa de la evolución de la sepsis.	Condición clínica del paciente a los 7 días posteriores al diagnóstico de sepsis grave o choque séptico.	Cualitativa Nominal	Dependiente	-Muerte -Sobrevida
Edad	Periodo de tiempo comprendido desde el nacimiento de una persona, hasta la fecha actual	Tiempo comprendido entre el nacimiento del paciente hasta la a la fecha del ingreso a la UTIP documentado en el expediente clínico.	Cuantitativa discontinua	Universal	Años y meses cumplidos

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Tipo de variable	Unidad de medición
Sexo	Variable biológica genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades: hombre o mujer	Definición de mujer o mujer de acuerdo lo expresado en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Universal	1=Hombre 2=Mujer
Sitio de infección	Localización de un proceso infeccioso en el paciente identificado con base a los hallazgos obtenidos por anamnesis y exploración física, apoyado en estudios de laboratorio y gabinete	Ubicación de un proceso infeccioso en el paciente identificado clínicamente y/o apoyado por aislamiento en cultivos microbiológicos, en el momento del diagnóstico de sepsis grave o choque séptico.	Cualitativa Nominal	Universal	Sepsis, IVU, neumonía, encefalitis, peritonitis, abscesos, etc.
Enfermedad subyacente	Entidad sospechada o confirmada en base a datos clínicos, bioquímicos o de gabinete.	Enfermedad documentada en el expediente, previo al diagnóstico de sepsis grave o choque séptico.	Cualitativa Nominal	Universal	Epilepsia, cáncer, IRC, cardiopatía, ninguna, etc.
Tiempo de estancia hospitalaria	Periodo de tiempo desde el ingreso al hospital, hasta la fecha en que ingresa a la UTIP.	Tiempo comprendido desde el ingreso del paciente, hasta el momento de ingreso a la UTIP.	Cuantitativa Intervalo	Universal	Número de días
Tiempo de estancia en UTIP	Periodo de tiempo desde el ingreso a la UTIP, hasta la fecha que se hace el diagnóstico de sepsis grave o choque séptico	Periodo de tiempo comprendido desde el ingreso a la UTIP, hasta la fecha que se hace el diagnóstico de sepsis grave o choque séptico	Cuantitativa Intervalo	Universal	Días
Momento de la muerte	Periodo de tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico al momento del desenlace.	Número de días que transcurren después del diagnóstico, al momento de la muerte.	Cuantitativa Intervalo	Dependiente	Días

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. El presente estudio se llevó a cabo en la Unidad Médica de Alta Especialidad de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación 3 sur México D. F.
2. Se presentó ante el Comité Local de Investigación y Ética de dicha Unidad; una vez aprobado se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico en el cual se incluyó pacientes entre 1 mes de edad y 16 años 9 meses, que durante su estancia en la UTIP desarrollaron sepsis grave o choque séptico en el periodo comprendido de enero del 2012 a abril 2014.
3. Los casos se seleccionaron del historial de ingresos y egresos de la UTIP, excluyendo inicialmente aquellos casos que a su ingreso tenían el diagnóstico de sepsis grave o choque séptico y aquellos sometidos a procedimiento quirúrgico previo al ingreso, del resto se obtuvo número de afiliación y nombre, posteriormente el investigador busco los expedientes en el archivo clínico y seleccionó aquellos que durante su estancia se estableció el diagnóstico de sepsis grave o choque séptico; se excluyeron los casos que no cumplían los criterios establecidos por la “*Internacional Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005*” (Anexo 2 y 3). Se tomó la información de los expedientes seleccionados de acuerdo a lo establecido en la hoja de recolección de datos. (Anexo 4)
4. A partir de los registros de enfermería, se identificaron los valores de la FC y TAS al momento del diagnóstico de sepsis grave o choque séptico, a las 2, 4 y 6 horas posteriores. Posteriormente se dividió FC entre TAS para obtener el valor de IC correspondiente a dichos momentos (IC 0, IC2, IC4 e IC6)
5. La información clínica y de la evolución de los pacientes se registró en la hoja de recolección de datos (Anexo 4).
6. Con la información obtenida se creó una base de datos.
7. Al concluir la captura se realizó el análisis estadístico correspondiente, se redactaron los resultados y finalmente se publicaran.

## **Análisis estadístico**

Análisis descriptivo: Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias simples y porcentajes; mientras que las cuantitativas se aplicó las pruebas de Shapiro Wilks y Kolmogorov Smirnov, encontrando la distribución de nuestras variables para el IC 0, IC2, IC4 e IC 6 diferente a lo normal, decidiéndose por tanto utilizar la mediana como medida de tendencia central y de dispersión los valores máximos y mínimos.

Análisis inferencial: Para poder comparar el comportamiento del IC entre grupos independientes se aplicó la prueba estadística U-Mann Whitney.

Se calculó la sensibilidad, especificidad del índice de choque a partir del mejor nivel de corte obtenido mediante la elaboración de curvas operantes del receptor (COR).

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 20.0

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El protocolo fue presentado ante el Comité de Investigación y Ética de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, el folio de aprobación fue el R-2014-3603-39. De acuerdo al Reglamento en Materia de Investigación de la Ley General de Salud en su Artículo 17, el presente estudio corresponde a un protocolo sin riesgo porque el método de investigación fue retrospectivo, ya que la información se obtuvo de expedientes clínicos; por lo tanto, no requirió consentimiento informado. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados, no se dará información que revele la identidad de los participantes. La información se guarda de manera confidencial, asignando un número en lugar del nombre de los pacientes.

## RESULTADOS:

De enero del 2012 a abril del 2014 hubo 1,198 ingresos a la UTIP, de los cuales solo 664 fueron de pacientes provenientes de urgencias o alguna de las salas de hospitalización. Al solicitar los expedientes en el archivo se localizaron y revisaron en total 346 expedientes, de los cuales solo 165 fueron incluidos por cumplir con criterios de selección y el resto no fueron incluidos al no contar con la información suficiente en los expedientes clínicos. De los 165 pacientes incluidos 83 (50.3%) fueron mujeres, las edades oscilaron entre 1 mes y 16.5 años con un mediana de 2.4 años; el grupo de edad que más se presentó fueron los lactantes que correspondieron 76 (46.1%), seguido de preescolares, escolares y adolescentes. (Cuadro 1)

**Cuadro No. 1 Datos demográficos de los 165 pacientes estudiados.**

<b>Característica</b>	<b>n (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Masculino	82 (49.7)
Femenino	83 (50.3)
<b>Grupo de edad</b>	
Lactante	76 (46.1)
Preescolar	27 (16.4)
Escolar	37 (22.4)
Adolescente	25 (15.2)
<b>Padecimiento de base</b>	
Oncológicos	33 (20)
Cardiovasculares	30 (18.2)
Gastrointestinales	30 (18.2)
Neurológicos	25 (15.2)
Hematológicas	12 (7.3)
Sano previamente	12 (7.3)
Genopatías	8 (4.8)
Inmunológicas	8 (4.8)
Respiratorias	3 (1.8)
Endocrinológicas	2 (1.2)
Renales	2 (1.2)
<b>Motivo de ingreso a la UTIP</b>	
Neumonía adquirida en la comunidad	37 (22.4)
Complicaciones oncológicas	32 (19.4)
Crisis convulsivas/Estado epiléptico	21 (12.7)
Estado postparo cardiorrespiratorio	13 (7.9)
Sepsis abdominal	11 (6.7)
Neumonía intrahospitalaria	10 (6.1)
Otros	41 (24.8)

**Motivo de ingreso a UTIP:** Falla cardíaca 6 (3.6%), neuroinfección 4 (2.4%), Hemorragia intracraneal 4(2.4%), sepsis 3 (1.8%), polirradiculoneuropatías 3((1.8%), derrame pleural 3(1.8%, sangrado de tubo digestivo 3(1.8%), encefalopatía hepática 3 (1.8%), broncoespasmo severo 2 (1.2%), edema agudo pulmonar 2 (1.2%), crisis de hipoxia 2 (1.2%), Bloque A-V 1(0.6%), choque hipovolémico 1(0.6%), infección quirúrgica 1(0.6%), cetoacidosis diabética 1(0.6%), traqueítis bacteriana 1(0.6%), gastroenteritis infecciosas 1(0.6%).

De los pacientes ingresados al estudio, solo 12 (7.3%) fueron previamente sanos, el resto presentaba un padecimiento de base antes de ingresar a la UTIP; los padecimientos más frecuentes fueron los oncológicos 33(20%); seguido por los padecimientos cardiovasculares 30 (18.2%), y gastrointestinales 30 (18.2%). (Cuadro 1)

**Cuadro 2. Características del evento de descompensación hemodinámica (n = 165)**

Característica	n (%)
<b>Gravedad de la sepsis</b>	
Choque Séptico	137 (83)
Sepsis grave	28 (17)
<b>Foco infeccioso</b>	122 (73)
Neumonía intrahospitalaria	33 (20)
Neumonía asociada a ventilador	28 (16.9)
Neumonía adquirida en la comunidad	21 (12.7)
Bacteremia	14 (8.5)
Sepsis abdominal	13 (7.8)
Asociado a CVC	10 (6.1)
Neuroinfección	2 (1.2)
Absceso perirenal	1 (0.6)
<b>Cultivos con desarrollo microbiológico</b>	42 (25.4)
Hemocultivos periféricos	23 (13.9)
Cultivo de catéter venoso central	10 (6.0)
Cultivo de secreción bronquial	8 (4.8)
Urocultivo	1 (0.6)
<b>Aislamiento microbiológico</b>	42 (25.4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 (5.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (4.8)
<i>Escherichia coli</i>	7 (4.2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	5 (3.0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (2.4)
Otros	9 (5.5)

**Aislamiento microbiológico:** *Streptococcus pneumoniae* 2 (1.2%), *Acinetobacter baumani* 2 (1.2%), *Staphylococcus epidermidis* 1 (0.6%), *Burkholderia cepacia* 1 (0.6%), *Enterococcus fecalis* 1 (0.6%), *Candida parapsilosis* 1 (0.6%) y *Candida flumata* 1(0.6%).

Antes del ingreso a la UTIP, la mayoría de los pacientes provenían del servicio de admisión continua 73 (44.2%), seguido de los servicios de lactantes 56 (33.9%), escolares 26 (15.7%) y preescolares 10 (6.0%), con un tiempo de estancia intrahospitalaria previo a la descompensación entre 1 y 124 días con una mediana de 10 días. El motivo de ingreso más frecuente fue la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) 37 (22.4%), seguido por complicaciones oncológicas 32 (19.4%) y estado epiléptico y/o crisis convulsivas 21 (12.7%). (Cuadro 1)



Por otro lado, los días de estancia en la UTIP entre su ingreso y el momento del diagnóstico de sepsis grave o choque séptico oscilaron entre 1 y 94 días con una mediana de 5 días. En el momento de la descompensación hemodinámica, a 122 (73%) pacientes se tenía identificado un foco infeccioso, el más frecuente fue la neumonía intrahospitalaria (NIH) 33(20%) seguida de neumonía asociada a ventilador 28 (12.7%), neumonía adquirida en la comunidad (NAC) 21 (12.7%); sin embargo, solo en 23 (13.9%) tuvieron desarrollo microbiológico en hemocultivos periféricos. (Cuadro 2)

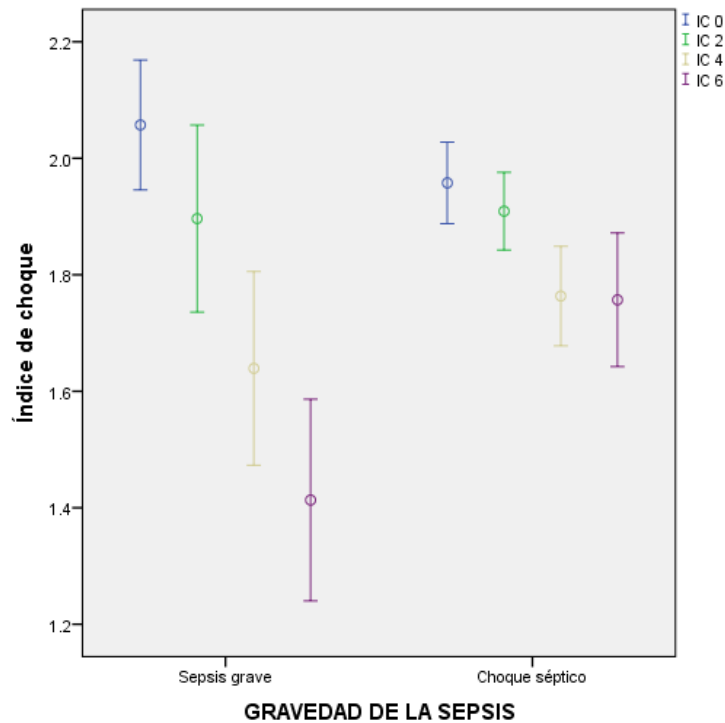
Con base a lo establecido por la “*Internacional Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005*” de los 165 pacientes incluidos 137 (83%) cumplieron criterios de choque séptico, y el resto de sepsis grave; de los cuales durante la reanimación, solo 28 (17%) recibieron cristaloides como único manejo de la descompensación, el resto requirió además apoyo aminérgico para mejorar sus condiciones hemodinámicas. La combinación de aminas más frecuentemente usada fue dobutamina y adrenalina 32 (19.4%). A pesar del tratamiento establecido para mejorar las condiciones de los pacientes, se presentaron 69 (41.8%) defunciones atribuidas a choque séptico; la muerte se presentó dentro de los primeros 7 días posteriores al diagnóstico, con un mínimo de 1 día y una mediana de 3 días.

Tomando las mediciones de FC y TAS desde el momento de la sospecha de sepsis grave o choque séptico y consecutivamente cada 2 horas por las primeras 6 horas se determinó el índice de choque (IC) para cada sujeto en cada momento de medición, para construir 4 momentos de análisis en el tiempo (IC 0, IC2, IC4 e IC6) y se realizó una comparación del IC en cuatro grupos: según su gravedad (sepsis grave vs choque séptico) y su desenlace (sobrevivientes y muertos).

En toda la población en los momentos IC 0, IC 2, IC 4 e IC 6 el valor de las medianas fueron 2.0, 2.0, 1.8 y 1.6, respectivamente. Mientras que al analizar de acuerdo por la condición del paciente, en el grupo de sepsis grave el valor de la mediana en los momentos fueron 2.1, 2.0, 1.6 y 1.4, en comparación con 2.0, 2.0, 1.9 y 1.7 del grupo choque séptico. Como se observa en el Gráfico 1, el valor de las medias IC disminuye progresivamente en el grupo de sepsis grave, lo cual no ocurrió en los pacientes con choque séptico en donde existe una tendencia a permanecer más elevado. Desde el punto de vista estadístico, al comparar los valores de IC entre ambos grupos en

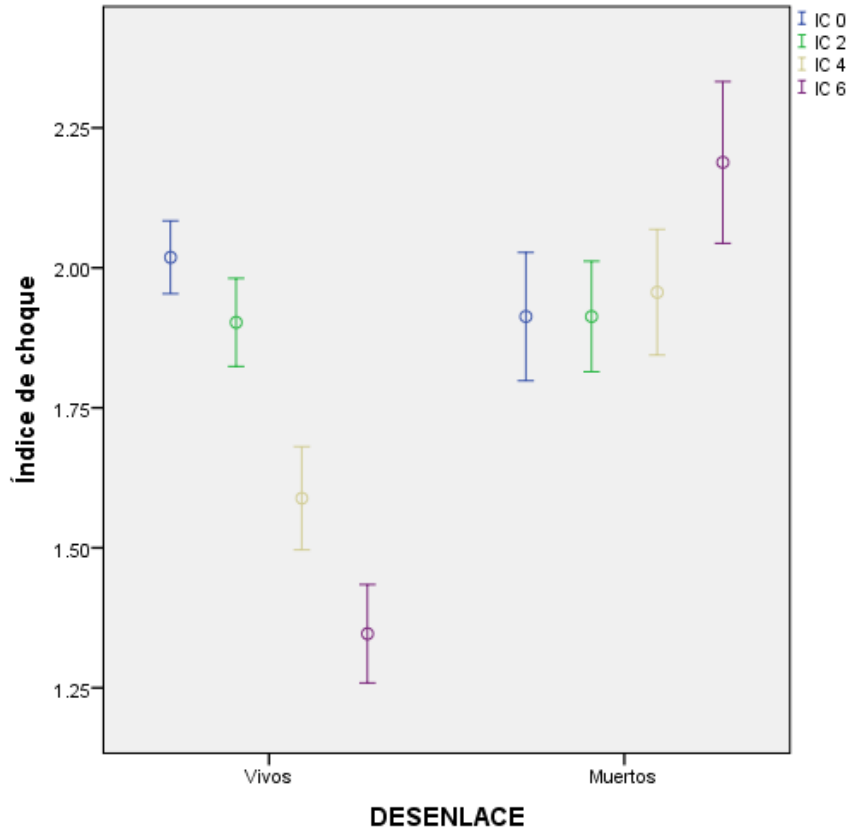
el momento “0” y a las 2 horas no hubo significancia estadística ( $p= 0.344$  y  $p=0.593$ , respectivamente) pero es muy clara esa diferencia en el IC 4 e IC 6 ( $p=0.01$  y  $0.005$ )

**Grafico 1. Comparación índice de choque de acuerdo con la gravedad de los pacientes en las 4 mediciones: IC0, IC2, IC4, IC6**



Por otro lado, al analizar el comportamiento del IC entre los que sobrevivieron y murieron, se determinó que en el grupo de sobrevivientes el valor de la mediana en los momentos IC 0, IC 2, IC 4 e IC 6 fueron 2.0, 2.0, 1.6 y 1.30, mientras que los valores en el grupo de muertes fueron 2.0, 2.1, 2.2 y 2.4, respectivamente. Como se muestra en el Gráfico 2, la media del IC0 fue similar entre los dos grupos ( $p=0.642$ ); sin embargo, en los IC2, IC4 e IC6 se observa como el valor tiende a disminuir en los sobrevivientes, mientras que en los pacientes que finalmente fallecieron el valor va incrementando lo cual fue estadísticamente significativo (IC 2  $p=0.045$ , IC 4  $p=0.000$  e IC 6  $p=0.000$ ). (Grafico 2)

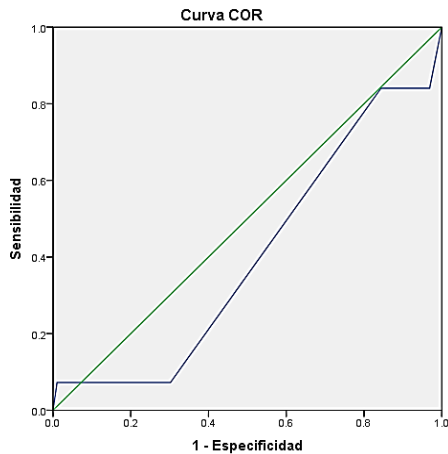
**Gráfico 2. Comparación índice de choque entre vivos y muertos en las 4 mediciones: IC0, IC2, IC4, IC6**



Se calculó la curva operante de receptor (ROC) para tratar de identificar si los valores de IC 0, IC2, IC4 e IC6 podrían identificar quienes tenían mayor probabilidad de morir (Gráfico 3). Como se observa, los momentos IC0 e IC 2 no discrimina entre quienes sobrevivieron o fallecieron, pero si para IC4 e IC6; sin embargo, este último es mejor ya que el área bajo la curva (ABC) es mayor: 0.70; IC: 95%: 0.62-0.78 vs. 0.85; CI 95%: 0.79-0.92. Por último, el mejor punto de corte para el IC4 e IC 6 fue de 1.95; a las 4 horas de iniciada la reanimación la sensibilidad fue de 87% y la especificidad de 59%, mientras que a las 6 horas la sensibilidad fue de 89.9% y la especificidad del 79.2%.

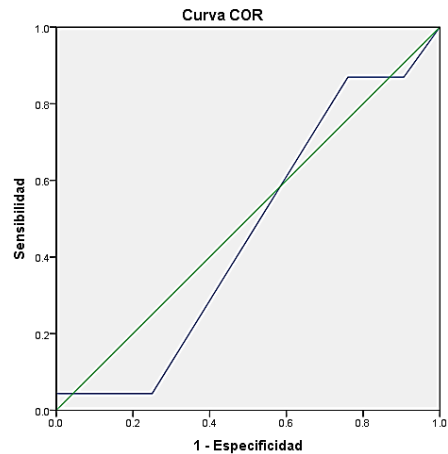
**Grafico 3. Curva operante del receptor (COR) como predictor de mortalidad del índice de choque en el momento IC0, IC2, IC4 e IC6.**

### Índice choque 0



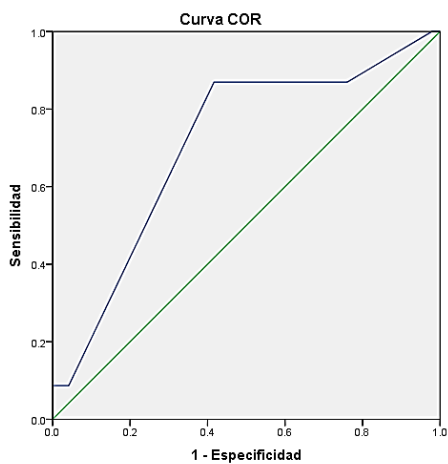
**Área bajo la curva:**  
0.40; IC95%: 0.31-0.49

### Índice choque 2



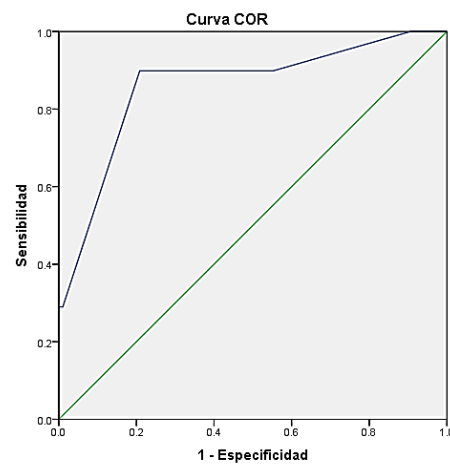
**Área bajo la curva:**  
0.45; IC95%: 0.37-0.54

### Índice choque 4



**Área bajo la curva:**  
0.70; IC95%: 0.62-0.78

### Índice choque 6



**Área bajo la curva:**  
0.85; IC95%: 0.79-0.92

Finalmente se estudió el comportamiento del IC por grupos de edad, tomando en cuenta los siguientes rangos: de 1 mes a 12 meses, 1 año a 2 años, de 2 años a 5 años, de 5 años a 12 años y mayores de 12 años. Primero se compararon las medianas por cada grupo de edad entre sobrevivientes y defunciones, como se muestra en el cuadro 3, donde se observa como los valores de IC en los diferentes momentos tienen una relación inversa a la edad de los pacientes.

Cuadro 3. Comparación del índice de choque en los diferentes grupos de edad

	IC 0		IC 2		IC 4		IC 6	
	Sobrevive	Defunción	Sobrevive	Defunción	Sobrevive	Defunción	Sobrevive	Defunción
1m-12m	2.2	2.1	2.1	2.1	1.9	2.4	1.6	2.5
1 año-2 años	2.1	2.2	2.1	2.3	1.8	2.4	1.8	2.6
2 años-5 años	1.85	1.9	1.95	1.9	1.4	2.0	1.2	2.2
5 años-12 años	1.8	1.8	1.6	1.65	1.3	1.7	1.0	1.95
Mayores de 12 años	1.3	1.6	1.4	1.5	1.1	1.5	1.0	1.5

Finalmente se realizaron curvas ROC para tratar de identificar en mejor valor de corte (VC) en los diferentes grupos de edad resultando que para el grupo de 1 mes a 12 meses el mejor valor de corte fue 2.05 con una S 82.1 % y E 70.2%, con ABC 0.958 IC 95% (0.905-1.000); para el grupo 1 año a 2 años el mejor VC fue 1.97 con una S 84.2 % y E 76%, con un ABC 0.998 con IC 95% (0.989-1.00); para el grupo de 2 años a 5 años el VC fue 1.85, con una S 80.2 % y E 70%, con un ABC 0.972 IC 95% (0.914-1.000); para el grupo de 5 años a 12 años el VC fue de 1.2 con S 78.2 % y E 68%, con un ABC 0.830 IC 95% ( 0.945-0.967); finalmente para los mayores de 12 años el VC fue 1.0 con una S 84.3 % y E: 74%, con un ABC 0.744 IC95% (0.545-0.942).

## DISCUSION

La sepsis en el niño es un importante problema de salud, siendo considerada la principal causa de muerte hospitalaria a nivel mundial. A pesar de los importantes avances en el manejo, aún existe una alta morbilidad y mortalidad secundaria a sepsis grave y choque séptico; por esta razón es necesario contar con herramientas clínicas que ayuden a la detección temprana de estas condiciones para poder implementar medidas terapéuticas que modifiquen su pronóstico.

Los estudios en adultos han sido capaces de identificar valores de corte para el IC que se asocian con un peor pronóstico y han logrado determinar su especificidad y sensibilidad para predecir mortalidad; sin embargo, son muy pocos los estudios realizados en la edad pediátrica lo cual parece estar relacionado con la amplia variabilidad de signos vitales.

El IC se ha utilizado como marcador hipoperfusión tisular desde su introducción en 1967. (19) Desde entonces se han realizado múltiples estudios como el realizado por Berger y cols. en el que comparó el IC con la toma de signos vitales aislada y los datos de SRIS para predecir hiperlactatemia y mortalidad en pacientes adultos con sospecha de sepsis en una unidad de urgencias. Fue un estudio retrospectivo que incluyó 2,524 pacientes y se hizo una sola medición del IC al ingreso; aquellos con un IC  $>0.7$  (15.8%) tuvieron 3 veces más frecuente hiperlactatemia, que aquellos con IC menor (4.9%). La eficacia del IC  $>0.7$  para predecir hiperlactatemia tuvo una sensibilidad 83% y especificidad 42%, y para predecir mortalidad a los 28 días una sensibilidad 71% y especificidad 41%. (23) A diferencia de este estudio, el nuestro se realizó en una población pediátrica en una UTIP, además se realizaron varias mediciones del IC desde el diagnóstico de sepsis grave o choque séptico, cada 2 horas hasta las 6 horas posteriores logrando encontrar como similitud con este estudio que a mayor valor de IC, mayor asociación con mortalidad; sin embargo, nuestro estudio evaluó la mortalidad dentro de los primeros 7 días posteriores al diagnóstico y no a 28 días.

Otro estudio en adultos con relevancia fue el realizado por Yusoff y cols., (24) quienes incluyeron 50 pacientes, siendo el número de casos de sepsis grave y choque séptico de 31 (62%)

y 19 (38%) respectivamente. Se midió el IC al ingreso (IC 1) y a las 2 horas de iniciada la reanimación en el servicio de urgencias (IC 2). De los pacientes con un IC >0.9 al ingreso (IC 1) murieron 24%; y en los pacientes que persistían con un IC > 0.9 a las dos horas de iniciada la reanimación se observó una mortalidad del 54% en las primeras 24 horas después del ingreso. En su análisis encontraron que si el IC permanece elevado a las 2 horas de iniciada la reanimación se asocia con mayor mortalidad; en nuestro estudio al comparar el comportamiento del IC entre sobrevivientes y no sobrevivientes se encontró que al presentar mejoría de forma temprana (IC 4) relaciona con mejor pronóstico.

En el mismo estudio también se realizó análisis de sensibilidad y especificidad con el valor de corte de 0.9, el mejor predictor de muerte fue el IC 2 con una sensibilidad del 80.8 %, una especificidad del 79.2%. (24) En el presente estudio calculó la curva ROC para el valor con la mejor sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad en pacientes con sepsis grave y choque séptico que es 1.95; encontrando que el mejor predictor de mortalidad es el momento IC 6 con un área bajo la curva (ABC) 0.85; CI 95%: 0.79-0.92. En este punto la sensibilidad es del 89.9% y la especificidad del 79.2 % la sensibilidad y especificidad fue similar a la publicada en el estudio de Yusoff, pero el valor de corte es mayor en la edad pediátrica.

Yuki y cols. (25) en el 2013 publicaron un estudio retrospectivo que asoció el IC con mortalidad en pacientes pediátricos, incluyeron 544 pacientes con criterios para sepsis o choque séptico hospitalizados en UCI. La mortalidad global fue de 23.7%. Se midió el IC a las 0, 1, 2 y 6 horas y se comparó entre sobrevivientes y no sobrevivientes. Encontrando que la RM a las 0 horas fue de 1.08, (IC 95% 1.04-1.12); RM en la 1 hora 1.09 (IC 95% 1.04-1.13), RM a las 2 horas 1.09 (1.05-1.13) y RM a las 6 horas 1.11 (1.06-1.15). Si el IC a las 6 horas disminuía no se asoció con mortalidad, y si se mantenía elevado o incrementaba se asoció con incremento en el riesgo de muerte ( $p=0.02$  y  $p=0.03$ , respectivamente). En el presente estudio al comparar el IC entre sobrevivientes y muertos se encontró que valores más altos de IC a las 4 y 6 horas se asocian con mortalidad ( $p<0.05$ ) y cuando el IC disminuye a las 4 y 6 horas de iniciada la reanimación se asocia con mejor pronóstico.

Rousseaux y cols., (27) estudiaron 146 niños con diagnóstico de choque séptico. Se formaron dos grupos: sobrevivientes y no sobrevivientes; la mortalidad global fue de 35.1%. A todos se midió

el IC a las 0, 1, 2, 4 y 6 horas después del ingreso. Los umbrales del IC por grupo de edad fueron: <12 meses: 2.3, de 1-2 años 1.9, de 2-5 años: 1.75, de 5-12 años: 1.3 y para mayores 12 años: 1.0. En nuestro estudio se calculó el valor de corte, sensibilidad y especificidad para cada grupo de edad resultando: en el grupo de 1 mes a 12 meses el mejor valor de corte fue 2.05 con una S 82.1 % y E 70.2%, para el grupo 1 año a 2 años el mejor VC fue 1.97 con una S 84.2 % y E 76%; para el grupo de 2 años a 5 años el VC fue 1.85, con una S 80.2 % y E 70%; para el grupo de 5 años a 12 años el VC fue de 1.2 con S 78.2 % y E 68%; finalmente para los mayores de 12 años el VC fue 1.0 con una S 84.3 % y E: 74%. En su estudio el riesgo relativo (RR) de muerte asociado a un IC anormal para el grupo de edad, fue significativo a las 0, 4 y 6 horas después de la admisión (P= 0.02, P=0.03 y P=0.008 respectivamente). El IC fue significativamente diferente entre sobrevivientes y no sobrevivientes, con un RR de muerte de 2.17 (1.18-3.96) (P=0.01). En nuestro estudio se observó que la mediana al momento del diagnóstico (IC 0) fue el mismo para ambos grupos (p=0.642); sin embargo, en los IC2, IC4 e IC6 los valores tienden a disminuir en los sobrevivientes, mientras que en los pacientes que finalmente fallecieron el valor va incrementando; esta diferencia fue estadísticamente significativa (p=<0.05). Por lo tanto en ambos estudios se concluye que la persistencia de un IC elevado se asocia con mayor mortalidad y que cuando se observa una disminución del IC desde una etapa temprana, existe mayor sobrevivencia.

Como hallazgo adicional en este estudio se comparó el comportamiento del IC entre los pacientes que presentaron sepsis grave y choque séptico encontrando que no existió diferencia significativa en los valores de IC entre los grupos de evaluación en el momento “0” ni a las 2 horas pero fue muy clara esa diferencia entre uno y otro grupo en los valores obtenidos en los momentos IC 4 e IC 6; este hallazgo puede ser secundario a que hubo respuesta clínica en el grupo de sepsis grave, seguramente debido a medidas terapéuticas implementadas. Claramente, el impacto mayor en la reducción del IC se observa en el grupo de sepsis grave dado que los niveles de IC en el choque séptico fueron claramente mayores IC 4 e IC 6 (p=0.010 y p=0.005 respectivamente).

Las limitaciones de este estudio radican en el tamaño de la muestra la cual comparada con otros estudios fue pequeña y a pesar de ello se encontró significancia estadística entre ambos grupos, lo cual puede ser secundario a que los expedientes revisados solo son una muestra no significativa del total de pacientes con diagnóstico de sepsis grave o choque séptico en nuestra UTIP. La



recolección al ser retrospectiva está limitada a la información documentada en los expedientes, la cual en muchas ocasiones fue insuficiente y errónea, por lo que se tuvo que eliminar varios pacientes del estudio. Por esta razón parece conveniente realizar en un futuro un estudio prospectivo que permita al investigador obtener de forma más fidedigna la información a analizar. Otra de las limitaciones fue el número de pacientes que presentaron sepsis sin foco clínicamente evidente 43 (26.1%) lo que puede hacer sospechar en que la causa de la descompensación hemodinámica pudo ser secundaria a otro padecimiento y tomando en cuenta que el IC puede ser modificado por cualquier otra causa de bajo gasto (como choque hipovolémico, choque neurogénico, etc.) esto aunado a que en pocos pacientes se logró documentar microbiológicamente la infección 42 (25.4%), lo cual constituye otra debilidad del estudio por lo que en estudios futuros se deberán plantear de forma prospectiva, que permitan controlar más las variables y quizás plantear que este grupo de pacientes se analice de forma independiente.

Existen 5 estudios realizados a nivel mundial en población pediátrica para evaluar la utilidad de IC en pacientes con sepsis, en ninguno de ellos se han descrito valores de S y E, por lo que una fortaleza en este estudio es la creación de un valor de corte que permite conocer dichos valores los cuales son similares a los descritos en la literatura internacional. En México solo existen dos estudios realizados en adultos ninguno en edad pediátrica, lo que constituye otra fortaleza al ser el primer estudio en este grupo de pacientes en el nuestro país. La descripción de la población también constituye una fortaleza en este estudio, ya que nos permite conocer sus características a diferencia de los estudios antes realizados; además para la inclusión de estos pacientes en el estudio se utilizaron los criterios internacionales establecidos por la utilización de una escala internacional (*“Internacional Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005”*) (7) para sepsis grave y choque séptico.

## CONCLUSIONES:

1. En pacientes con sepsis grave o choque séptico, un valor de IC elevado a las 4 horas de iniciada la reanimación es útil para predecir mortalidad con un ABC 0.70; IC:95%: 0.62-0.78. El valor de corte con mayor especificidad y sensibilidad fue 1.95; en este punto la sensibilidad es de 87% y la especificidad de 59%.
2. Un valor de IC elevado a las 6 horas de iniciada la reanimación fue el más útil para predecir mortalidad con un ABC de 0.85; IC 95%: 0.79-0.92%. El valor de corte con mayor especificidad y sensibilidad fue 1.95; en este punto la sensibilidad es del 89.9% y la especificidad del 79.2%.
3. La persistencia de un IC elevado se asocia con mayor mortalidad y que cuando se observa una disminución del IC desde una etapa temprana como a las 4 horas se asocia con mejor pronóstico.
4. Los valores de corte con mayor sensibilidad y especificidad por grupos de edad son: en el grupo de 1 mes a 12 meses el mejor valor de corte fue 2.05; para el grupo 1 año a 2 años el mejor VC fue 1.97; para el grupo de 2 años a 5 años el VC fue 1.85; para el grupo de 5 años a 12 años el VC fue de 1.2; finalmente para los mayores de 12 años el VC fue 1.0.
5. El IC es una herramienta útil en la evaluación hemodinámica en pacientes con sepsis grave o choque séptico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bryce J, Boschi Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365: 1147-1152
2. World Health Report 2005 Make every mother and child count. Statistical Annex, p.190. Disponible en: URL <http://www.who.int/whr/2005/en/>. Consultado en enero del 2009.
3. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 536-555.
4. 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; 167:695-701.
5. Ribeiro AM, Moreira JLB. Epidemiologia y etiología de la sepsis en la infancia. *J Pediatr (Rio J).* 1999; 75 (1): 39-44.
6. Sáez-Llorens X, Vargas S, Guerra F, Coronado L. Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric in patients with severe systemic infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14:557-561.
7. Goldstein B, Giroir B Randolph A. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-7.
8. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993; 328: 1471-7.
9. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348:138-50.
10. Kumar A, Haery C, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 16:251-287.
11. Zanotti Cavazzoni SL, Dellinger RP. Hemodynamic optimization of sepsis induced tissue hypoperfusion. *Crit care* 2006; 10 (Suppl 3):S2.
12. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1825-1831.
13. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:98-104.
14. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729-32.
15. Huelgas, A. Utilidad de los niveles séricos del lactato en el diagnóstico temprano de sepsis grave y choque séptico [tesis doctoral]. HP CMN Siglo XXI. UNAM.

16. Younger JG, Falk JL, Rothrock SG. Relationship between arterial and peripheral venous lactate levels. *Acad Emerg Med* 1996; 3:730–4.
17. Falk JL, Rackow EC, Leavy J, et al. Delayed lactate clearance in patients surviving circulatory shock. *Acute Care* 1985;11:212–5.
18. Mikkelsen M, Miltiades A, Gaieski D, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37:1670–7.
19. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al : Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94:1176-1186.
20. Shoemaker WC, Appel PL, Waxman K, et al: Clinical trial of survivor’s cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med* 1982; 10: 398-403.
21. Rady M, Nightingale P, Roderick A, Little, J. Shock Index: a reevaluation in acute circulatory failure. *Resuscitation* 1992; 23:227-234.
22. Rady M, Smithline H, Blake H, et al. A Comparison of the Shock Index and Conventional Vital Signs to Identify Acute, Critical Illness in the Emergency Department. *Ann Emerg Med.* 1994; 24:685-690. Jeremie Rousseaux MD. Prognostic Value of Shock Index in Children With Septic Shock. *Pediatric Emergency Care* 2013; 29: 1055-1059.
23. Berger, MD, MS, Jeffrey Green, MD, Timothy Horeczko, MD MSCR. Shock Index and Early Recognition of Sepsis in the Emergency Department: Pilot Study. *Western Journal of Emergency Medicine* 2013; 14:168-174.
24. Yussof SJ, Zakria MI, Mohamed FL, Bujang MA. Value of Shock Index in prognosticating the short-term outcome of death for patients presenting with severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Med J Malasia* 2012; 67 (4): 406-11
25. Yuki Yasaka, MD, Robinder G Hhemani, MD, MSCI, Barry P. Markovitz MD, MPH. Is shock index associated with outcome in children with sepsis/septic Shock *Pediatric Critical Care Medicine* 2013; 14: e372-e379.
26. Lara D Rappaport MD, MPH .Age and sex specific normal values for shock index in National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2008 for ages 8 years and older. *American Journal of Emergency Medicine* 2013; 31: 838-842.
27. Jeremie Rousseaux MD. Prognostic Value of shock index in children with septic shock. *Pediatric Emergency Care* 2013; 29:1055-1059.
28. Larios Luna, C. Correlación del índice de choque con los niveles séricos de lactato en pacientes con sepsis grave o choque séptico [tesis doctoral]. Hospital General Gaudencio González Garza

**ANEXOS:**

**Anexo 1.**

**Percentiles del índice de choque para niños de 8 a 19 años de edad (35)**

EDAD	5th	25th	50th	75th	95th	97th
8	0.67	0.77	0.85	0.93	1.07	1.11
9	0.64	0.74	0.82	0.91	1.05	1.09
10	0.61	0.71	0.79	0.88	1.03	1.07
11	0.59	0.69	0.77	0.86	1.01	1.05
12	0.57	0.67	0.75	0.84	0.99	1.03
13	0.55	0.65	0.73	0.82	0.97	1.01
14	0.53	0.63	0.71	0.81	0.96	1.00
15	0.51	0.61	0.70	0.79	0.94	0.98
16	0.50	0.60	0.68	0.77	0.93	0.97
17	0.48	0.58	0.67	0.76	0.92	0.96
18	0.47	0.57	0.65	0.75	0.90	0.95
19	0.45	0.56	0.64	0.73	0.89	0.94

Tomado de LD Rappaport et al. American Journal of Emergency Medicine.

**ANEXO 2. Definiciones de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), infección, sepsis, sepsis grave y choque séptico. (7)**

SRIS: Presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, de los cuales temperatura o recuento leucocitario deben ser anormales:

- Temperatura central  $>38.5^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ .
- Taquicardia: Frecuencia cardíaca  $>$  a 2 DS para la edad, en ausencia de estímulos externos, drogas de uso crónico o estímulos dolorosos, o elevada persistencia inexplicada por más de 0.5 a 4 horas, o para niños  $<$  1 año bradicardia:  $<$  del percentil 10 para la edad, en ausencia de estímulos vagales, B bloqueadores o cardiopatía congénita u otra causa inexplicable por más de 0.5 horas.
- Polipnea: frecuencia respiratoria de  $>2$  DS para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general.
- Leucocitos elevados o disminuidos para la edad (no secundario a quimioterapia) o  $>10\%$  de neutrófilos inmaduros.

INFECCION: Infección sospechada o probada (por cultivo positivo, muestra de tejido o test de reacción en cadena de polimerasa causada por cualquier patógeno o un síndrome clínico, estudios de imágenes, o test de laboratorio (glóbulos blancos en fluido corporal normalmente estéril, radiografía de tórax consistente con neumonía, rash purpúrico o petequial o púrpura fulminante).

SEPSIS: SRIS en presencia o como resultado de una infección sospechada o confirmada.

SEPSIS SERVERA: Sepsis más uno de los siguientes: Disfunción cardiovascular o SDRA o, dos o más disfunciones de órganos definida en el anexo 4.

CHOQUE SEPTICO: Sepsis y disfunción cardiovascular definida en tabla 4.

*“Internacional Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005”*

---

### Anexo 3.

#### Criterios para disfunción de órgano. (7)

DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR: Después de la administración de bolo de fluido isotónico  $\geq 40$  ml/kg en una hora:

- Hipotensión  $< p5$  para la edad o TA sistólica  $< 2$  DS para la edad, o
- Necesidad de drogas vasoactivas para mantener TA en rango normal (dopamina  $> 5 \mu\text{g/kg/min}$  o dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis), o
- Dos de los siguientes:
- Acidosis metabólica inexplicable: Déficit de base  $> 5$  mEq/L.
- Aumento del lactato arterial  $> 2$  veces el valor normal
- Oliguria: Diuresis  $< 0.5$  ml/kg/hora.
- Llenado capilar  $> 5$  segundos.
- Diferencia de temperatura central/periférica  $> 3^\circ \text{C}$ .

DISFUNCIÓN RESPIRATORIA: <sup>b</sup> Cualquiera de los siguientes:

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  en ausencia de enfermedad cardíaca cianótica o enfermedad pulmonar preexistente.
- $\text{PaCO}_2 > 65$  torr o 20 mm Hg mayor del valor basal de  $\text{pCO}_2$ .
- Aumento de requerimientos de  $\text{O}_2$  o más de 50% de  $\text{FiO}_2$  para mantener saturación de pulso arriba del 92%.
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva. <sup>d</sup>

DISFUNCION NEUROLOGICA:

- Glasgow menor a 11 puntos.
- Cambios agudos del estado de conciencia con disminución  $\geq 3$  puntos en la escala de Glasgow.

DISFUNCION HEMATOLOGICA:

- Plaquetas  $< 80.000/\text{mm}^3$  o disminución del 50% del recuento plaquetario previo más alto en los últimos tres días (para pacientes hemato/oncológicos crónicos).
- INR  $> 2$ .

DISFUNCION RENAL:

- Creatinina sérica  $\geq 4$  mg/dL (no aplicable a recién nacido).

DISFUNCION HEPATICA:

- Bilirrubina total  $\geq 4$  mg/dL (no aplicable a recién nacido).
- Alanina transaminasa dos veces mayor de límite normal para la edad.

<sup>b</sup> Síndrome de distrés respiratoria incluir  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mm Hg, infiltrados bilaterales, inicio agudo y no evidencia de falla cardíaca izquierda. Injuria pulmonar aguda se define de la misma forma excepto de la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  puede ser  $\leq 300$  mm Hg; necesidad probada de  $\text{O}_2$  asume requerimientos que son testeados por la disminución del flujo y el subsiguiente aumento del flujo cuando son requeridos; <sup>d</sup> en el postoperatorio, los pacientes que requieren ventilación mecánica y que desarrollan una inflamación o infección aguda de los pulmones, lo que imposibilita su extubación, no deben ser incluidos.

*“Internacional Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005”*

**ANEXO 4. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

SIGLAS: _____		AFILIACION _____	
EDAD _____		SEXO: _____	
DEIH _____		DIAS DE ESTANCIA UTIP _____	
DIAGNOSTICO DE BASE: _____			
<b>SERVICIO DE PROCEDENCIA</b>			
FOCO INFECCIOS APARENTE: 1.SI (¿CUAL?) _____ 0 NO _____			
INICIO DE ANTIMICROBIANO: _____ ¿CUAL? _____			
TOMA DE CULTIVOS ¿Cuáles? _____			
AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO: SI ¿Cuál? _____ NO _____			
<b>SEPSIS GRAVE:</b>		<b>SI</b>	<b>NO</b>
HIPOTENSION:		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ACIDOSIS METABOLICA :		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HIPERLACTATEMIA:		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OLIGURIA:		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LLENADO CAPILAR RETARDADO:		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EXTREMIDADES FRIAS:		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PO2/FIO2 < 300		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VMA:		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AUMENTO EN REQUERIMIENTO O2:		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DISFUNCION NEUROLOGICA:		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DISFUNCION HEMATOLOGICA:		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DISFUNCION RENAL:		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DISFUNCION HEPATICA:		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>CHOQUE SEPTICO:</b>			
HIPOTENSION A PESAR DE ADMINISTRACION MINIMO DE 40ML/KG/DO EN UNA HORAS			
1. SI _____ 2. NO _____			
AMINAS: 1. SI (¿Cuáles Y DOSIS?) _____ NO _____			
<b>INDICE DE CHOQUE:</b>			
0 HORAS:	TA _____	FC _____	IC _____
2 HORAS:	TA _____	FC _____	IC _____
4 HORAS:	TA _____	FC _____	IC _____
6 HORAS:	TA _____	FC _____	IC _____
<b>SOBREVIDA A LOS 7 DIAS DE INICIADA LA REANIMACION:</b>			
VIVO:	1. SI _____	2. NO _____	
MUERTO:	1. SI _____	2. NO _____	
CAUSAS DE MUERTE: _____			
_____			
DIAS POSTERIORES AL DIAGNOSTICO QUE OCURRIO LA MUERTE: _____			
TRATAMIENTO RECIBIDO DURANTE LA REANIMACION: _____			
_____			
_____			
_____			
_____			



