UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDÉRICO GÓMEZ

TESIS

ESQUEMA AMINÉRGICO INICIAL Y SU PRONÓSTICO EN CHOQUE SÉPTICO PEDIÁTRICO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA CRÍTICA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. EDUARDO TERRONES VARGAS

DIRECTOR DE TESIS.

DR. ADRIÁN CHÁVEZ LÓPEZ

Dirección de Enseñanza y Desarrollo Académico

Ciudad de México, Febrero de 2019

DR. ADRIAN CHÁVEZ LÓPEZ
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA CRÍTICA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDÉRICO GÓMEZ

DRA. REBECA GOMEZ CHICO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDÉRICO GÓMEZ

Dedicatorias

La siguiente tesis es dedicada con mucho cariño a todas las personas que hicieron posible que me encuentre a donde estoy ahorita; brevemente mencionare a quienes me refiero.

A mis padres por creer en mí y haberme apoyado incondicionalmente durante toda mi formación desde la facultad de medicina hasta la subespecialidad, a mi hermano que gracias a sus consejos tan acertados aprendí bastante y los he podido emplear hasta ahorita, a mi esposa que me ha apoyado en todas mis decisiones tomadas me ha servido como pilar y me ha apoyado en las buenas y en las malas, siempre con sus palabras de aliento y cariño impulsándome hacia adelante y evitando que yo claudicará, a mi hija Ivanna mi pequeño y más grande motor de vida, teniéndola en mi vida jamás me rendiré y siempre haré todo para ser su ejemplo a seguir y que ella este orgullosa. A mis amigos Rocha, Víctor, Lalo y Osvaldo que siempre han sido mi apoyo.

A mis maestros de la facultad, especialidad y sobre todo subespecialidad sin su guía aun estaría perdido en el manejo del paciente pediátrico grave.

A todos ustedes muchas gracias.

INDICE

Resumen	1-2
Introducción	3
Antecedentes	4
Marco teórico	5-7
Planteamiento del problema	8
Pregunta de investigación	9
Justificación	10
Objetivos	11
Hipótesis	12
Material y Métodos	13
Variables	14-19
Plan de análisis estadístico	20
Aspectos éticos	21
Resultados	22-23
Discusión	24-26
Conclusiones	27
Limitaciones del estudio	28
Cronograma de actividades	29
Referencias bibliográficas	30-31
Anexos	32-39

Resumen

Antecedentes: Sepsis es una disfunción orgánica que compromete la vida y se define como una respuesta no regulada por un huésped a una infección. El choque séptico es un subtipo de la sepsis donde existe disfunción circulatoria, celular y metabólica asociada a una mayor mortalidad [1]. Clásicamente se ha definido cuando hay sepsis y disfunción cardiovascular. Además de la antiboticoterapia temprana y la reanimación hídrica, las guías actuales de sobreviviendo a la sepsis ya recomiendan el uso temprano, dentro de la primera hora, inicio de soporte aminérgico [3]. Se ha definido como manejo aminérgico inicial 4 escenarios: 1) choque con índice cardiaco bajo, presión normal y resistencias periféricas elevadas, en este escenario el agente de elección es la milrinona; 2) choque con índice cardiaco bajo, presión baja y resistencias vasculares bajas, la norepinefrina es la amina de elección; 3) choque con índice cardiaco elevado, presión arterial baja y resistencias vasculares bajas, se recomienda usar norepinefrina y, 4) choque con índice cardíaco bajo, presión baja y resistencias vasculares altas se considera de elección la epinefrina [3]. Hasta el momento en nuestra unidad no existen estudios donde se correlacione el papel pronóstico que tiene la elección de la primera amina elegida en el choque séptico pediátrico.

Objetivo: Determinar la mejor opción de soporte aminérgico inicial, en el choque séptico pediátrico, en términos de incidencia de choque refractario y mortalidad. Como objetivo secundario se analizara que factores de riesgo están asociados a mortalidad en choque séptico pediátrico.

Material y métodos. Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrolectiva. Se analizarán los expedientes de los pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de enero 2016 a diciembre de 2017, fueron incluidos los pacientes que cumplieron los criterios de choque séptico así como la adherencia al tratamiento sugerido por las guías internacionales vigentes; los casos fueron los niños que murieron y los que desarrollaron choque refractario, los controles los niños que sobrevivieron. Se analizó si existe una relación de la mortalidad y el choque refractario con el esquema aminérgico elegido y los factores de riesgo asociados a mortalidad. El choque refractario a aminas fue definido según los criterios de la Sociedad Europea de Cuidados Críticos con un score computado mayor de 2 o score de cabecera mayor a 3.5.

Resultados. La población consistió de 157 pacientes sin embargo elegibles solo 64, la mayoría de sexo femenino 57.8%. Predomino la hipodinamia (40.6) en la clínica del choque y el manejo con adrenalina como amina inicial (68.7). No existió mejor opción aminérgica en el choque séptico pediátrico ninguna se relaciono a factor protector de mortalidad y no hubo diferencias significativas entre los grupos tratados con adrenalina, milrinona y dobutamina contra norepinefrina y vasopresina. La mortalidad en nuestra terapia intensiva pediátrica durante el año 2016 y 2017 fue de 12.5%, la etiología más frecuente del choque séptico fue la pulmonar y encontramos con significancia estadística como factores de riesgo para mayor mortalidad al uso de esteroides así como a tener un índice de extracción de oxígeno arriba de 30%, como factor protector se encontró tener una diferencia arteriovenosa de 3-5. La incidencia de choque refractario fue de 6.2%. Los factores relacionados a choque refractario fueron el sobrepeso como protector y de riesgo fueron una diferencia arteriovenosa mayor a 5, un score aminérgico mayor a 20 y el uso de esteroides.

Conclusiones. No logramos establecer una diferencia entre los grupos tratados con los diferentes agentes pero si algunos factores relacionados a mortalidad e incluso un protector que pudieran ayudarnos a tratar mejor a los pacientes para mejorar su supervivencia en choque séptico. Identificamos también factores asociados al choque refractario a aminas.
Palabras clave: choque séptico, choque séptico refractario aminas, primera línea.

Introducción

Sepsis es una disfunción orgánica que compromete la vida y se define como una respuesta no regulada del huésped a una infección. El choque séptico es un subtipo de la sepsis donde existe disfunción circulatoria, celular y metabólica asociadas a una mayor mortalidad [1].

Clásicamente se ha definido cuando existe sepsis y disfunción cardiovascular donde la última se define como:

A. Hipotensión (presión arterial por debajo de percentila 5 para la edad o presión sistólica por debajo de dos desviaciones estándar) después de haber administrado cargas de líquidos mayor o igual a 40 ml/kg en una hora.
B. Uso de aminas vasoactivas para mantener una tensión arterial normal.
C. Dos o más de los siguientes:
   -Acidosis metabólica sin explicación con un déficit de base mayor a 5
   -Acidosis láctica con mas del doble del límite superior (2 mmol/L)
   -Oliguria: gasto urinario menor a 0.5 ml/kg/hr
   -Llenado capilar retardado mayor a 2 segundos
   -Diferencia de la temperatura central y periférica de mas de 3º C[2].

Las guías de sobreviviendo a la sepsis del año 2016 recomiendan además del uso temprano de antiboticoterapia profiláctica lo siguiente con respecto a la terapia hídrica:

- Usar la terapia hídrica mientras exista mejoría de los parámetros hemodinámicos y perfusión.
- Los cristaloides como fluidos de elección para optimizar el volumen intravascular.
- Uso de cristaloides.
- Se recomienda añadir albúmina al régimen de cristaloides usado si este no da resultado.
- Evitar el uso de coloides sintéticos [1].

La guía americana del Colegio Americano de Medicina Crítica recomienda que el manejo se base en tiempo y después de reconocer el choque séptico se deberá en la primera hora mantener la vía aérea, oxigenación y ventilación, mantener la perfusión y valores normales de tensión arterial, esto último al tener un acceso intravenoso o intraóseo y comenzar la resucitación hídrica a menos que exista hepatomegalia y estertores relacionadas con la misma. En esta guía ya se habla del uso de inotrópicos y vasopresores temprano aunque sea de forma periférica.

Antecedentes

Para la hora en adelante de haber reconocido el choque séptico se debe asegurar una perfusión normal, mantener presiones de perfusión normales y saturaciones venosas centrales mayores a (SvO2) 70%; para el soporte hemodinámico se plantean varios escenarios:

1. Choque con índice cardiaco bajo, presión normal y resistencias periféricas elevadas. Se recomienda milrinona como inodilatador de primera elección. El nitroprusiato y la nitroglicerina son considerados como vasodilatadores de segunda línea.
2. Choque con índice cardiaco bajo presión baja y resistencias vasculares bajas. Se puede añadir la norepinefrina y una vez alcanzada la presión normal se considera el uso de dobutamina, milrinona o levosimendán.
3. Choque con alto índice cardiaco y resistencias vasculares bajas. Cuando la titulación de norepinefrina no resuelve el choque se debe considerar dosis bajas de vasopresina, angiotensina o terlipresina.
4. Choque con presión baja y resistencias vasculares altas. Se considera de primer línea epinerfina a dosis de 0.05 hasta 0.3 mcg/kg/min [3].

Se debe tener en cuenta que el estado hemodinámico inicial de los pacientes con choque séptico es fluctuante y cambia con el tiempo, es impredecible, y por eso múltiples evaluaciones se requieren para su correcto manejo [13].

Marco teórico

Norepinefrina como agente aminérgico inicial

En la fase de choque “caliente” o hiperdinámico ha sido la amina de elección a una dosis de 0.1 a 1 mcg/kg/min debido a su efecto alfa 1 [7].

Se ha demostrado en numerosos estudios que la norepinefrina mejora la mortalidad, frecuencia cardiaca e índice cardiaco y tiene menor número de efectos adversos comparados con la dopamina [6].

Bai et. al. demostraron en su estudio retrospectivo de 213 pacientes ingresados en la terapia intensiva que el retraso de la norepinefrina como agente aminérgico inicial, se asocio a mayor mortalidad en los 28 días posteriores a su ingreso; este estudio sugirió que el inicio temprano de vasopresores asegura una tensión arterial media adecuada para facilitar la perfusión tisular y evitar la disfunción orgánica, también el uso de vasopresores de forma temprana lleva a la limitación de la terapia hídrica en las primeras 24 horas del choque séptico [4].

Ranjit y colaboradores demostraron en un ensayo clínico controlado, que el uso de norepinefrina en choque vasodilatador, de forma temprana y con cargas limitadas, se asocio a menor incidencia de balances positivos, así como menor número de ventilación mecánica, sin embargo no existieron diferencias significativas en la mortalidad si se inicia esta amina de forma temprana [10].

Epinefrina como agente aminérgico inicial

En la fase de choque “frío” o hipodinámico ha sido considerada la amina de elección de 0.1 a 1 mcg/kg/min [7].

Se ha hecho estudios donde se compara el uso de epinefrina contra norepinefrina y dobutamina como agentes aminérgicos iniciales en el choque séptico pediátrico, y no se ha demostrado la superioridad de la epinefrina en la reducción de la mortalidad; sin embargo, se asocio a un mayor índice cardiaco [6].

Se han hecho estudios donde se han comparado 2 grupos de niños; a un grupo se le administraba adrenalina en infusión y a otro dopamina, se encontró que a los 28 días la mortalidad en el grupo de la epinefrina era menor que en el de la dopamina. Narayanan y colaboradores realizaron una intervención similar solo que este grupo de investigadores encontró que a la hora de haber iniciado la infusión con epinefrina, los niños tratados con epinerfina ya habían resuelto el choque a comparación con los niños en los que se había usado dopamina [9].

Dellinger y colaboradores encontraron en un estudio prospectivo de casos y controles, donde se comparaba la epinefrina como esquema aminérgico inicial y la dobutamina con norepinefrina, que no hay diferencias estadísticamente significativas en la seguridad y eficacia de ambas aminas [12]. Sin embargo Levy y colaboradores encontraron en su estudio prospectivo que no hay diferencias en la mejoría de la hemodinamia en los grupos de los pacientes tratados con epinefrina o con la combinación de dobutamina y norepinefrina, pero lo que si hay diferencia es en la producción de lactato; el grupo de epinefrina generó más lactato aunque fue algo transitorio, además se asocio a mayor acidosis gástrica que en el grupo con dobutamina y norepinefrina, lo que sugiere que en los pacientes tratados con epinefrina hay compromiso de la circulación esplácnica [16].

El estudio CAT (estudio de catecolaminas) comparo el uso de epinerfina y norepinefrina en 280 pacientes con choque y demostró que no hay diferencias en los cambios hemodinámicos y la mortalidad en 90 días en ambos grupos, sin embargo la epinefrina se asocio a mayor retiro del fármaco debido a acidosis láctica y taquicardia [14].
Narayanan y colaboradores, en su ensayo clínico aleatorizado y doble ciego donde se separaban grupos de niños tratados con epinefrina contra dopamina, demostraron que el grupo de niños manejados con epinefrina resolvieron el estado de choque a la hora o las 6 horas de haber iniciado el manejo aminérgico en una mayor proporción que el grupo de niños con dopamina; también el grupo de epinefrina presentó menor puntaje de SOFA en el tercer día así como mayor número de días sin presentar falla orgánica múltiple [18].

Vasopresina como agente aminérgico inicial

En la actualidad se considera a la vasopresina como agente adyuvante a la norepinefrina sin embargo su uso como agente de primera línea se ha considerado controversial cuando no hay norepinefrina. Estudios han demostrado que su uso en pequeñas dosis disminuye los requerimientos de medicamentos vasoactivos. El ensayo de vasopresina y choque séptico (VASST) identificó un beneficio en la mortalidad cuando se uso norepinefrina y vasopresina en choque séptico severo, definido como aquel que hubiera requerido 5-14 mcg/min, también disminuyo el requerimiento de norepinefrina.
Daley y cols en su estudio compraron el uso de norepinefrina y vasopresina como agentes iniciales y en monoterapia en sus 130 pacientes con choque séptico y encontraron que no existieron diferencias significativas en los grupos en alcanzar una presión arterial media objetivo, mortalidad o días en hospitalización en ninguno de los grupos estudiados [5].
Russel y colaboradores encontraron en su ensayo clínico controlado aleatorizado comparando vasopresina contra norepinefrina, que la vasopresina disminuye más la cantidad de citocinas plasmáticas en las primeras 24 horas del choque séptico que la norepinefrina; se encontró para casos leves de choque reducción de citocinas como IP 10 y G-CSF y para choque séptico severo GM CSF y GRO [19].
El estudio VANISH comparo grupos de pacientes elegidos aleatoriamente para recibir como tratamiento de su choque séptico norepinefrina e hidrocortisona, vasopresina e hidrocortisona, norepinefrina y placebo o vasopresina y placebo, se encontró que no hay diferencias entre la mortalidad entre los grupos y que no fue menor la falla renal en ninguno de los grupos, sin embargo en el grupo de vasopresina se observo mejor diruesis así como mejor aclaramiento de creatinina [20].

Dopamina como agente inicial

Se ha demostrado que en población pediátrica la dopamina se ha relacionado con el doble de mortalidad comparado con la norepinefrina; también se ha asociado a infecciones relacionadas con el cuidado a la salud [6].
De Becker y colaboradores encontraron no solo que la dopamina esta relacionada con mayor mortalidad que la norepinefrina sino que también la primera esta relacionada con disrritmias [15].

Algunos lactantes menores a los 6 meses son insensibles a la actividad de la dopamina por lo que se ha recomendado cautela al iniciar esta amina en este grupo de edad [8].

Levosimendán como agente inicial

Se ha descrito una mejor supervivencia con esta amina ya que no estimula los receptores adrenérgicos y aumenta poco el consumo miocardico de oxígeno, además de que mejora la función diastólica; sin embargo Belleti y colaboradores realizaron un metaanálisis donde se encontraron 4 estudios donde se comparaba la mortalidad entre un grupo de pacientes manejados con levosimendán y otro con dobutamina, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados [17].

Score inotrópico

Descrito inicialmente para medir el soporte hemodinámico en niños intervenidos de cirugía cardiovascular, actualmente se ha usado como predictor de mortalidad. Las fórmulas son las siguientes:

Score inotrópico (SI): dosis de dopamina (mcg/kg/min) + dosis de dobutamina (mcg/kg/min) + 100xdosis de epinefrina (mcg/kg/min)

Score vasopresor-inotrópico (SVI) = SI + 10x dosis de milrinona (mcg/kg/min) + 10000 x dosis de vasopresina (UI/kg/min) + 100 x dosis norepinefrina (mcg/kg/min) [11].

Choque séptico refractario a aminas

Son aquellos pacientes que no responden a medidas de reanimación del choque séptico estándar, se tipifica con fallo circulatorio debido a cardiomiopatía séptica con o sin vasoplegia.

La sociedad europea de cuidados intensivos pediátricos y neonatales en su estudio definieron a choque séptico refractario con los siguientes criterios:

1.- Lactato sérico más de 8 mmol/L o un aumento de 1 mmol/L después de 6 horas de resucitación.

2.- Dependencia de vasopresores e inotrópicos (score aminérgico más de 200)

3.- Disfunción miocárdica definido como un paro cardiaco reversible o encontrar una FEVI menos de 25% o un índice cardiaco menor a 2.2 L/min.

Se definieron además dos métodos para calcular un score para choque refractario

A) Método computado = $1.001^{VIS} + 1.1^{lactato} + 18$ (en presencia de disfunción miocárdica)

B) Método de cabecera = basado en 5 puntos con los siguientes criterios
   -Score inotrópico más de 200 = 1 punto
   -Lactato arterial más de 8 o un aumento de 1 después de 6 horas de cuidado = 1 punto
   -Disfunción miocárdica = 3 puntos

Un score computado más de 3.5 y uno de cabecera más de 2 definieron el choque séptico refractario y conllevó a una mortalidad mayor al 55%. [22]

Planteamiento del problema

La incidencia del choque séptico pediátrico se ha calculado en 0.56 casos por cada 1000 habitantes, con mayor incidencia en lactantes. Se estima una mortalidad de 4400 muertes por año.

Se han descrito como factores pronósticos el retraso del diagnóstico y del tratamiento oportuno, la sobrecarga hídrica [21] y en algunos estudios la amina inicial empleada.

Se han comparado en varios estudios la mortalidad y el desenlace en los pacientes según el amina inicial en varios lugares del mundo, sin embargo este es el primer estudio en nuestro país que tratará de establecer una relación con el desenlace de los pacientes pediátricos con choque séptico según la amina empleada en su soporte hemodinámico.

Pregunta de investigación

¿Cuál será el mejor esquema aminérgico inicial en el choque séptico pediátrico y cual será su relación con el pronóstico del mismo?

Justificación

Este estudio representa el primero en tratar de identificar la mejor amina empleada en el choque séptico pediátrico con la finalidad de ofrecer un mejor desenlace a los pacientes; permite establecer áreas de oportunidad para mejorar la calidad de atención en nuestros pacientes ingresados a nuestra unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Objetivo General

Determinar la mejor opción aminérgica inicial en el choque séptico pediátrico.

Objetivos específicos

Determinar la mortalidad de choque séptico en nuestra unidad de terapia intensiva pediátrica.

Determinar la etiología más frecuente en el choque séptico pediátrico en nuestra unidad.

Comparar la sobrevida de los pacientes según el esquema aminérgico inicial usado.

Determinar otros factores de riesgo en el choque séptico

Determinar la frecuencia de choque refractario en nuestra unidad.

Hipótesis

Los pacientes con choque séptico hipodinámico que reciban adrenalina como primer esquema tendrán una mejor sobrevida que los que reciban cualquier otra amina. La sobrevida será mayor en pacientes con choque séptico hiperdinámico que reciban noradrenalina. Se observará mal pronóstico en pacientes que reciban dopamina ya que se ha demostrado que se relaciona con mayor complicaciones infecciosas.

Material y Métodos

Se analizaran los expedientes clínicos de los pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

Universo de trabajo: Pacientes de un mes a 18 años que hayan ingresado a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

Población de estudio: Pacientes de un mes a 18 años que hayan ingresado a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica que cumplan con los criterios de choque séptico según las definiciones de sobreviviendo a la sepsis. Se siguieron en el tiempo hasta la actualidad.

Diseño: Estudio de casos y controles anidados a una cohorte retrolectivo

Periodo de estudio: 2016 a 2017

Criterios de Selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes de un mes a 18 años
- De cualquier género
- De cualquier servicio
- Que los expedientes hayan presentado todas las variables de estudio propuestas
- Que hayan ingresado a UTIP durante los años 2016 y 2017.
- Que hayan necesitado aminas vasoactivas para mantener su tensión arterial por arriba de percentila 5 para la edad o que hayan presentado después de haber administrado un reto de líquido => 30 ml/kg con cristaloide o coloide alguno de los siguientes datos:
  1. Hipotensión
  2. Acidosis metabólica inexplicable con débito de base mayor a 5
  3. Oliguria menor a 0.5 ml/kg/Hr de gasto urinario
  4. Llenado capilar mayor a 5 segundos
  5. Acidosis láctica
  6. Diferencia de temperatura central y periférica de más de 3ºC

Criterios de exclusión:

- Que el compromiso hemodinámico fuera explicado por otra causa de choque (hipovolémico, cardiogénico, anafiláctico, neurogénico)
- Pacientes ingresados a la terapia quirúrgica que se hayan complicado en su evolución con choque séptico

Criterios de eliminación:

- Pacientes cuyos expedientes se encontraran incompletos
- Pacientes fuera del tiempo estudiado

Tabla de Variables

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/escala de medición	Unidades/ Categorías.
Sexo	Condición orgánica que distingue al humano entre masculino o femenino según sus rasgos genotípicos y fenotípicos.	Clasificó como masculino o femenino.	Independiente Cualitativa nominal dicotomica	Masculino Femenino
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta un determinado momento.	Se reportó la edad de los pacientes ingresados a nuestra unidad de cuidados intensivos pediátricos	Independiente/ Cuantitativa discontinua	Años
Peso	Medida con la que la Tierra atrae un cuerpo	Se registro el peso de los pacientes a su ingreso	Independiente/ Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Altura de una persona desde los pies a la cabeza	Se registro la talla al ingreso de los pacientes	Independiente/ Cuantitativa discontinua	centímetros
Estado nutricio	Condición del organismo que resulta de la relación entre la ingestión, absorción y uso de nutrientes	Se percentilaron a los pacientes, según su peso, talla y peso/talla o IMC/talla y se compararan con gráficas de CDC u OMS	Independiente/ cualitativa ordinal	Eutrófico, sobrepeso, obesidad, desnutrición aguda, desnutrición crónica
Diagnóstico de base	Procedimiento por el cual se identifica una determinada enfermedad	Se registro el diagnóstico previo de los pacientes	Independiente/ cualitativa ordinal	enfermedad de base

PIM 2	Escala usada para predecir la mortalidad la primera hora en la que un paciente ingresa a UCI	Se uso para definir la probabilidad de fallecer tomando en cuenta: la presión sistólica, pupilas fijas, Kirby, déficit de base, ventilación mecánica, admisión electiva, recuperación posprocedimiento, bypass y diagnóstico de bajo y alto riesgo	Independiente/ cuantitativa continua	porcentaje
Ventilación Mecánica Invasiva	Administración de oxígeno a través de tubo endotraqueal o cánula de traqueostomía usando un ventilador	Se tomó si al ingreso del paciente este se intubó o no para asegurar el aporte de oxígeno durante la reanimación del choque	Independiente/ cualitativa nominal	Si/No
Foco infeccioso	Lugar del organismo donde un microorganismo infecta, se localiza, se reproduce y se acumula.	Se considero el sitio donde primariamente se encontraba el sitio de infección.	Independiente/ cualitativa ordinal	Abdominal, pulmonar, relacionado a catéter, urinario y otros
Uso de esteroides	Compuestos orgánicos hechos de forma sintética y que son análogos a hormonas hechas por el organismo	Se refiere al uso de hidrocortisona durante el choque como hormona de estrés	Independiente/ cualitativa nominal	si/no
Clínica	Diagnóstico realizado al pie de la cama del enfermo	Signología que presenta el paciente con choque séptico	Independiente/ cualitativa ordinal	normodinámico, hipodinámico e hiperdinámico

Diferencia arteriovenosa inicial	El resultado de la resta de la concentración arterial de oxígeno con la concentración venosa de oxígeno	Se refiere a la primera diferencia arteriovenosa obtenida durante la reanimación del paciente	Independiente/ cuantitativa continua	ml/dl
Índice de extracción de oxígeno inicial	Proporción de oxígeno que el tejido toma para sus necesidades fisiológicas. Se obtiene al dividir (DaVo * 100)/CaO2	Primer índice de extracción obtenido durante la reanimación del paciente	Independiente/ cuantitativa continua	porcentaje
Reserva venosa inicial	Cantidad de oxígeno que regresa a la aurícula derecha durante cada ciclo cardiaco.	Se tomó la primera saturación venosa central del paciente durante su reanimación	Independiente/ cuantitativa continua	porcentaje
Amina inicial	Compuestos químicos orgánicos derivados del amoniaco y resultan de la sustitución de uno o varios hidrógenos	Se refiere a la primera amina vasoactiva elegida durante la reanimación en el choque	dependiente/ cualitativa ordinal	Adrenalina, noradrenalina, dobutamina, dopamina, milrinona, vasopresina.
Dosis de amina inicial elegida	Cantidad de un fármaco para lograr un efecto.	Cantidad de amina elegida para la reanimación del paciente	dependiente/ cuantitativa continua	mcg/kg/min UI/kg/min

Segunda amina elegida	Compuestos químicos orgánicos derivados del amoniaco y resultan de la sustitución de uno o varios hidrógenos	Se refiere a la segunda amina vasoactiva elegida durante la reanimación en el choque, si existió alguna	dependiente/ cualitativa ordinal	Adrenalina, noradrenalina, dobutamina, dopamina, milrinona, vasopresina.
Dosis	Cantidad de un fármaco para lograr un efecto.	Cantidad de amina elegida para la reanimación del paciente	dependiente/ cuantitativa continua	mcg/kg/min UI/kg/min
Tercera amina elegida	Compuestos químicos orgánicos derivados del amoniaco y resultan de la sustitución de uno o varios hidrógenos	Se refiere a la tercera amina vasoactiva elegida durante la reanimación en el choque, si existió alguna	dependiente/ cualitativa ordinal	Adrenalina, noradrenalina, dobutamina, dopamina, milrinona, vasopresina.
Dosis	Cantidad de un fármaco para lograr un efecto.	Cantidad de amina elegida para la reanimación del paciente	dependiente/ cuantitativa continua	mcg/kg/min UI/kg/min
Lactato inicial	Compuesto orgánico derivado del piruvato por la lactato deshidrogenasa, secundario a la vía alterna de la glucolisis la anaerobia.	Cantidad de lactato en la primera gasometría tomada durante la reanimación del choque	Independiente/ Cuantitativa continua	mmol/L

Score aminérgico inicial	Suma del score inotrópico más la suma de la milrinona, norepinefrina y vasopresina	Score inicial obtenido durante la reanimación de los pacientes en el choque	Independiente/ cuantitativa continua	sin unidad
Desenlace	Modo en que acaba una acción	Se refiere al final del seguimiento del internamiento del paciente	Dependiente/ cualitativa nominal	Mejoría o defunción
Intervalo de defunción	Porción de tiempo entre dos hechos	Periodo de tiempo que transcurrió desde el inicio del choque hasta la defunción del paciente	Dependiente/ cuantitativa discreta	horas o días
Gasto cardiaco	Se refiere a la cantidad de sangre que bombea el corazón por minuto en cada latido para satisfacer las demandas del organismo	Se obtuvo con la siguiente fórmula (125xSC)/ (8.5xDaVO)	Independiente/ cuantitativa continua	l/min
Índice cardiaco	Es la razón el gasto cardiaco entre la superficie corporal	Se obtuvo con la siguiente fórmula GC/IC	Independiente/ cuantitativa continua	l/min/m2
Score computado	Es aquel obtenido con la siguiente fórmula: $1.001^{VIS} + 1.1^{lactato} + 18$ (en presencia de disfunción miocárdica)	Se consideró positivo aquel mayor a 3.5	Independiente/ cuantitativa continua	sin unidad
Score de cabecera	Score que se obtiene al sumar si el paciente tiene score aminérgico mayor a 200, lactato arterial mayor a 8 o disfunción miocárdica	Se consideró positivo aquel mayor a 2	Independiente/ cuantitativa continua	sin unidad

Choque refractario	Aquel choque resistente al manejo con medidas convencionales	Se consideró como choque séptico a aquellos pacientes que tuvieron un score de cabecera mayor a 2 o score computado mayor a 3.5	Dependiente/ cualitativa nominal	Si o no
Correlación clínica y amina inicial	Relación recíproca entre 2 fenómenos	Se considero la relación entre la clínica inicial del paciente con la primera amina elegida	Independiente/ cualitativa nominal	Si o no

Plan de análisis estadístico

Se analizarán las variables y los resultados con el programa SPSS versión 23, y se analizó la información proveniente de un estudio de casos y controles anidados a una cohorte, por lo que la medida de asociación empleada fue la razón de momios. Se analizaron los factores de riesgo asociados a mortalidad y al choque séptico refractario a aminas con sus respectivos intervalos de confianza y con el valor p menor a 0.05 para considerarse significativo, para obtener los factores se realizó una regresión logística con los datos.

Para establecer si existió diferencia significativa en los grupos de amina inicial se uso la prueba estadística de chi cuadrada estableciendo como significativo un valor p menor a 0.05.

Para aquellas variables cuantitativas con distribución normal se uso el promedio y la desviación estándar y para las que no tenían la misma mediana y rangos intercuartílicos.

Aspectos éticos

No se aplicaron consentimientos informados debido a que la naturaleza del estudio fue retrospectivo y solo se analizaron expedientes del archivo clínico.

La lista de pacientes usados fueron autorizados por el servicio de Enseñanza de nuestra unidad y fueron proporcionados por el personal del servicio de archivo clínico.

Resultados

Se revisaron 157 expedientes con el diagnóstico de ingreso a nuestra terapia com choque séptico sin embargo se eliminaron 93 ya que en 49 de los casos estudiados estos no cumplían criterios de choque séptico y los 44 restantes no cumplieron las normas de manejo médico propuestas por las guías, no se les colocó catéter venoso central por lo que no tendrían taller hemodinámico inicial o reserva venosa, no se encontraron en archivo o los datos obtenidos en los expedientes estaban incompletos.

La población de estudio consistió en 64 pacientes con las siguientes características resumidas en la tabla 1.

La mortalidad encontrada fue de 12.5% encontrando solo 8 pacientes que fallecieron en el periodo de tiempo estudiado-

De la población de estudio el 42% fueron niños y el 58% restante niñas; las variables cuantitativas usadas no tuvieron distribución normal por lo que se uso mediana para resumirlas, para la edad se obtuvo una mediana de edad de 9 años con rangos intercuartílicos de 3 a 12.75 años, para el peso una mediana de 29.5 (13.2-45) kg y para la talla 119.5 (90-147.75).

La población de estudio en su mayoría consistió en eutróficos (37.5%), siguió la desnutrición crónica (23.4%), obesidad (15.6%), talla baja (11.1%) y sobrepeso (6.2%) y desnutrición aguda (6.2%)

La mayoría de los pacientes se manejó con ventilación mecánica representando un 81.3% del total de los pacientes.

El foco infeccioso más frecuentemente afectado fue el pulmonar en un 32.8%, seguido por no encontrar foco determinado, en tercer lugar el abdominal, en cuarto lugar el urinario y finalmente otros entre los que estuvieron solo 4 casos correspondiendo a infección nosocomial pulmonar, dermatológica, de tejidos blandos (celulitis) y mediastinitis.

En la gran mayoría de las ocasiones (64%) no se uso terapia esteroidea en la reanimación del choque séptico pediátrico.

La clínica del choque séptico que predominó fue hipodinamia en 68.7% de las ocasiones, seguido por la hiperdinamia en 29.8% y por último la normodinamia en 1.5% de las ocasiones.

La mediana de la diferencia arteriovenosa fue de 2.9 con rangos intercuartílicos de 2-5, mientras que la del índice de extracción fue de 24.5 (15-34), la de la reserva venosa de 72.5 (61.7-79.75), y del lactato inicial de 2.7 (1.7-4.7); la mediana del score aminérgico fue de 20 (10-38.5).

La mayoría de los pacientes seguidos evolucionó a la mejoría en un 87.5% de las ocasiones y solo 12.5% de los pacientes correspondiendo a 8 fallecieron durante el seguimiento.

Se tomaron los criterios de la sociedad europea de cuidados intensivos para choque séptico refractario usando el score computado y tomándolo como positivo el que estuviera mayor a 3.5 y solo encontramos que 4 de los paciente cumplieron con el criterio.

La población de estudio en su mayoría ya presentaba un diagnóstico de base siendo la gran mayoría en un 35.94% leucemia linfoblástica, seguida de las cardiopatías congénitas en un 7.81% siendo la persistencia del conducto arterioso la cardiopatía más común, la leucemia mieloblástica en tercer lugar junto con los pacientes sanos y en cuarto lugar un empate entre los pacientes con linfoma y lupus eritematosos sistémico.

La amina inicial que se uso en la mayoría de los pacientes estudiados fue la adrenalina con un 40.63%, seguido por la norepinefrina en 39.06%, luego la dobutamina en 17.19% y finalmente la milrinona en 3.13%, lo que corresponde con la tendencia de la clínica encontrada en el estudio es decir predominio de la hipodinamia.
Existió correlación entre la clínica encontrada en los pacientes y la amina inicial en un 70.3%

Factores asociados a mortalidad

Se tomo al sexo masculino, al estado nutricio, la edad pediátrica, ventilación mecánica, foco infeccioso, uso de esteroides, clínica del choque, amina inicial, diferencia arteriovenosa, índice de extracción de oxígeno, reserva venosa el número de aminas usadas, correlación entre la clínica del paciente y la amina inicial, score aminérgico más de 20 y lactato inicial mayor a 4 mmol/l; sin embargo solo se encontraron como significativas las primeras variables: el uso de esteroides se encontró como factor de riesgo asociado a la mortalidad con OR de 3.51 con intervalos de confianza de 0.75-16.3 con una p de 0.039, como factor protector mantener una diferencia arteriovenosa de 3-5 con una OR de 0.133 con intervalos de 0.022-0.79 y una p de 0.027 y como factor de riesgo a mantener un índice de extracción de oxígeno mayor al 30% con OR de 10 intervalos de 1.1-90 y una p de 0.041.

Factores asociados a choque séptico refractario a aminas

Tomamos los mismos factores que para la mortalidad y solo encontramos como significativos los siguientes: como protector el sobrepeso con un OR de -64 (-165 a 36) p 0.031, y de riesgo a una diferencia arteriovenosa mayor a 5 con un OR de 56.3 (-48 a 176), p 0.015 y un score aminérgico mayor a 20 con un OR de 18.3 (0-1953) p 0.001.

Diferencia entre los grupos de amina inicial

Se dividieron a los pacientes en 2 grupos según la amina inicial: en el grupo de hipodinamia aquellos que se uso en su reanimación adrenalina, milrinona o dobutamina y en el segundo grupo como hiperdinamia aquellos que tuvieron como amina inicial norepinefrina y vasopresina. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos con una p de 0.08.

Discusión

Se han intentado establecer factores pronósticos en el choque séptico pediátrico en los diferentes países sin embargo este representa el primer estudio para establecerlos en pacientes pediátricos en nuestro país.

Se sabe que el uso de la dopamina en la reanimación del choque séptico es un factor relacionado a mayor mortalidad e infecciones, sin embargo en pacientes pediátricos aun no existen tantos estudios donde se intente establecer una diferencia con la mortalidad según la amina inicial elegida.

Este estudio de casos y controles donde los casos fueron quienes fallecieron durante la reanimación del choque séptico, y los controles, los que sobrevivieron, intenta resolver que amina se relaciona a mayor sobrevida, la mortalidad encontrada en nuestra terapia, los factores asociados a mortalidad y la prevalencia de choque refractario a aminas.

Encontramos que sexo masculino fue un factor protector sin embargo sin significancia estadística; esto pudo deberse a 2 razones: una que la población de estudio fue pequeña y la segunda que la gran mayoría de los pacientes pertenecía al sexo femenino; Schlapbach y colaboradores intentaron establecer de igual forma en su estudio acerca de la predicción de la mortalidad en pacientes pediátricos, tras una hora de ingreso a cuidados intensivos, factores asociados a la mortalidad y encontraron en su estudio multicéntrico también al sexo masculino como factor protector con un OR de 0.81 (0.58-1.15), sin embargo, también sin significancia estadística con una p de 0.25 [23].

Con respecto al estado nutricio, encontramos como factores de riesgo al estado eutrófico y a la desnutrición crónica sin embargo, sin significancia estadística, esto probablemente a que se intenta favorecer el ingreso de aquellos pacientes con el menor número de comorbilidades posibles a nuestra unidad; Alvares y Andrade y colaboradores, al igual que en el presente estudio, encontraron que la desnutrición crónica es un factor relacionado a la sepsis y a la mortalidad asociada a la misma, ellos con significancia estadística [24].

Dividimos a los pacientes según la edad pediátrica en lactantes, preescolares, escolares y adolescentes y encontramos como factor protector a los lactantes, preescolares y escolares, hubo tendencia a menor mortalidad, sin embargo no alcanzó significancia estadística; Ruth y colaboradores en su estudio multicéntrico intentaron establecer factores epidemiológicos que estuvieran relacionados a mortalidad en pacientes con choque séptico y determinaron que la edad menor a un año se relacionó a mortalidad con un OR de 1.43 (1.33-154) y una p de 0.001 [25], a diferencia de nuestro estudio donde lo encontramos como factor protector.

La ventilación mecánica fue un factor de riesgo para mortalidad y todos los pacientes que fallecieron usaron esta modalidad de ventilación, no se encontró una significancia estadística. Nuevamente en el estudio de Schlapbach se encontró como factor de riesgo al uso de ventilación mecánica con significancia estadística en la primera hora de ingreso a cuidados intensivos [23]. Aunque fue posible que fuera utilizado como terapia coadyuvante del tratamiento del choque y no por falla respiratoria.

También tomamos en cuenta el foco infeccioso como factor de riesgo todos los focos fueron factores sin embargo ninguno con significancia estadística; Ruth y colaboradores encontraron como principal foco infeccioso en su estudio al pulmonar sin embargo ellos no establecieron si el foco infeccioso pudiera ser un factor de riesgo. Vila y colaboradores encontraron en su estudio multi-

céntrico que las infecciones nosocomiales representaban un factor de riesgo a mortalidad con una p de 0.004, sin embargo no especificaron el foco infeccioso aunque si intentaron ver si existía diferencia entre infección adquirida en la comunidad y nosocomial sin embargo no la encontraron [26].
La minoría de los pacientes usaron esteroides y estos representaron un factor de riesgo con significancia estadística encontrando la mayor parte de las defunciones en el grupo de paciente que usaron esteroides; Nichols y colaboradores encontraron en su estudio de cohorte retrospectivo que aquellos niños que recibieron dosis de estrés de esteroide tuvieron, no solo como en nuestro estudio, mayor mortalidad, sino también mayor estancia intrahospitalaria, mayor estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, menor número de días libres de ventilador o soporte aminérgico, todos con significancia estadística [27].
En cuanto a la clínica se encontró mayor número de pacientes con choque séptico hipodinámico que hiperdinámico y ambos representando factores de riesgo para mortalidad sin embargo sin significancia estadística esto probablemente al tamaño de la muestra, Sankar y colaboradores en su estudio acerca de la medición de la reserva venosa intermitente también midieron la clínica de los pacientes y los dividieron en choque frío y caliente y también encontraron al choque hipodinámico como factor de riesgo pero sin significancia estadística; también tuvieron a más pacientes con choque hipodinámico en 104 de 120 pacientes estudiados [28].
Se tomaron como parámetros hemodinámicos, sin embargo estos ya estaban modificados por la amina inicial ya elegida y administrada de forma periférica ya que el catéter venoso central se coloca posterior a la estabilización del niño, la diferencia arteriovenosa (DaVO), el índice de extracción de oxígeno (IEO) y la reserva venosa encontrando como factor protector una DaVO en normodinamia de 3-5, como factor de riesgo un índice de extracción mayor a 30 con significancia estadística, la reserva venosa menor al 70% se encontró como factor de riesgo sin embargo sin significancia estadística; Sankar y colaboradores solo exploraron el papel que tiene la reserva venosa y concluyeron que el presentar una reserva venosa menor a 70% en las primeras 6 horas de la reanimación representa un gran factor de riesgo para mortalidad [28], nosotros no encontramos significancia en la reserva pero si en la diferencia arteriovenosa intentando llevar a la normodinamia y en cuanto al índice de extracción evitando la hipodinamia con índices altos.
Sobre la amina inicial todas representaron factor de riesgo sin embargo la que tuvo una razón de momios más alta fue la adrenalina con el mayor número de defunciones sin embargo sin significancia estadística, se han realizado varios estudios donde se evalúa la adrenalina contra la dobutamina y la norepinefrina y su reducción en la mortalidad de los pacientes sin encontrar significancia estadística o diferencia [6], cuando comparamos las aminas usadas en la hipodinamia (adrenalina, dobutamina y milrinona) contra las usadas en la hiperdinamia (vasopresina y norepinefrina) no encontramos diferencia estadísticamente significativa en los grupos estudiados p 0.08 sin embargo probablemente si la muestra hubiera sido más grande tal vez hubiera existido alguna.
El que el paciente hubiera cursado con choque refractario representó un factor asociado a mortalidad pero no alcanzó la significancia estadística solo un paciente que falleció lo presentó, ninguno de los pacientes tuvo un score aminérgico mayor a 200 y faltó estudio ecocardiográfico para definir la fracción de ventrículo izquierdo por lo que probablemente se subestimo la frecuencia de choque refractario; Weiss y colaboradores en su estudio encontraron al choque refractario a ami-

nas como principal causa de muerte en los paciente en un 34% sin embargo en su trabajo no se establece la razón de momios [29].

Exploramos el número de aminas usadas y encontramos que el uso de 2 o más aminas representa factor de riesgo pero sin significancia estadística; Brand y colaboradores encontraron mayor mortalidad en aquellos pacientes adultos con mayor número de agentes vasoactivos [30].

Analizando al lactato como factor de riesgo asociado a mortalidad, encontramos que un lactato mayor a 4 mmol/l en la gasometría inicial se relaciona como factor protector sin embargo no hay significancia estadística en esta relación lo que difiere mucho con estudios ya reportados en la bibliografía como lo es el de Halden y colaboradores quienes encontraron que la hiperlactatemia se relaciona a mortalidad sin embargo con baja especificidad [31]

Los factores asociados al choque séptico refractario a aminas con significancia fueron un score aminérgico mayor a 20 puntos y una diferencia arteriovenosa mayor a 5, esto se debió a que todos los pacientes presentaron un score aminérgico alto y solo el 75% tuvo en sus talleres hemodinámicos diferencias arteriovenosas altas, esto concuerda con al definición del choque refractario a aminas de la Sociedad Europea Pediátrica y Neonatal de Cuidados Intensivos quienes encontraron score más de 200 como definición; ellos establecen que una alteración en la FEVI y un índice cardiaco menor a 2.2, como disfunción miocárdica [22], escenarios que se encuentran en la hipodinamia, hallazgo que fue significativo en nuestro estudio.

Conclusiones

Intentamos establecer una relación entre el esquema inicial de aminas y el mejor desenlace en el choque séptico pediátrico no existió diferencia estadísticamente significativa entre pacientes que usaron aminas para la hipodinamia (adrenalina, milrinona y dobutamina) contra hiperdinamia (vasopresina y norepinefrina). La mortalidad en nuestra unidad fue de 12.5% en un periodo de dos años; el foco pulmonar representó la etiología más frecuente de choque séptico en nuestra unidad, como factores de riesgo encontramos el uso de esteroides y tener un índice de extracción mayor a 30 con significancia estadística y como factor protector una diferencia arteriovenosa de 3-5 al igual con significancia.

Encontramos una incidencia de choque refractario a aminas de 6.2% y como factores relacionados a presentarlo: score aminérgico mayor a 20 puntos y diferencias arteriovenosas mayor a 5.

No logramos establecer una diferencia entre los grupos tratados con los diferentes agentes pero si algunos factores relacionados a mortalidad e incluso uno protector que pudieran explorarse en un futuro para tratar mejor a los pacientes y mejorar su supervivencia en choque séptico. Identificamos también factores asociados al choque refractario a aminas.

Limitación del estudio

Una de las grandes limitaciones del estudio fue el tamaño de muestra que para que se obtuviera mayor significancia estadística necesariamente debió de haber sido más grande.

Otra de las grandes limitantes es que toma en cuenta la adherencia a las guías de sobreviviendo a la sepsis y anteriormente no se daba la importancia a seguir las mismas por lo que muchos pacientes fueron excluidos del estudio por esta razón.

No se consideró la fracción de eyección del ventrículo izquierdo como criterio para choque refractario a aminas por lo que al calcular el gasto cardiaco e índice cardiaco se pudo subestimar la incidencia de choque refractario a aminas.

Cronograma de actividades

		2017		2018						
	ACTIVIDADES	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUNI
1	REVISIÓN DE LA LITERATURA									
2	ELABORACIÓN DE MARCO TEÓRICO									
4	SELECCIÓN DEL PACIENTE									
6	RECOLECCIÓN DE DATOS									
7	INTER-PRETACIÓN DE RESULTADOS									
8	PRE-SENTACIÓN DE RESULTADOS Y TESIS									

Referencias

1. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., … Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign. Critical Care Medicine (Vol. 45).
2. Fackler, J. C., & Arnold, J. H. (2006). Pediatric Critical Care. Pediatric Critical Care.
3. Davis, A. L., Carcillo, J. A., Aneja, R. K., Deymann, A. J., Lin, J. C., Nguyen, T. C., … Reuterrice, K. E. (2017). American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock.
4. Rachoin, J.-S., & Dellinger, R. P. (2014). Timing of norepinephrine in septic patients: NOT too little too late. Critical Care, 18(6), 691.
5. Daley, M. J., Lat, I., Mieure, K. D., Jennings, H. R., Hall, J. B., & Kress, J. P. (2013). A Comparison of Initial Monotherapy with Norepinephrine Versus Vasopressin for Resuscitation in Septic Shock. Annals of Pharmacotherapy, 47(3), 301–310.
6. Zhang, Z., & Chen, K. (2016). Vasoactive agents for the treatment of sepsis. Annals of Translational Medicine, 4(17), 333–333.
7. Payo Pérez, R., & Serrano Ayestarán, O. (2006). Protocolos de Infeccioso. Manejo inicial de la sepsis- shock séptico pediátrico. Bol Pediatr, 46(Suppl. 1), 107–112.
8. Lalgudi Ganesan, S., & Jayashree, M. (2016). Dopamine in Pediatric Fluid-Refractory Septic Shock. Critical Care Medicine, 44(2).
9. Kawasaki, T. (2017). Update on pediatric sepsis: a review. Journal of Intensive Care, 5(1), 47.
10. Ranjit, S., Natraj, R., Kandath, S., Kissoon, N., Ramakrishnan, B., & Marik, P. (2016). Early norepinephrine decreases fluid and ventilatory requirements in pediatric vasodilatory septic shock. Indian Journal of Critical Care Medicine, 20(10), 561.
11. García Canales Adrián, “Vasopresores e inotrópicos: uso en pediatría”, Arch Cardiol Mex 2017
12. Dellinger R.P., “Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial”,Lancet 370:676-684, 2007.
13. Deep, A., Goonasekera, C. D. A., Wang, Y., & Brierley, J. (2013). Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children, 1602–1609.
14. Jentzer, J. C., Coons, J. C., Link, C. B., & Schmidhofer, M. (2015). Pharmacotherapy Update on the Use of Vasopressors and Inotropes in the Intensive Care Unit. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 20(3), 249–260.
15. De Backer, “Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a Meta-analysis”, Crit Care Med 2012; 40; 725-730.
16. Levy, B., Bollaert, P., Charpentier, C., Nace, L., Audibert, G., Bauer, P., … Larcan, A. (1997). Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics , lactate metabolism , and gastric tonometric variables in septic shock : a prospective , randomized study, 282–287.
17. Belletti, A., Benedetto, U., Biondi-Zoccai, G., Leggieri, C., Silvani, P., Angelini, G. D., … Landoni, G. (2017). The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. Journal of Critical Care, 37, 91–98.

18. Ramaswamy, K. N., Singhi, S., Jayashree, M., Bansal, A., & Nallasamy, K. (2016). Double-Blind Randomized Clinical Trial Comparing Dopamine and Epinephrine in Pediatric Fluid- Refractory Hypotensive Septic Shock*, 17(11), 502–512.
19. Russell, J. A., Fjell, C., Hsu, J. L., Lee, T., Boyd, J., Thair, S., … Walley, K. R. (n.d.). Vasopressin Compared with Norepinephrine Augments the Decline of Plasma Cytokine Levels in Septic Shock.
20. Gordon, A. C., Mason, A. J., Thirunavukkarasu, N., Perkins, G. D., Cecconi, M., Cepkova, M., … Brett, S. J. (2016). Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock. Jama, 316(5), 509.
21. Bleakly, N. T., Axelrod, D. M., Maldonado, Y. a, Chisti, M. J., & Kache, S. (2014). Clinical outcomes and mortality in malnourished children before and after implementation of a pediatric sepsis protocol. Pediatric Critical Care Medicine, 1), 135.
22. Morin, L., Ray, S., Wilson, C., Remy, S., Benissa, M. R., Jansen, N. J. G., … Tissieres, P. (2016). Refractory septic shock in children: a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. Intensive Care Medicine, 42(12), 1948–1957.
23. Schlapbach, L. J., MacLaren, G., Festa, M., Alexander, J., Erickson, S., Beca, J., … Straney, L. (2017). Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. Intensive Care Medicine, 43(8), 1085–1096.
24. Andrade, Á., Elena, M., Quesada, R., Álvarez, C., & Brunet, L. (2014). Sepsis en niños con desnutrición aguda ingresados en cuidados intensivos . Relación con diferentes variables. Revista Habanera de Ciencias Médicas, 2014;13 (3)445-454.
25. Ruth, A., Mccracken, C. E., Fortenberry, J. D., Hall, M., Simon, H. K., & Hebbar, K. B. (2014). Pediatric Severe Sepsis: Current Trends and Outcomes From the Pediatric Health Information Systems Database*, 15(9).
26. Pérez, D. V., Jordan, I., Esteban, E., García-Soler, P., Murga, V., Bonil, V., … Cambra, F. J. (2014). Prognostic Factors in Pediatric Sepsis Study, From the Spanish Society of Pediatric Intensive Care. The Pediatric Infectious Disease Journal, 33(2), 152–157.
27. Nichols, B., Kubis, S., Hewlett, J., Yehya, N., & Srinivasan, V. (2017). Hydrocortisone Therapy in Catecholamine-Resistant Pediatric Septic Shock: A Pragmatic Analysis of Clinician Practice and Association with Outcomes∗. Pediatric Critical Care Medicine, 18(9), e406–e414.
28. Sankar, J., Sankar, M. J., Suresh, C. P., Dubey, N. K., & Singh, A. (2014). Early goal-directed therapy in pediatric septic shock: Comparison of outcomes “with” and “without” intermittent superior venacaval oxygen saturation monitoring: A prospective cohort study. Pediatric Critical Care Medicine, 15(4), 157–167.
29. Weiss, S., Balamuth, F., Fitzgerald, J., Hensley, J., Bush, J., Hall, M., & Muszynski, J. (2016). SEPSIS : WHEN , WHY , AND HOW SEPTIC KIDS DIE, i(12), 2016.
30. Brand, D. a., Patrick, P. a., Berger, J. T., Ibrahim, M., Matela, A., Upadhyay, S., & Spiegler, P. (2017). Intensity of Vasopressor Therapy for Septic Shock and the Risk of In-Hospital Death. Journal of Pain and Symptom Management, 53(5), 938–943.
31. Outcomes, M. (2017). Association Between Early Lactate Levels and 30-Day Mortality in Clinically Suspected Sepsis in Children, 80045.

Anexos

Tabla 1. Población con datos generales. N=64

Variable	n	%
Sexo		
Masculino	27	42.1
Femenino	37	57.82
Edad		
Mediana	9 (3-12.75)	
Peso		
Mediana	29.5 (13.2-45.03)	
Talla		
Mediana	119.5 (90-147.75)	
Estado nutricional		
eutrofico	24	37.5
obesidad	10	15.6
sobrepeso	4	6.2
desnutrición aguda	4	6.2
desnutrición crónica	15	23.4
talla baja	7	11.1
Ventilación mecánica		
no	12	18.7
si	52	81.3
foco infeccioso		
abdominal	12	18.7
pulmonar	21	32.8
relacionado a catéter venoso central	5	7.8
urinario	2	3.1
sin foco	20	31.2
otros	4	6.4

Esteroide			
No	41		64
Si	23		36
Clínica			
Normodinamia	1		1.5
Hipodinamia	44		68.7
Hiperdinamia	19		29.8
Diferencia arteriovenosa			
Mediana	2.9	(2-5)	
Índice de extracción de oxígeno			
Mediana	24.5	(15-34)	
Reserva venosa			
Mediana	72.95	(61.7-79.75)	
Lactato inicial			
Mediana	2.7	(1.7-4.7)	
Score aminérgico inicial			
Mediana	20	(10-38.5)	
Desenlace			
Mejoría	56		87.5
Defunción	8		12.5
Choque refractario			
si	4		6.2
no	60		93.8
Correlación clínica y amina inicial			
Si	45		
no	19		

Tabla 2. Factores asociados a la mortalidad

	Mejoría					
Variables de estudio	**si**		**no**		**OR (IC 95%**	**p**
	n	**%**	**n**	**%**		
Sexo masculino	23	41.07	4	50	0.697 (0.158-3.076)	0.71
Estado nutricio						
eutrofico	21	37.5	3	37.5	7.58 (0.024-2385.15	0.49
obeso	9	16	1	12.5	5.98	0.48
sobrepeso	4	7.1	0	0	0	0.99
desnutrición aguda	4	7.1	0	0	0	0.99
desnutrición crónica	12	21.4	3	37.5	17.65 (0.069-4508.81)	0.31
talla baja (referencia)	6	10.9	1	12.5		
Edad pediátrica						
lactantes	7	12.5	0	0	0	0.99
preescolares	13	23.2	2	25	0.88 (0.142-5.507)	0.89
escolares	13	23.2	2	25	0.88 (0.142-5.507)	0.89
adolescentes (ref)	23	41.1	4	50		
Ventilación mecánica	44	78.5	8	100	293722725	0.9999
Foco infeccioso						
abdominal	11	19.64	1	12.5	147068482	0.999
pulmonar	18	32.14	3	37.5	25586090.5	0.999
relacionado a catéter	3	5.35	2	25	3.31	0.999
sin foco	18	32.14	2	25	395604656	0.999
urinario	2	3.57	0	0	5.092	0.999
otros (referencia)	4	7.14	0	0		
Esteroides	18	32.14	5	62.5	3.51 (0.756-16.368)	0.039
Clínica						
normodinamia (referencia)	1	17.8	0	0		

hipodinamia	36	64.28	8	100	1.051	1
hiperdinamia	19	33.92	0	0	2.19	1
Amina inicial						
dobutamina	10	17.85	1	12.5	1560863.8	1
norepinefrina	24	42.85	1	12.5	1189529	1
adrenalina	20	35.71	6	62.5	45959438	1
milrinona (referencia)	2	3.57	0	0		
DaVo						
0-2.99 (ref)	30	53.35	2			
3-5	16	28.57	1		0.133 (0.022-0.798)	0.027
Mayor a 5.1	10	18.08	5		0.125 (0.013-1.23)	0.075
IEO						
Menor a 20 (ref)	20	35.71	1	12.5		
20-30	22	39.28	0	0	0	0.99
Mayor a 30	14	25.01	7	87.5	10 (1.10-90.59)	0.041
Reserva venosa						
menor a 70	19	33.9	6	75	3.63 (0.656-20.11)	0.14
70-75	14	25	0	0	0	0.99
Mayor a 75 (ref)	23	41.1	2	25		
Aminas usadas						
Una (ref)	29	51.78	1	12.5		
Dos o más	27	48.22	7	87.5	7.51 (0.86-65.18)	0.067
Score amimérgico						
Menor a 20 (ref)	24	42.85	1	12.5		
Mayor a 20	32	57.15	7	87.5	5.25 (0.605-45.57)	0.133
Lactato inicial						
Menor a 4 (ref)	38	67.8	6	75		
Mayor a 4	18	32.2	2	25	0.70 (0.12-3.83)	0.68
Correlación clínica						
si (ref)	38	67.8	7	87.5		

no	18	32.2	1	12.5	2.57 (0.39-16.72)	0.41

Tabla 3. Diferencia entre los grupos

	hemodinamia	hipodinamia	p
	39	25	0.08

Tabla 4. Factores asociados choque séptico refractario

	Choque refractario					
Variables de estudio	**si**		**no**		**OR (IC 95%**	**p**
	n	**%**	**n**	**%**		
Sexo masculino	3	75	24	37.5	-7.6 (-64.43-35.46)	0.44
Estado nutricio						
eutrofico	1	25	23	38.3	-17.57 (-84.22-58.97)	0.33
obeso	1	25	9	15	0.67 (-73.79-78.13)	0.96
sobrepeso	0	0	4	6.6	-64 (-165-36)	0.031
desnutrición aguda	0	0	4	6.6	42.18 (-64.1-202.52)	0.10
desnutrición crónica	0	0	15	25	-2.8 (-86.46-52.38)	0.67
talla baja (referencia)	2	50	5	8.5	-	-
Edad pediátrica						
lactantes	0	0	7	11.6	-26.2 (-137.49-41.63)	0.12
preescolares	0	0	15	25	-28.9 (-45.5-40.5)	0.12
escolares	2	50	13	21.6	-7.7 (-53.09-39.9)	0.53
adolescentes (ref)	2	50	25	41.8		
Ventilación mecánica	4	100	48	80	-14.18 (-87-83.12)	0.56
Foco infeccioso						
abdominal	0	0	12	20	57.45 (-101-116.10)	0.21
pulmonar	1	25	20	33.3	36.77 (-101.96-76.71)	0.50
relacionado a catéter	0	0	5	8.3	-0.86 (-157.93-98.21)	0.95
sin foco	3	75	17	28.3	60.82 (-76.9-108.22)	0.2
urinario	0	0	2	3.3	67.53 (-74.85-145.309)	0.12
otros (referencia)	0	0	4	6.8	-	-
Esteroides	2	50	21	35	34.68 (-23.71-38.405)	0.015
Clínica						
normodinamia (referencia)	0	0	1	16.6	-	-
hipodinamia	4	100	40	6.6	66.07 (-75.1-211.58)	0.077
hiperdinamia	0	0	19	76.8	-4.06 (-130.14-108.15)	0.87

Amina inicial						
dobutamina	0	0	11	18.3	29.40 (-97.61-116.87)	0.26
norepinefrina	3	75	22	36.6	51.64 (-122.41-142.85)	0.09
adrenalina	1	25	25	41.6	9.4 (-130.09-108-15)	0.63
milrinona (referencia)	0	0	2	3.5	-	-
DaVo						
0-2.99 (ref)	1	25	31	51.6	-	-
3-5	0	0	17	28.3	18.47 (-41.90-73.57)	0.16
Mayor a 5	3	75	12	20.1	56.37 (-48.69-176.93)	0.015
IEO						
Menor a 20 (ref)	1	25	20	33.3	-	-
20-30	1	25	21	35	-26.61 (-104.91-47.18)	0.15
Mayor a 30	2	50	19	31.7	-31.18 (-122.77-33.53)	0.062
Reserva venosa						
menor a 70	3	75	22	36.6	0.006 (-54.89-77.60)	0.96
70-75	0	0	14	23.3	3.09 (-38.97-129.708)	0.73
Mayor a 75 (ref)	1	25	24	40.1	-	-
Aminas usadas						
Una (ref)	0	0	25	41.6	-	-
Dos o más	4	100	35	58.4	-25.67 (-48.77-43.68)	0.077
Score amimérgico						
Menor a 20 (ref)	0	0	25	41.6	-	-
Mayor a 20	4	100	35	58.3	18.37 (0-1953)	0.001
Lactato inicial						
Menor a 4 (ref)	1	25	44	73.3	-	-
Mayor a 4	3	75	16	26.7	1.15 (-18.14-19.80)	0.09
Correlación clínica						
si (ref)	4	100	41	68.3	-	-
no	0	0	19	31.7	-11.63 (-48.72—28.7)	0.12

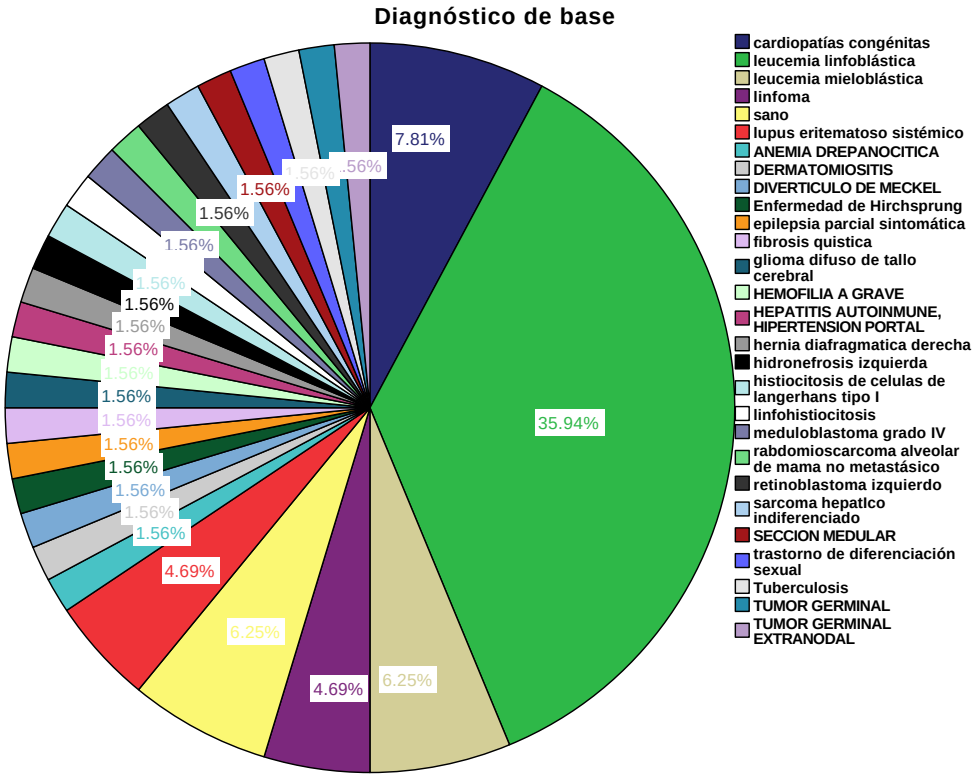

Figura 1. Diagnóstico de base de la generación 2016-2017

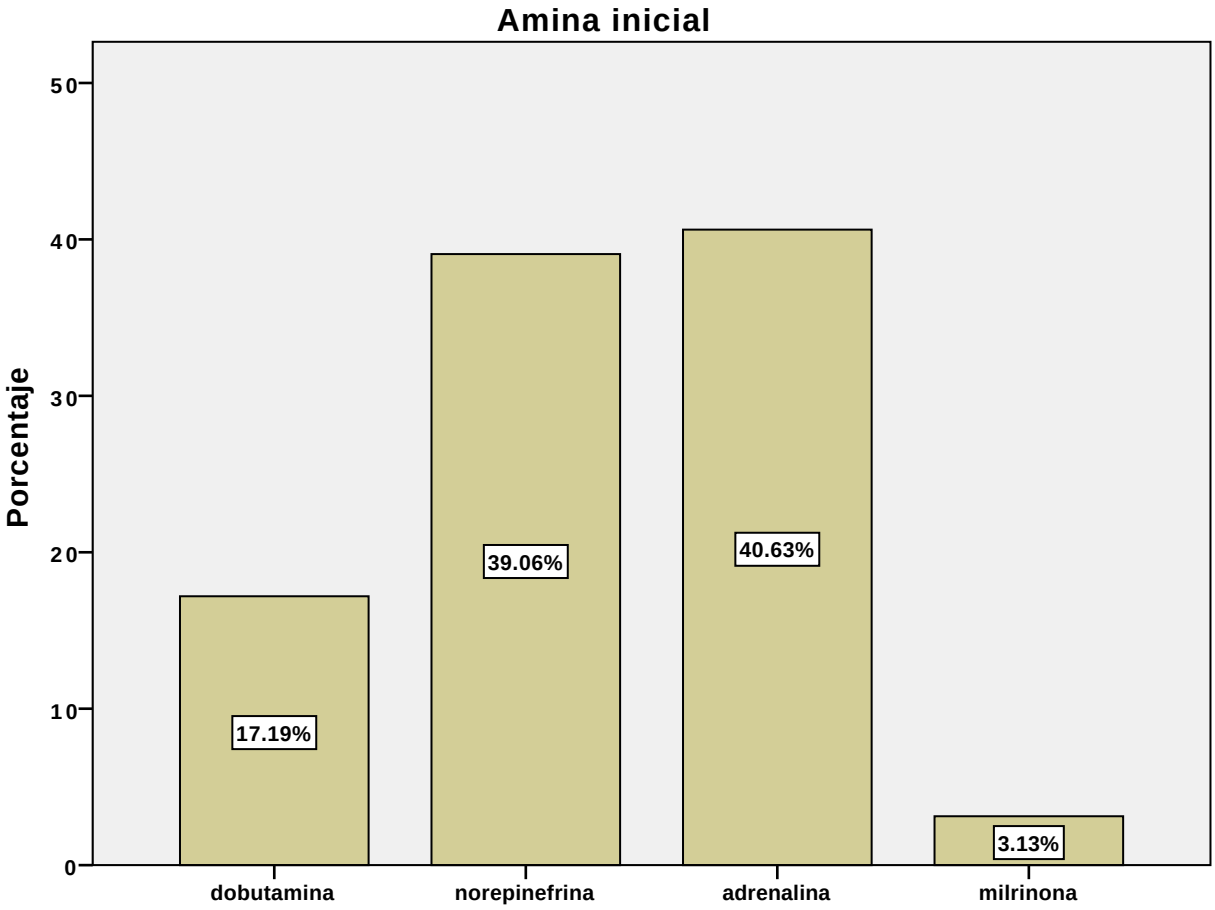

Figura 2. Amina incial usada con sus respectivos procentajes. N 64