



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

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE  
ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS EN INFUSIÓN CONTINUA O  
EXTENDIDA COMPARADA CON INFUSIÓN INTERMITENTE EN  
PACIENTES CON SEPSIS EN DOS HOSPITALES PEDIÁTRICOS  
DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**INFECTOLOGÍA**

P R E S E N T A

DR. ALBERTO CARRILLO GONZÁLEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. RODOLFO NORBERTO JIMÉNEZ JUÁREZ



Ciudad de México, Febrero de 2019



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.

HOJA DE FIRMAS

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco  
Directora de Enseñanza y desarrollo académico  
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"



Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez  
Jefe del Servicio de Infectología  
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"  
Director de tesis



Dr. Sarbelio Moreno Espinosa  
Jefe del Departamento de Infectología  
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"  
Asesor de tesis

## ÍNDICE.

<b>Resumen</b>	<b>2</b>
<b>Introducción</b>	<b>3</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>4</b>
<b>Marco teórico</b>	<b>7</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>22</b>
<b>Pregunta de investigación</b>	<b>23</b>
<b>Justificación</b>	<b>24</b>
<b>Objetivos</b>	<b>25</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>26</b>
<b>Métodos</b>	<b>27</b>
<b>Descripción de variables</b>	<b>29</b>
<b>Análisis estadístico</b>	<b>45</b>
<b>Consideraciones éticas</b>	<b>45</b>
<b>Resultados</b>	<b>48</b>
<b>Discusión</b>	<b>56</b>
<b>Conclusión</b>	<b>58</b>
<b>Limitación del estudio</b>	<b>59</b>
<b>Cronograma de actividades</b>	<b>60</b>
<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>61</b>
<b>Anexos</b>	<b>68</b>

## RESUMEN.

*Introducción y marco teórico:* A pesar de los avances terapéuticos y diagnósticos, la sepsis sigue siendo la primera causa de mortalidad en población pediátrica. Los antibióticos betalactámicos son ampliamente usados en el tratamiento de infecciones bacterianas tanto en adultos como en pacientes pediátricos, sin embargo, debido a sus propiedades farmacológicas, rápidamente alcanzan niveles elevados en sangre, pero con depuración y eliminación relativamente rápida. Aunado a esto en pacientes con sepsis, los cambios en la fisiología, como la alteración en la unión a proteínas, pobre penetración a los tejidos, incremento del Volumen de distribución y el aumento del aclaramiento o depuración relacionado a la enfermedad, genera disminución en las concentraciones de medicamentos en presencia de dosis estándar. Por lo tanto, se han descrito estrategias como la administración en infusiones prolongadas o continuas para lograr niveles más estables en sangre y en teoría modificar su eficacia clínica y microbiológica.

*Metodología:* Se realizó un ensayo clínico controlado en dos hospitales pediátricos de tercer nivel de atención en pacientes de 1 mes a 17 años de vida con sepsis que ameritaran tratamiento con meropenem, imipenem o piperacilina/tazobactam. En un grupo se administró el antibiótico en infusión intermitente y en otro en infusión continua, evaluando así la respuesta clínica, así como seguridad en cuanto a eventos adversos asociados a su administración. Para efectos de esta tesis se presentan los resultados parciales obtenidos en uno de los dos centros involucrados en el estudio, el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

*Resultados:* Se aleatorizaron 59 pacientes, de los cuales 26 (44.06%) fueron de género masculino. La edad promedio fue de 102.8 meses y la gran mayoría (94.92%) presentaban alguna comorbilidad. En 31 pacientes el antibiótico se administró en infusión intermitente y en 28 se administró en infusión continua. Tanto en el análisis por protocolo como por intención a tratar no hubo diferencia estadísticamente significativa en el desenlace medido por falla clínica, días de estancia intrahospitalaria, días de estancia en UTIP y mortalidad. No hubo diferencia significativa en la ocurrencia de eventos adversos.

*Discusión y conclusiones:* De acuerdo a los resultados parciales analizados, no hay diferencia en la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua comparada con infusión intermitente. La seguridad de ambos modos de administración es similar

## INTRODUCCIÓN

En la población pediátrica, la sepsis es la principal causa de muerte a nivel mundial, resultando en un estimado de 7.5 millones de muertes anualmente.

En caso de infecciones bacterianas, el tratamiento antibiótico oportuno y adecuado es fundamental para disminuir las complicaciones incluyendo la muerte. Los antibióticos del grupo de los betalactámicos tienen como mecanismo de acción inhibir la síntesis de la pared celular, logrando así un efecto bactericida en la mayoría de las bacterias susceptibles.

Dentro de sus características farmacológicas es bien conocida su capacidad para alcanzar rápidamente niveles elevados en sangre, sin embargo, su eliminación es relativamente rápida comparada con otros grupos de antibióticos, lo cual obliga a administrar aquéllos con rangos de dosis más cercanos para mejorar así su eficacia.

Se ha propuesto el modo de administración continua en estos antibióticos con la finalidad de mejorar su biodisponibilidad, su volumen de distribución así como el tiempo durante el cual la concentración libre del antibiótico (fracción libre) permanece por arriba de la concentración mínima inhibitoria conocido como  $fT > CMI$ , el cual es el índice  $FC/FD$  asociado con muerte bacteriana y mejoría clínica.

La mayoría de los estudios publicados hasta el momento, se han realizado en población adulta, y de cualquier manera, los resultados han sido variables. En población pediátrica es poca la información obtenida y pocos los estudios que comparen la eficacia y seguridad entre las formas de administración continua e intermitente.

Este protocolo de estudio consiste en un ensayo clínico controlado el cual se realizó para comparar la eficacia y seguridad en la administración de betalactámicos en infusión continua comparada con infusión intermitente, en dos centros de hospitalización pediátricos considerados de tercer nivel de atención. La presente tesis expone resultados parciales correspondientes a uno de los dos centros involucrados (Hospital Infantil de México "Federico Gómez").

## ANTECEDENTES.

Sepsis es un síndrome de anormalidades fisiológicas, patológicas, y bioquímicas inducido por una infección. Se define como una disfunción orgánica potencialmente letal causada por una respuesta no regulada del hospedero ante la infección.<sup>1</sup> Ha sido llamado “uno de los síndromes más antiguos y más difíciles de alcanzar en medicina”.<sup>2</sup> A pesar de los avances en el cuidado de la salud, las tasas de incidencia de sepsis son mayores de 535 casos por 100,000 personas – año, con incremento progresivo, y mortalidad elevada (25 – 30%).<sup>3,4</sup> La incidencia de casos de sepsis hospitalaria para 1979 fue de 73.6/100,000 habitantes en Estados Unidos, con incremento a 1,180/100,000 habitantes entre 2007/2008 en poblaciones indígenas principalmente del Norte de Australia, con un estimador global total de 288 [IC 95%, 215 – 386] casos de sepsis por 100,000 personas – año y para los últimos 10 años (2003 – 2015), este estimador fue mayor (437 [IC 95%, 334 – 571] casos de sepsis por 100,000 personas – año), con una mortalidad de 17 – 28%. En países con elevado ingreso per capita, se estiman 31.5 millones de casos de sepsis y 19.4 millones de casos de sepsis severa, con 5.3 millones de muertes anuales; en países de bajos y medianos ingresos, se estima una morbilidad y mortalidad mayor.<sup>5</sup>

En la población pediátrica, la sepsis es la principal causa de muerte a nivel mundial, resultando en un estimado de 7.5 millones de muertes anualmente. Esto, incluyendo las 4 causas de mortalidad infantil reportado por la Organización Mundial de la Salud: neumonía, diarrea, malaria y sarampión, grave. Sólo en los Estados Unidos, hay 72,000 niños hospitalizados por sepsis con una mortalidad reportada de 25% y un costo estimado de \$4.8 billones.<sup>6</sup> La prevalencia de sepsis entre la población pediátrica también ha incrementado progresivamente<sup>7,8,9</sup>, en los Estados Unidos se reportó una prevalencia de 0.56 casos por 1,000 niños en 1995 a 0.63 casos por 1,000 niños en 2000, a 0.89 casos por 1,000 niños en 2005. Por ejemplo, la prevalencia estimada de sepsis en pacientes menores de 1 año de edad en Reino Unido es 2.25/1,000 niños, y en el subgrupo de niños de 1 – 19 años de edad, las tasas son de 0.23 – 0.59/1,000. Los niños menores de 12 meses de edad tienen mayor riesgo de muerte por sepsis, y comparado con niños mayores, los lactantes tienen mayor incidencia de sepsis severa.<sup>7</sup> De los estudios que reportan de manera reciente información de sepsis en las unidades hospitalarias en las que se planea realizar el protocolo de investigación se tiene: 1) en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, en un estudio realizado de

enero 2012 a abril 2014 se identificaron 165 casos de niños con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico, la mediana de edad fue de 2.4 años (rango de 1 mes – 16.5 años), el grupo de edad más afectado fueron los lactantes que correspondieron a 76 (46.1%), seguido de preescolares, escolares y adolescentes. En el 92.7% de los pacientes se presentó comorbilidad, siendo la patología oncológica la principal (n= 33, 20%), la mortalidad reportada fue de 41.8% y el foco infeccioso principal fue neumonía de adquisición comunitaria en 22.4% (37 pacientes) y sepsis sin foco infeccioso localizado en 27% (43 pacientes); <sup>10</sup> 2) en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” en el servicio de Urgencias en 2013 fueron atendidos 4,853 pacientes, de los cuales 225 pacientes tuvieron diagnóstico de choque séptico (4.6%) con mortalidad de 6.6%, y en 2014 se atendieron 5,584 pacientes, de los cuales 266 tuvieron diagnóstico de choque séptico (4%) con mortalidad de 4.1%. En un estudio retrospectivo realizado durante diciembre de 2014 a mayo de 2015, se revisaron 99 expedientes clínicos con diagnóstico de sepsis, la edad promedio fue de 71 meses (5 años 9 meses), siendo el grupo más afectado el de 2 – 5 años (n= 28, 31.11%), la principal comorbilidad fue la patología oncológica en 56 pacientes (62.22%), se reportó mortalidad de 4.44%, y el foco infeccioso principal fue neumonía de adquisición comunitaria en 34.44% (31 pacientes), en 38.8% (35) pacientes no se identificó foco infeccioso. <sup>11</sup>

Se realizó una revisión de las interconsultas al servicio de Infectología por causa de sepsis en cada unidad hospitalaria, realizadas durante el año 2015, por grupo de edad, diagnóstico y tratamiento: 1) en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI se obtuvo información de una libreta de registro, para analizar 910 casos: los pacientes fueron menores de 1 año en 24.7%, en los mayores de 1 año, la mediana de edad fue de 7 años (rango 1 – 16 años), el grupo más afectado fueron los menores de 5 años. El diagnóstico más frecuente fue evento de fiebre y neutropenia en 21.9%, seguido de neumonía nosocomial en 15.3%, neumonía de adquisición comunitaria (NAC) en 13.1% e infección relacionada a catéter en 12.6%; de los antibióticos empleados, piperacilina/tazobactam se empleó en el 54.2% (494 pacientes), imipenem en 26.5% (240 pacientes) y meropenem en 19.3% (176 pacientes); 2) en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” se obtuvo información de una base de datos en formato electrónico, se analizaron 2251 pacientes: fueron menores de 1 año 28.9%, en los mayores de 1 año, la mediana de edad fue de 6 años (rango 1 – 18 años), el grupo más afectado fueron los menores de 5 años. El diagnóstico más frecuente también fue evento de fiebre y neutropenia en 14.3%, seguido de NAC 13.1%, sepsis nosocomial 12.4% y neumonía nosocomial 9.7%. De los



antibióticos empleados, piperacilina/tazobactam se empleó en el 11.1% (250 pacientes), imipenem en 0.2% (5 pacientes) y meropenem en 11.1% (250 pacientes).

En las últimas décadas, la población vulnerable con comorbilidades crónicas es mayor en número, lo cual repercute en los episodios de que se atienden en diferentes unidades médicas,<sup>7,10,12,13</sup> también se registra en consecuencia y secundario al uso de antimicrobianos de amplio espectro, un incremento en la tasa de organismos multi-resistentes e infecciones oportunistas.<sup>14,15</sup> Entre los niños que desarrollan sepsis a nivel mundial, 49% tienen una condición de comorbilidad que incrementa el riesgo de infección. Las comorbilidades más comunes en los niños que desarrollan sepsis son específicas por edad; de manera general, los lactantes tienen enfermedad pulmonar crónica o enfermedad cardíaca congénita, mientras que los niños de 1 – 9 años tienen enfermedad neuromuscular subyacente y los escolares y adolescentes, cáncer.<sup>16</sup> Por estas razones, la sepsis en población pediátrica requiere de una distinción de la sepsis en población adulta.<sup>17</sup>

## MARCO TEÓRICO.

### Definiciones

En adultos, la definición de sepsis sufre continuas revisiones debido al alto volumen de investigaciones publicadas, no así en población pediátrica. La definición de sepsis en pacientes pediátricos se hace más difícil, ya que los signos vitales por grupo de edad son diferentes, así como la reserva fisiológica, que a menudo puede enmascarar la severidad de su condición. <sup>1,6,18</sup>

La Conferencia Internacional de consenso de sepsis en pediatría <sup>18</sup> (PSCC por sus siglas en inglés), dividió a los grupos de edad en 6 diferentes categorías para tomar en cuenta signos vitales y cuenta leucocitaria (Tabla 1).

En este consenso se incorporan nuevos conceptos específicos para edad pediátrica (Tabla 2, en negrita las diferencias en adultos). Dado que la taquicardia y la polipnea son síntomas frecuentes que se presentan en muchas enfermedades pediátricas, se incorpora a la definición de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en niños la necesidad de que las alteraciones en la temperatura corporal y/o en el recuento leucocitario estén presentes. <sup>18</sup>

**Tabla 1.** Grupos de edad pediátrica para definición de sepsis, signos vitales y variables de laboratorio por grupos de edad (se considera el p5 para valores bajos de frecuencia cardiaca, recuento leucocitario y presión arterial sistólica, y p95 para valores elevados de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria o recuento leucocitario).

Grupo de edad		Frecuencia cardiaca Latidos/minuto		Frecuencia respiratoria	Cuenta leucocitaria	Presión sanguínea
		Taquicardia	Bradicardia	Respiraciones/ minuto	Leucocitos x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	sistólica, mm/Hg
Recién nacido	0 día a 1 semana	> 180	< 100	> 50	> 34	< 65
Neonato	1 semana a 1 mes	> 180	< 100	> 40	> 19,5 o < 5	< 75
"Infant" (lactante)	1 mes a 1 año	> 180	< 90	> 34	> 17,5 o < 5	< 100
Preescolar	2-5 años	> 140	NA	> 22	> 15,5 o < 6	< 94
Escolar	6-12 años	> 130	NA	> 18	> 13,5 o < 4,5	< 105
Adolescente y adulto joven	13 hasta 18 años	> 110	NA	> 14	> 11 o < 4,5	< 117

NA: no aplicable.

Tomado de referencia (18)

Las definiciones de **infección** y **sepsis** no fueron modificadas. **Sepsis** se define como SRIS asociado a infección. La definición de **sepsis severa** incluye sepsis más uno de los siguientes elementos: disfunción orgánica cardiovascular, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), o dos o más de las siguientes disfunciones orgánicas: respiratoria, renal, neurológica, hematológica o hepática. Las definiciones de **disfunción orgánica** para niños fueron modificadas y se exponen en la tabla 3. <sup>18</sup>

La definición de choque séptico es la más problemática, a diferencia de los adultos, el choque en los niños puede estar francamente presente antes de que aparezca la hipotensión arterial. <sup>18</sup>

**Tabla 2.** Definiciones de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), infección, sepsis, sepsis severa y shock séptico:

**SRIS<sup>a</sup>**

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

- o Temperatura central<sup>b</sup> > 38,5°C o < 36°C.
- o Taquicardia: frecuencia cardíaca > 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: < p10 para la edad en ausencia de estímulos vagales, β bloqueantes o cardiopatía congénita u otra causa inexplicable por más de 0,5 horas.**
- o Polipnea: frecuencia respiratoria > 2 DS para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general.
- o Leucocitos elevados o disminuidos para la edad (no secundario a quimioterapia) o > 10 % de neutrófilos inmaduros.

**Infección**

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 asociado a una elevada probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen clínico, estudios de imágenes, o test de laboratorio (glóbulos blancos en un fluido corporal normalmente estéril, radiografía de tórax consistente con neumonía, rash purpúrico o petequeial o púrpura fulminante).

**Sepsis**

SRIS en presencia o como resultado de una infección sospechada o comprobada.

**Sepsis severa**

**Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o SDRA o, dos o más disfunciones de órganos definida en la tabla 3.**

**Shock séptico**

**Sepsis y disfunción cardiovascular definida en la tabla 3.**

a Ver tabla 1 para variables fisiológicas y de laboratorio, de acuerdo a rangos de edad. b La temperatura central debe ser medida a nivel rectal, vesical, oral o por catéter central. En negrita las diferencias con las definiciones de adultos.

Tomado de referencia (18)

El **choque séptico** se define como sepsis en presencia de disfunción cardiovascular, y por extensión sepsis severa con disfunción cardiovascular.<sup>18</sup>

**Tabla 3.** Criterios para disfunción de órgano.

**Disfunción cardiovascular**

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

- Hipotensión  $< p5$  para la edad o PA sistólica  $< 2$  DS para la edad,
  -
- Necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal (dopamina  $> 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  o dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis),
  -
- Dos de los siguientes:
  - Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base  $> 5,0$  mEq/l
  - Aumento del lactato arterial  $> 2$  veces del valor normal
  - Oliguria: diuresis  $< 0,5$  ml/kg/h
  - Relleno capilar  $> 5$  seg
  - Diferencia de temperatura central/periférica  $> 3^\circ\text{C}$

**Disfunción respiratoria**

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  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  $\text{SatO}_2 \geq 92$  %,
  -
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva<sup>d</sup>.

**Disfunción neurológica**

- Score de coma de Glasgow  $< 11$ ,
  -
- Cambios agudos del estado de conciencia con disminución de  $\geq 3$  puntos de GCS basal.

**Disfunción hematológica**

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

**Disfunción renal**

- Creatinina sérica  $\geq$  dos veces del límite normal para la edad o aumento al doble del valor basal.

**Disfunción hepática**

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

<sup>a</sup>Ver tabla 1; <sup>b</sup> síndrome de distrés respiratorio agudo puede incluir una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mm Hg, infiltrados bilaterales, inicio agudo, y no evidencia de falla cardíaca izquierda. Injuria pulmonar aguda se define de la misma forma excepto que la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  puede ser  $\leq 300$  mm Hg; <sup>c</sup> 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.

Tomado de referencia (18)

Los criterios para definir disfunción orgánica pediátrica y las escalas para cuantificarla fueron revisados en el consenso (Tabla 3), ya que los criterios de adultos, que fueron aplicados a poblaciones pediátricas no lograron su validación. Los criterios utilizados fueron seleccionados en función de especificidad, sensibilidad y disponibilidad de estudios de laboratorio a partir de diferentes sistemas de puntuaciones de disfunción orgánica múltiple pediátricos.<sup>6,18</sup>

Estas definiciones facilitan el reconocimiento precoz de la sepsis pediátrica, y por ende del tratamiento, lo que puede contribuir a la disminución de la mortalidad por esta causa.

18

El Tercer Consenso Internacional para Sepsis y Choque Séptico (Sepsis-3),<sup>1</sup> incorpora nuevos términos y definiciones para sepsis y disfunción orgánica basado en SOFA (evaluación secuencial de disfunción orgánica, por sus siglas en inglés), se consideró el término “sepsis severa” como superfluo dada la magnitud de la disfunción orgánica potencialmente mortal en estado de sepsis de manera general. Es importante considerar que las modificaciones fueron realizadas para pacientes adultos, se necesitan desarrollar definiciones actualizadas para población pediátrica considerando variaciones dependientes de edad y respuesta patofisiológica diferente.

En un estudio de prevalencia de sepsis, desenlaces, y tratamientos (SPROUT por sus siglas en inglés),<sup>19</sup> que evaluó 567 pacientes con sepsis severa o choque séptico de unidades de cuidados intensivos pediátricos en 128 sitios, en 26 países, usando los criterios del consenso referidos previamente, reportó que la mediana de edad fue de 3 años (IQR, 0.7 – 11.0), la prevalencia fue de 8.2% (IC 95%, 7.6 – 8.9%). En cuanto a género, el masculino fue el más frecuente 53.3% (302 pacientes), 77% de los pacientes tenían comorbilidad, siendo comorbilidad respiratoria la mayoría de ellas (30.3%), seguido de gastrointestinal (24.9%), cardiovascular (24%), genética (20.3%), inmunológicas y hematológicas (20.1%), neuromusculares (17.1%), neoplasia (14.1%), metabólicas (10.9%), renal (9.7%). La mayoría de los pacientes tenían falla respiratoria (82.7%) o disfunción cardiovascular (70.2%) al ingreso, disfunción hematológica se reportó en 30.9%, hepática en 25.2%, neurológica en 21% y renal en 16.4%. Los sitios primarios más comunes de infección fueron respiratorio (40%), y bacteremia (19%), seguidos de abdominal (8.3%), sistema nervioso central (4.4%), genitourinario (3.7%) y piel (3.5%); en 15.7% de los casos de sepsis no se conoció el foco infeccioso. Se tuvo

aislamiento microbiológico en 65% de los pacientes, y los cultivos de sangre fueron positivos en 26% incluyendo pacientes con bacteremia secundaria. La proporción de aislamientos fue similar en cuanto al tipo de microorganismos, Gram positivos (26.5%; IC 95%, 22.9 – 30.3%) y microorganismos Gram negativos (27.9%; IC 95%, 24.2 – 31.8%). De los microorganismos Gram positivos, *Staphylococcus aureus* fue el principal (11.5%) y *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente en 3.5%, seguido de especies de *Enterococcus* (4.4%), *Staphylococcus epidermidis* (3.7%) y *Streptococcus pneumoniae* (1.8%); de los microorganismos Gram negativos se tuvo aislamiento de especies de *Pseudomonas* (7.9%), de *Klebsiella* (6.4%), *Escherichia coli* (5.6%), especies de *Enterobacter* (3.0%) y *Acinetobacter* (2.5%). El aislamiento de hongos, principalmente especies de *Candida* estuvo presente en 13.4%. La mortalidad en unidades de terapia intensiva y hospitalización fue de 24% y 25%, respectivamente, sin ser diferente por edad, pero fue mayor en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas y trasplante de órgano sólido (48.2%), enfermedades malignas (41.3%), enfermedad renal (38.2%), y condiciones inmuno/hematológicas (37.7%).

Los microorganismos oportunistas que son comúnmente colonizadores del tracto gastrointestinal, son principalmente asociados con infecciones nosocomiales, pero el límite entre infecciones de adquisición comunitaria y hospitalaria en la era de la medicina moderna es poco clara.<sup>20</sup> La resistencia a antibióticos, especialmente la emergencia de microorganismos gram-negativos multidrogoresistentes (MDR) va en incremento y representa un problema clínico en adultos y niños con sepsis. Los microorganismos MDR (con resistencia al menos a 3 diferentes clases de antibióticos) se han reportado con incremento en la frecuencia y cepas panresistentes (no susceptibles a cualquier antibiótico registrado) ya han aparecido. Este fenómeno es amenazante, desde que las opciones de tratamiento para pacientes infectados son extremadamente limitadas.<sup>21-23</sup> Las Guías de consenso enfatizan la necesidad de administración rápida de antibióticos de amplio espectro que incluyan cobertura para microorganismos Gram negativos y Gram positivos; la elección final de tratamiento, debe ser guiada por el sitio de proceso infeccioso y resistencia local. Debido a falta de datos en la población pediátrica, la mayoría de estas recomendaciones están basadas en estudios realizados en adultos. En niños con alto riesgo de patógenos gram negativos resistentes, la elección primaria debe ser una cefalosporina de cuarta generación o un carbapenémico, los beta-lactámicos con inhibidores de betalactamasas se pueden considerar como una alternativa.<sup>20</sup>

### **Propiedades farmacológicas generales (FC/FD) de antibióticos de primera línea.**

El sitio de infección, la superficie corporal, la severidad de la enfermedad y la edad, afectan el volumen de distribución (Vd) y la eliminación de los medicamentos.<sup>24,25</sup>

En pacientes con sepsis, los cambios en la fisiología, como la alteración en la unión a proteínas, pobre penetración a los tejidos, incremento del Vd y el aumento del aclaramiento o depuración relacionado a la enfermedad, genera disminución en las concentraciones de medicamentos en presencia de dosis estándar, aunado al tratamiento hemodinámico con cargas de solución en las fases iniciales de la sepsis que incrementa el espacio extravascular y contribuye a disminución de la concentración de antibióticos, comprometiendo la seguridad e incluso la eficacia.<sup>26-28</sup>

La gravedad de la enfermedad y el estado inmunológico del hospedero, afecta la relación dosis-respuesta en pacientes en estado crítico.<sup>29</sup> Se necesita mejorar las características farmacocinéticas/farmacodinámicas (FC/FD) para tejidos corporales con pobre penetración, como pulmón y sistema nervioso central.<sup>30,31</sup>

### **Antibióticos beta-lactámicos**

Los antibióticos beta-lactámicos, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos, la más utilizada en la práctica clínica y parte del tratamiento de primera elección por las guías clínicas actuales para infecciones graves, debido a su espectro de actividad antibacteriana y buena tolerabilidad.<sup>32-34</sup>

Por décadas, el desarrollo de dosis de nuevos antibióticos para registro clínico, fue basado en estudios in vitro usando modelos históricos de farmacocinética y farmacodinamia en voluntarios sanos o en pacientes que no estaban en estado crítico. Por lo tanto, la exposición óptima a antibiótico puede no ser obtenida con estrategias de dosis tradicionales en un gran número de pacientes (por ejemplo, pacientes en estado crítico o infectados por organismos resistentes), llevar a falla clínica y microbiológica, y puede promover la emergencia de resistencia a antibióticos.<sup>35</sup>

*Características farmacocinéticas.*



Tras la administración intravenosa se alcanzan con rapidez concentraciones plasmáticas elevadas, pero la semivida de eliminación de la mayoría de los beta-lactámicos (con función renal normal) es baja, por lo que en general deben administrarse varias veces al día. Son medicamentos hidrofílicos y generalmente tienen un bajo Vd que es similar al que tiene el agua extracelular (0.1 – 0.6 L/kg). Existen diversos factores que influyen en las características FC de estos antibióticos en pacientes en estado crítico: a) El Vd incrementa en la fase aguda debido a la terapia hídrica en respuesta al síndrome de fuga capilar, b) La eliminación del medicamento puede incrementar o disminuir, y algunos pacientes pueden requerir terapias de reemplazo renal, alterando la depuración y el Vd. Puede presentarse un fenómeno llamado depuración renal aumentada, en el que existe incremento en la depuración de creatinina a pesar de niveles de creatinina normales; y necesitar altas dosis de medicamento debido a mayor eliminación y, c) Disfunción hepática e hipoalbuminemia.<sup>32, 36, 37</sup>

Se ha documentado gran variabilidad diaria de los parámetros FC de los antibióticos beta-lactámicos en los pacientes con sepsis y en estado crítico, comparado a los estudios de FC realizados en voluntarios sanos.<sup>38</sup>

Las infusiones continuas o extendidas dan una posibilidad de reducir las fluctuaciones en concentraciones, por ejemplo, la diferencia entre concentración máxima y mínima; garantizan el mantenimiento de concentraciones estables y suficientemente altas en un estado estacionario.<sup>28</sup> Cuando se utilizan infusiones prolongadas de antibióticos (infusiones continuas o extendidas), es importante el uso de una dosis de carga, para alcanzar rápidamente concentraciones blanco al inicio de la terapia.<sup>39</sup>

#### *Características farmacodinámicas.*

Todos los antibióticos beta-lactámicos son dependientes de tiempo, y así, el tiempo durante el cual la concentración libre del antibiótico (fracción libre) permanece por arriba de la concentración mínima inhibitoria ( $fT > CMI$ ) es el índice FC/FD asociado con muerte bacteriana y mejoría clínica.<sup>40</sup> La eficacia máxima de los antibióticos beta-lactámicos ocurre cuando las concentraciones del medicamento exceden la CMI de un patógeno por aproximadamente 4 – 5 veces.<sup>41-44</sup>

El incremento de  $fT > CMI$  puede ser alcanzado: a) aumentando la frecuencia de administración, b) aumentando la dosis de antibiótico, y c) administrando el antibiótico en

infusiones prolongadas: extendidas (IE) con duración en tiempo de administración igual o mayor a 3 horas, o continuas (IC) de 24 horas.<sup>45,46,55</sup>

No hay diferencia aparente entre los adultos y los niños con respecto a estas propiedades farmacodinámicas. Por lo tanto, los beneficios potenciales o probados de la optimización de las exposiciones farmacodinámicas deben aplicarse tanto a los niños, como a los adultos. Administrar el medicamento a intervalos más frecuentes requeriría intervalos de dosificación de 4 – 6 horas, en comparación con intervalos 6 – 8 horas, lo que puede crear una carga excesiva para el personal de enfermería de la institución. Una estrategia potencial, es el uso de dosificaciones continuas o extendidas en los niños. Estas infusiones han sido bien descritas en muchos estudios en pacientes adultos y muchos estudios en adultos han evaluado el cumplimiento del objetivo  $fT > CMI$  mediante el uso de simulaciones de Monte Carlo.<sup>61</sup>

Cuatro meta-análisis publicados, que incluyen pacientes adultos, comparan la infusión continua de beta-lactámicos versus la administración en bolos intermitentes, no se pudo demostrar la superioridad en tasas de cura o menor mortalidad.<sup>47-50</sup> Kasiakou SK, et al.,<sup>47</sup> encontraron que en pacientes que reciben infusión continua de antibióticos la falla clínica fue menor, sin diferencia estadísticamente significativa (OR 0.73, IC 95% 0.53 – 1.01) y no encontraron diferencias en mortalidad (OR 0.89, IC 95% 0.48 – 1.64). Roberts JA, et al.,<sup>48</sup> concluyeron que la administración continua de antibióticos betalactámicos ofrece los mismos resultados que su administración en bolos a dosis altas en pacientes hospitalizados; la infusión continua o extendida no se asoció con mejoría en cura clínica (OR 1.04, IC 95% 0.74 – 1.46) o en mortalidad (OR 1.00, IC 95% 0.48 – 2.06). Tamma PD, et al.,<sup>49</sup> no encontraron diferencia en la mortalidad al comparar el uso de infusión prolongada de beta-lactámicos vs la administración intermitente (n = 982; RR 0.92; IC 95%, 0.61 – 1.37) o cura clínica (n = 1380; RR 1.00 IC 95%, 0.94 – 1.06). Teo J, et al.,<sup>50</sup> no demostraron beneficio para mortalidad o éxito clínico en ensayos clínicos aleatorizados (mortalidad, RR= 0.83, IC 95% 0.57 – 1.21; éxito clínico, RR= 1.05, IC 95% 0.99 – 1.12).

En el primer estudio multicéntrico que comparó la administración en infusión continua comparado con infusión intermitente antibióticos beta-lactámicos (ticarcilina-clavulanato, piperacilina-tazobactam y meropenem), se observaron altas tasas de cura clínica en el grupo de infusión continua (70 vs 43%; p= 0.037); los días de estancia fuera de terapia intensiva (19.5 vs 17 días) y sobrevida (90 vs 80%) fueron similares.<sup>51</sup> Estos mismos

autores <sup>52</sup> realizaron un segundo ensayo clínico, y evaluaron la infusión continua e intermitente de piperacilina/tazobactam, ticarcilina/clavulanato o meropenem. No hubo diferencia en los días fuera de terapia intensiva o sobrevida a 90 días: 74.3% (156/210) y 72.5% (158/218); HR 0.91 (IC95%, 0.63 – 1.31, p = 0.61), la cura clínica fue 52.4% (111/212) y 49.5% (109/220); OR 1.12 (IC 95%, 0.77 – 1.63, p = 0.56).

Chytra I, et al., <sup>53</sup> encontraron que la infusión continua de meropenem es segura y en comparación con altas dosis intermitentes provee una equivalencia en desenlace clínico, se documentó cura clínica en 83% de pacientes en infusión continua comparado con 75% de infusión intermitente, p = 0.180; el éxito microbiológico fue mayor en el grupo de infusión continua comparado con el intermitente (90.6% vs 78.4%, p = 0.020).

Roberts JA, et al., <sup>54</sup> en el último meta-análisis publicado, el cual incluyó 3 ensayos clínicos que evaluaron: piperacilina/tazobactam, meropenem, cefepime y ticarcilina/clavulanato, encontraron que las tasas de mortalidad hospitalaria fueron menores, sin diferencia en cura clínica para los grupos de infusión continua comparado con intermitente fueron 19.6% vs 26.3% (RR 0.74, IC 95%, 0.56 – 1.00, p = 0.045) y 55.4% vs 46.3% (RR 1.20, IC 95%, 1.03 – 1.40, p = 0.021). Falagas, et al <sup>55</sup>, había reportado previamente en su revisión sistemática resultados similares, con menor mortalidad, pero sin diferencia estadística en cura clínica entre los grupos de pacientes (RR = 1.13, IC 95%, 0.99 – 1.28).

A diferencia de estas revisiones y meta-análisis, Abdul-Aziz, et al., <sup>56</sup> en un ensayo clínico, controlado, aleatorizado y abierto de infusión continua vs intermitente de antibióticos betalactámicos (cefepime, meropenem o piperacilina/tazobactam) en pacientes en estado crítico con sepsis severa, encontraron que los pacientes en el grupo de infusión continua tuvieron mayores tasas de cura clínica (56 vs 34%, p = 0.011) y mayor mediana de días libres de ventilador (22 vs 14 días, p < 0.043) que los pacientes en el grupo de infusión intermitente.

En pacientes pediátricos, Walker, et al., <sup>57</sup> realizaron un meta-análisis que incluyó un ensayo clínico controlado aleatorizado, 5 estudios de farmacocinética, 2 estudios de farmacodinamia con simulaciones de Monte Carlo, una serie de casos y 7 reportes de casos. En conclusión señalan que no hay evidencia suficiente para sustentar el uso de infusión extendida en pacientes pediátricos. En la tabla 4, se resumen los estudios clínicos que evalúan infusión continua o extendida de piperacilina/tazobactam y carbapenémicos como meropenem. En los reportes de caso, se ha documentado

resolución del proceso infeccioso, a dosis iguales o superiores a las estándar.<sup>58,59,62</sup> Cojutti, et al.,<sup>60</sup> al utilizar meropenem en infusión extendida en 21 pacientes (27 eventos evaluados) post-trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, observaron cura clínica en 74.1%, y falla en 3.7%, con la simulación de Monte Carlo, concluyendo que dosis de 90mg/kg/día en infusiones continuas son efectivas para el tratamiento de infecciones graves por microorganismos Gram-negativos. Nichols, et al.,<sup>61</sup> en un estudio prospectivo para evaluar la factibilidad de administración de piperacilina/tazobactam en infusión continua, concluyeron que en el 92% de los pacientes recibieron esta modalidad de administración y ninguno presentó efectos adversos. En estudios de FC/FD usando simulaciones de Monte Carlo se concluye que las infusiones contunuas o extendidas de piperacilina/tazobactam, imipenem y meropenem deben considerarse para optimizar las características farmacodinámicas de estos medicamentos con resultados exitosos.<sup>46,63-65</sup>

Tabla 4. Estudios clínicos que evalúan IC o IE de piperacilina/tazobactam y carbapenémicos (imipenem/meropenem) en población pediátrica.

Autor, año de publicación Lugar de realización, país	Diseño, número de pacientes (edad), enfermedad, severidad de la enfermedad.	Tipo de aislamiento microbiológico	Antibiótico y dosis en IC/IE otros	Desenlaces clínicos
Falagas (2006) <sup>58</sup> Grecia	Reporte de caso, 1 (15 años) Sepsis por <i>K.pneumoniae</i> post-apendicectomía, grave	<i>Klebsiella pneumoniae</i> en hemocultivos (CMI = 8mg/L)	Meropenem 6g/día, 100mg/kg/día + colistina	Resolución de infección.
Cies (2015) <sup>59</sup> Estados Unidos	Reporte de caso (FC), 1 (2 años) Ventriculitis por <i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i> en líquido ventricular (CMI > 16ug/ml)	Meropenem 200mg/kg/día + amikacina	Resolución de infección, cultivos de LCR negativos a partir del 4º día.
Cojutti (2015) <sup>60</sup> Italia	Retrospectivo, FC/FD, 27 eventos/21 pacientes (1 – 16 años, media 9.4), post-trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Infecciones severas	<i>Escherichia coli</i> 7, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 3, <i>Klebsiella pneumoniae</i> 1	Meropenem, dosis de carga inicial, seguido de IC dosis de mantenimiento c/ 6 – 8 h.	Resolución de infección en 20 pacientes (74.1%), falla 1 (3.7%), muerte por otras causas 6 (22.2%)
Nichols (2012) <sup>61</sup> Estados Unidos	Prospectivo, 332 pacientes (1.9 – 12 años, mediana 5), exacerbación de fibrosis quística, apendicitis complicada, neumonía de adquisición hospitalaria, fiebre y neutropenia.	No hay datos	Piperacilina/ Tazobactam 100mg/kg c/ 8 h en infusión de 4 h	Resolución de infección, 92% recibieron éste régimen sin efectos adversos. Es factible la administración prolongada de infusión de piperacilina/ tazobactam en niños,
Dickinson (1981) <sup>62</sup> Estados Unidos	Prospectivo, pacientes adultos, 1 de 16 años, meningitis	<i>F. meningosepticum</i>	Piperacilina, dosis inicial no reportada, posteriormente 400mg/kg/día	Resolución de infección, cultivos de LCR positivos hasta el día 4 de tratamiento.

La mayoría de los reportes de caso usaron la misma dosis total diaria o mayor que las recomendaciones actuales para infusiones intermitentes. Existe mucho interés en determinar el papel, de cualquiera de las infusiones continua o extendida de antibióticos en los pacientes pediátricos; en esta población, la evidencia clínica disponible para recomendar el uso de infusión continua o extendida de antibióticos beta-lactámicos, es limitada. Se requieren más ensayos clínicos a gran escala, bien diseñados, multicéntricos, para determinar el papel de la infusión continua o extendida de antibióticos beta-lactámicos en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos en estado crítico.<sup>57</sup>

Cuando se administran infusiones prolongadas de antibióticos, se necesita considerar la estabilidad de los medicamentos. La gran mayoría de los beta-lactámicos tienen buena estabilidad por 24 horas a 37°C (piperacilina/tazobactam, azlocilina y aztreonam), otros son estables por 6 – 8 horas a temperatura ambiente, o por 24 horas sólo a bajas temperaturas (cefepime, ceftazidima, doripenem y meropenem).<sup>66,67</sup>

### **Eventos adversos**

Los carbapenémicos y la piperacilina/tazobactam son antibióticos bien tolerados;<sup>68-70,72</sup> hay pocos datos respecto a los eventos adversos entre pacientes tratados con infusión continua o extendida, y en los que se reportan, no se encuentran diferencias entre ambos grupos de pacientes. Algunos autores refieren que la infusión prolongada podría inducir reacciones de toxicidad debido al largo periodo en el que la concentración del medicamento permanece en los tejidos, pero otros refieren que las bajas dosis de antibiótico necesarias para su administración en infusión continua o extendida, logrando concentraciones de antibiótico adecuados a nivel sanguíneo y en tejidos, no tendría eventos adversos. Se requieren más estudios para evaluar si esta modalidad de administración se asocia o no con eventos adversos.<sup>69-71</sup>

De los estudios que reportan eventos adversos, Lau, et al.,<sup>69</sup> reportaron un 16.9% de eventos adversos relacionados al tratamiento de los pacientes que recibieron infusión continua y en 13.6% de los pacientes tratados con infusión intermitente. El tipo y severidad de los eventos adversos fueron comparables entre los grupos de tratamiento; el evento adverso más común fue gastrointestinal, seguido de alteraciones electrolíticas y alteración de sistema nervioso central, sin diferencia significativa en ambos grupos de tratamiento. De los eventos adversos serios que se presentaron en 4.6% en el grupo de infusión continua se registraron colitis por *Clostridium difficile*, falla renal, confusión, taquicardia, y crisis convulsivas tónico/clónicas, ninguno fue asociado con muerte.<sup>69</sup> Dulhunty, et al.,<sup>51</sup> no reportaron eventos adversos que se atribuyeran a la modalidad de administración. Dos pacientes murieron: uno antes de su inclusión por choque séptico y otro paciente presentó choque séptico, insuficiencia respiratoria y murió 3 días después del ingreso en la UCI por neumonía. Ambos eventos fueron evaluados y se determinó como poco probable que estuvieran relacionados al fármaco en estudio. En el meta-análisis realizado por Falagas, et al.,<sup>55</sup> de los cinco estudios que reportaron eventos adversos, en tres de ellos no se presentaron, y de los otros dos, en uno de ellos se

reportaron 24% de eventos adversos en el grupo de infusión intermitente y 20% en el grupo de infusión continua cuando se evaluaron carbapenémicos; el otro estudio fue el que realizó Lau, et al.,<sup>69</sup> previamente comentado. Tamma, et al.,<sup>49</sup> reportaron que los eventos adversos más comunes fueron diarrea y hepatotoxicidad, sin diferencia en los grupos.

Los eventos adversos se clasifican como:<sup>75</sup>

Evento adverso: Cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró el medicamento en estudio, y puede o no tener una relación causal con este tratamiento.

Evento adverso serio: Cualquier ocurrencia médica desafortunada que a cualquier dosificación tenga como resultado:

- Muerte.
- Amenaza a la vida: cualquier evento adverso en el que el paciente estuvo en riesgo real de muerte al momento que se presenta el evento.
- Prolongación de la hospitalización: cualquier evento adverso que cause prolongación de la misma, se considera grave.
- Invalidez/discapacidad persistente o significativa: la interrupción sustancial de la capacidad de una persona para llevar a cabo las funciones normales de la vida, excluyendo un estado en el que una enfermedad temporal, documentada por un certificado médico, presumiblemente resultará en una completa recuperación y no cumple por el término “persistente” o “significativo” de acuerdo a un juicio médico apropiado.
- Evento médico importante: se debe emplear un juicio médico y científico al decidir si un evento adverso se puede considerar serio ya que compromete la salud del sujeto o puede requerir intervención para evitar otra condición seria (muerte, una condición que amenaza la vida, hospitalización o incapacidad persistente o significativa).

Reacción adversa: Respuesta nociva y no intencionada que se presenta con los antibióticos propuestos y con cualquier dosis terapéutica.

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasificarán de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

**Leves:** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del antibiótico.

**Moderadas:** Interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del antibiótico causante de la reacción adversa.

**Graves (serias):** Cualquier manifestación que se presente con la administración de cualquier dosis del antibiótico, y que:

- Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
- Hace necesario prolongar la estancia hospitalaria.
- Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
- Letal: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

En este estudio la variable dependiente secundaria serán eventos adversos y se clasificarán por tipo y severidad de la manifestación clínica.

### **Eficacia clínica**

El desenlace primario evaluado en los ensayos clínicos aleatorizados realizados hasta el momento en población adulta, ha sido **respuesta clínica**<sup>51-53,56</sup> a los 14 días después de suspender los antibióticos, y fueron medidos como:

**Resolución:** Desaparición completa de todos los signos y síntomas relacionados a infección, evaluado por el médico tratante como ausencia de cualquier criterio de SRIS atribuido a infección.

**Mejoría:** Una marcada o moderada reducción en la severidad de la enfermedad y/o número de signos y síntomas relacionados a infección, evaluado por el médico tratante como sólo 1 criterio de SRIS, de cualquier tipo, atribuible a infección.

**Falla:** Insuficiente disminución de los signos y síntomas de infección, calificado como no mejoría (evaluado por médico tratante como 2 o más criterios de SRIS simultáneamente y atribuidos a infección), muerte o indeterminado por cualquier razón.

Los participantes egresados del hospital dentro de los 14 días de seguimiento posterior a la suspensión de los antibióticos betalactámicos, fueron evaluados para respuesta clínica el día del egreso.

Para este estudio la variable dependiente primaria será respuesta clínica, evaluada como resolución, mejoría o falla.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A pesar de los avances en el cuidado de la salud, las tasas de incidencia de sepsis y la mortalidad hospitalaria se mantienen altas a nivel mundial. En la población pediátrica, la sepsis es la principal causa de muerte; y la prevalencia, se ha incrementado progresivamente.

En los pacientes con sepsis, la concentración sérica del antibiótico es fundamental para eliminar bacterias patógenas.

Los antibióticos betalactámicos son los más utilizados para tratar infecciones bacterianas tanto en adultos como en población pediátrica.

Se considera que al ser antibióticos tiempo-dependientes, las dosis habituales no sean suficientes para mantener concentraciones séricas sobre la concentración mínima inhibitoria en el caso de cuadros de sepsis, sepsis grave y choque séptico, aunado a la distribución farmacológica y depuración renal variables que comúnmente se observan en pacientes críticamente enfermos.

Por lo tanto, es necesario establecer nuevas estrategias terapéuticas con la finalidad de mejorar el éxito clínico y microbiológico durante el tratamiento de dichos cuadros.

## PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

En los pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad, con diagnóstico de sepsis realizado en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI y Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y que sean candidatos a recibir como tratamiento empírico o dirigido: piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem, evaluados en el periodo de enero de 2017 a junio de 2018:

### **Pregunta de investigación principal**

¿Cuál será la respuesta clínica (resolución, mejoría o falla) con la administración de:

- piperacilina/tazobactam en infusión continua de 24 horas,
- imipenem en infusión extendida de 6 horas,
- o meropenem en infusión extendida de 8 horas,

comparado con su administración habitual en infusión intermitente de:

- piperacilina/tazobactam en infusión de 30 minutos,
- imipenem en infusión de 60 minutos,
- o meropenem en infusión de 60 minutos?

### **Pregunta de investigación secundaria**

¿Cuál será la frecuencia de eventos adversos con la administración de piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem en infusión continua o infusión extendida, comparado con su administración habitual en infusión intermitente?

## JUSTIFICACIÓN

Los antibióticos beta-lactámicos son los más utilizados en la práctica clínica; en los últimos años, se han realizado estudios en su mayoría en población adulta, que comparan la modalidad de administración en infusión continua o extendida con la infusión intermitente, con la finalidad de mejorar las características FC/FD de los medicamentos, en algunos de ellos se reporta respuesta clínica superior en infusión continua o extendida sobre infusión intermitente y disminución en mortalidad.

Es conocida la seguridad de los antibióticos beta-lactámicos en la población pediátrica a dosis habituales, y no hay diferencias en eventos adversos entre los grupos de infusión continua o extendida comparado con infusión intermitente en los ensayos clínicos realizados en población adulta; por lo que se espera que no exista diferencia en la población pediátrica a dosis habituales recomendadas.

Considerando el impacto a nivel mundial, es necesario evaluar la respuesta clínica a esta modalidad de administración de antibióticos en los pacientes pediátricos con diagnóstico de sepsis.

Es posible, que los resultados obtenidos de este estudio sirvan como punto de partida para realizar estudios a gran escala para evaluar si este modo de administración de antibióticos sea mejor en los pacientes pediátricos con sepsis, con disminución de morbi-mortalidad y de forma secundaria los costos hospitalarios.

## OBJETIVOS GENERALES

En los pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad, con diagnóstico de sepsis realizado en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI y Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y que sean candidatos a recibir como tratamiento empírico o dirigido: piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem, evaluados en el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018:

### Objetivo principal

Medir y comparar la respuesta clínica (resolución, mejoría o falla) a la administración de:

- piperacilina/tazobactam en infusión continua de 24 horas,
- imipenem en infusión extendida de 6 horas,
- o meropenem en infusión extendida de 8 horas,

comparado con su administración habitual en infusión intermitente de:

- piperacilina/tazobactam en infusión de 30 minutos,
- imipenem en infusión de 60 minutos,
- o meropenem en infusión de 60 minutos.

### Objetivo secundario

Medir y comparar la frecuencia de eventos adversos con el modo de la administración de piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem en infusión continua o infusión extendida, comparado con su administración habitual de infusión intermitente.

## **HIPÓTESIS**

En los pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad, con diagnóstico de sepsis realizado en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI y Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y que sean candidatos a recibir como tratamiento empírico o dirigido: piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem, evaluados en el periodo de enero de 2017 a junio de 2018:

### **Hipótesis principal**

La administración de piperacilina/tazobactam en infusión continua de 24 horas, imipenem o meropenem en infusión extendida de 6 y 8 horas, respectivamente, comparado con su administración habitual de infusión intermitente, tendrá una mejor respuesta clínica con una frecuencia de resolución de 65% comparado con 50%.

### **Hipótesis secundaria**

La administración de piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem en infusión continua o extendida, comparado con su administración habitual en infusión intermitente, tendrá una frecuencia de eventos adversos similar.

## MÉTODOS.

**Diseño:** Ensayo clínico controlado, aleatorizado, abierto.

**Lugar donde se realizó el estudio:** Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI y Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, que son Unidades Hospitalarias de Tercer Nivel de atención en Pediatría.

**Universo de estudio:** Pacientes ingresados al hospital con diagnóstico de sepsis o que fueron diagnosticados con sepsis durante su estancia hospitalaria, independientemente si era considerada como infección comunitaria o relacionada al cuidado de la salud.

**El periodo de estudio fue:** de enero de 2017 a junio de 2018.

### **Criterios de selección**

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de sepsis, que hayan sido evaluados por médico infectólogo y que fueron candidatos a recibir piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem como tratamiento empírico (independientemente si es esquema inicial o escalación de terapia); o dirigido de acuerdo con el último cultivo y resultados de susceptibilidad realizada en los 5 días previos.
- Los pacientes con fiebre y neutropenia fueron incluidos si tenían alto riesgo de infección bacteriana invasiva.
- Pacientes de 1 mes a 17 años de edad.

#### Criterios de exclusión:

- Pacientes con historia de alergia a uno o más de los antibióticos propuestos.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica, falla renal aguda o que se encontraban en tratamiento sustitutivo de función renal.
- Pacientes con falla hepática aguda de cualquier causa.
- Pacientes que se encontraron en terapia paliativa o tratamiento de soporte únicamente.
- Obesidad mórbida.
- Tratamiento antibiótico por más de 48 horas con piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem.

#### Criterios de eliminación:

- Pacientes con infecciones micóticas o virales como causa de sepsis.

- Pacientes que hayan requerido cambio de tratamiento antibiótico (diferente a los propuestos) debido al perfil de susceptibilidad del aislamiento microbiológico.
- Pacientes en quienes se realizó cambio de tratamiento antibiótico sin haber criterio de falla terapéutica.
- Pacientes en quienes se suspendió la infusión del antibiótico por más de 4 horas independientemente de la causa.

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

### Variable independiente

- Modo de administración de antibiótico

*Definición conceptual:* Administración del antibiótico en infusión intermitente, infusión continua (infusión fija de 24 horas) o infusión extendida (administrado en tiempo mayor o igual a 3 horas de infusión).<sup>74</sup>

*Definición operacional:* Administración de antibiótico: ya sea en infusión intermitente (en 30 minutos para piperacilina/tazobactam, en 60 minutos para imipenem y meropenem) o infusión continua (en 24 horas para piperacilina/tazobactam) o extendida (en 6 y 8 horas para imipenem y meropenem), indicada por el médico infectólogo tratante y administrada por el servicio de enfermería de cada Unidad Hospitalaria.

*Tipo de variable:* Nominal dicotómica

*Categoría:* 1. Infusión continua o extendida 2. Infusión intermitente

### Variables dependientes

- Respuesta clínica<sup>51-53,56</sup>

*Definición conceptual:* Respuesta clínica a los 14 días de suspendido el tratamiento antibiótico y evaluado como: Resolución: Desaparición completa de todos los signos y síntomas relacionados a infección. Mejoría: Una marcada o moderada reducción en la severidad de la enfermedad y/o número de signos y síntomas relacionados a infección. Falla: Insuficiente disminución de los signos y síntomas de infección, calificado como no mejoría, muerte o indeterminado por cualquier razón.

*Definición operacional:* La respuesta clínica fue evaluada por los médicos infectólogos tratantes a las 72 horas, a los 7 días de iniciado el tratamiento antibiótico, y posteriormente a los 14 días de finalizado el tratamiento.

Durante ese proceso fue calificado como:

Resolución: Desaparición completa de todos los signos y síntomas relacionados a infección, evaluado por el médico tratante como ausencia de cualquier criterio de SRIS atribuido a infección.

Mejoría: Una marcada o moderada reducción en la severidad de la enfermedad y/o número de signos y síntomas relacionados a infección, evaluado por el médico tratante como sólo 1 criterio de SRIS, de cualquier tipo, atribuible a infección.



Falla: Insuficiente disminución de los signos y síntomas de infección, calificado como no mejoría (evaluado por médico tratante como 2 o más criterios de SRIS simultáneamente y atribuidos a infección), muerte o indeterminado por cualquier razón.

En caso de que el paciente sea egresado antes de los 14 días de seguimiento, la última evaluación fue el día de su egreso.

*Tipo de variable*: Nominal politómica

*Categorías*: 1= resolución, 2= mejoría, 3= falla

\*\*\*NOTA: Para este reporte parcial de resultados, esta variable se convirtió a dicotómica considerando en el mismo rubro tanto a “resolución” como “mejoría”, y dejando “falla” como el parámetro a comparar.

- Eventos adversos<sup>75</sup>

*Definición conceptual*: Cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y puede o no tener una relación causal con este tratamiento.

*Definición operacional*: Los eventos adversos fueron evaluados por el médico tratante durante el tiempo de administración del antibiótico y hasta 24 horas después de finalizado el tratamiento, fue consignado en el expediente clínico con descripción del evento adverso o reacción adversa, incluyendo los datos de exploración y de laboratorio; así como, consecuencias de la reacción.

Durante ese proceso fue calificado como:

Ninguno: No se presentaron eventos adversos durante el tratamiento.

Evento adverso: Cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró: piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem, y puede o no tener una relación causal con este tratamiento.

Evento adverso serio: Cualquier ocurrencia médica desafortunada que a cualquier dosificación tenga como resultado:

- Muerte
- Amenaza a la vida: cualquier evento adverso en el que el paciente estuvo en riesgo real de muerte al momento que se presenta el evento.
- Prolongación de la hospitalización: cualquier evento adverso que cause prolongación de la misma, se considerará grave.
- Invalidez/discapacidad persistente o significativa: la interrupción sustancial de la capacidad de una persona para llevar a cabo las funciones normales de la vida,

excluyendo un estado en el que una enfermedad temporal, documentada por un certificado médico, presumiblemente resultará en una completa recuperación y no cumple por el término “persistente” o “significativo” de acuerdo a un juicio médico apropiado.

- Evento médico importante: se debe emplear un juicio médico y científico al decidir si un evento adverso se puede considerar serio ya que compromete la salud del sujeto o puede requerir intervención para evitar otra condición seria (muerte, una condición que amenaza la vida, hospitalización o incapacidad persistente o significativa).

Reacción adversa: Respuesta nociva y no intencionada que se presenta con los antibióticos propuestos y con cualquier dosis terapéutica.

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasificaron de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

**Leves:** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del antibiótico.

**Moderadas:** Interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del antibiótico causante de la reacción adversa.

**Graves (serias):** Cualquier manifestación que se presente con la administración de cualquier dosis del antibiótico, y que:

- Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
- Hace necesario prolongar la estancia hospitalaria.
- Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
- Letal: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

En caso de que se hubiera presentado un evento adverso serio, o reacción adversa grave que haya podido estar relacionada a la administración de estos antibióticos, se hubiera suspendido inmediatamente su administración y el paciente debió haber recibido el tratamiento necesario por personal especializado en cada Unidad Hospitalaria.

Los eventos adversos graves, fatales o que amenacen la vida, se hubieron notificado al Centro Nacional de Farmacovigilancia mediante el formato oficial establecido y como lo marca la NOM-220-SSA1-2002, por los Jefes de Servicio de Infectología de ambas

Unidades Hospitalarias (Coordinadores del estudio en cada Unidad), tan pronto como haya sido posible y en un lapso no mayor de 7 días después del conocimiento por parte de la alumna de maestría Yazmín del Carmen Fuentes Pacheco o del residente de Infectología Alberto Carrillo González.

*Tipo de variable:* Nominal politómica

Categoría	Subcategorías
1= Ninguno	
2= Evento adverso	Leve
	Moderada
	Grave (seria)
3= Evento adverso serio	Muerte
	Amenaza a la vida
	Prolongación de la hospitalización
	Invalidez/discapacidad persistente o significativa
	Evento médico importante
4= Reacción adversa	Leve
	Moderada
	Grave (seria)

### **Variables descriptoras**

- Género

*Definición conceptual:* Roles socialmente construidos, comportamientos, actividades y atributos que una sociedad dada considera apropiados para los hombres y las mujeres.

*Definición operacional:* Género identificado al ingreso y referido en el expediente.

*Tipo de variable:* Nominal dicotómica

*Categoría:* 1= masculino, 2= femenino

- Fecha de diagnóstico de sepsis.

*Definición conceptual:* Fecha en la que se establece diagnóstico de sepsis.

*Definición operacional:* Día, mes y año, consignados en el expediente clínico en la que se establece diagnóstico de sepsis.

*Tipo de variable:* Nominal, cuantitativa

*Unidad de medición:* Día, mes y año

- Fecha de inicio de tratamiento antibiótico

*Definición conceptual:* Fecha en la que se inicia tratamiento antibiótico.

*Definición operacional:* Día, mes y año, consignados en el expediente clínico en la que se inicia tratamiento antibiótico.

*Tipo de variable:* Nominal, cuantitativa

*Unidad de medición:* Día, mes y año

- Duración del tratamiento antibiótico

*Definición conceptual:* Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento antibiótico hasta su suspensión.

*Definición operacional:* Tiempo consignado en el expediente clínico que transcurrió desde el inicio de tratamiento antibiótico hasta su suspensión.

*Tipo de variable:* Cuantitativa continua

*Unidad de medición:* Días

- Días de estancia hospitalaria por causa de sepsis

*Definición conceptual:* Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de sepsis hasta que el paciente es egresado.

*Definición operacional:* Tiempo consignado en el expediente clínico que transcurrió desde que se diagnosticó con sepsis hasta el egreso hospitalario.

*Tipo de variable:* Cuantitativa continua

*Unidad de medición:* Días

- Días de estancia en terapia intensiva

*Definición conceptual:* Tiempo de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.

*Definición operacional:* Tiempo consignado en el expediente clínico que requirió el paciente para su tratamiento en el área de Terapia intensiva de cada Unidad hospitalaria.

*Tipo de variable:* Cuantitativa continua

*Unidad de medición:* Días

## **Variables confusoras**

- Edad

*Definición conceptual:* Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona a la fecha actual.

*Definición operacional:* Número de años y meses referidos por el paciente y anotados en el expediente.

*Tipo de variable:* Cuantitativa continua

*Unidad de medición:* Años y meses

- Disfunción orgánica <sup>18</sup>

*Definición conceptual:* Disminución potencialmente reversible en la función de uno o más órganos, que son incapaces de mantener la homeostasis sin un sostén terapéutico.

*Definición operacional:* Disminución potencialmente reversible en la función de uno o más órganos, evaluado al diagnóstico de sepsis y consignado en el expediente clínico como:

Disfunción cardiovascular. Después de la administración de bolo de fluido isotónico mayor o igual a 40ml/kg en una hora:

- Hipotensión menor a percentil 5 para la edad o presión arterial sistólica menor de 2 desviaciones estándar para la edad, o
- Necesidad de drogas vasoactivas para mantener presión arterial en rango normal (dopamina mayor a 5 microgramos/kg/min o dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis), o
- Dos de los siguientes: acidosis metabólica inexplicable (déficit de base mayor a 5,0mEq/l), aumento del lactato arterial más de 2 veces el valor normal, oliguria (diuresis menor a 0.5ml/kg/h), llenado vavilar mayor a 5 seg, diferencia de temperatura central/periférica mayor a 3°C.

Disfunción respiratoria. – PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 300 en ausencia de enfermedad cardiaca cianótica o enfermedad pulmonar preexistente, o – PaCO<sub>2</sub> mayor a 65 torr o 20mmHg mayor del valor basal de pCO<sub>2</sub>, o – Aumento de requerimientos de O<sub>2</sub> o más de 50% de FiO<sub>2</sub> para mantener SatO<sub>2</sub> en 92%, o – Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva.

Disfunción neurológica. – Escala de coma de Glasgow menor de 11, o – Cambios agudos del estado de conciencia con disminución mayor o igual de 3 puntos de la Escala de coma de Glasgow basal.

Disfunción hematológica. – Plaquetas menor de 80,000/mm<sup>3</sup> o disminución del 50% del recuento plaquetario previo más alto en últimos tres días (para pacientes hemato/oncológicos crónicos), o – INR mayor a 2.

*Tipo de variable:* Nominal politómica

*Categoría:* 1= ninguna, 2= cardiovascular, 3= respiratoria, 4= neurológica, 5= hematológica.

- Comorbilidades o enfermedad crónica

*Definición conceptual:* Diferentes enfermedades o condiciones que acompañan a una patología protagonista aguda o crónica. <sup>76</sup>

*Definición operacional:* Cualquier condición médica que sea razonablemente esperada por al menos 12 meses (a menos que muera) e involucra varios sistemas de órganos diferentes o 1 sistema de órganos lo suficientemente afectado para requerir atención pediátrica especializada y probablemente algún periodo de hospitalización en un centro de atención terciaria. Fue evaluada por el médico infectólogo y consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de sepsis. <sup>77</sup>

*Tipo de variable:* Nominal politómica.

Categoría	Subcategorías
1= Ninguna	
2= Neurológica o neuromuscular	Malformaciones cerebrales y de la médula espinal
	Retraso mental
	Enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central (SNC)
	Parálisis cerebral infantil
	Epilepsia
	Otros desórdenes del SNC
	Oclusión de arterias cerebrales
	Distrofias musculares y miopatías
	Enfermedades del movimiento
3= Cardiovascular	Malformaciones cardíacas y de grandes vasos
	Enfermedades endocárdicas

	Cardiomiopatías
	Desórdenes de conducción
	Arritmias
	Otras
4= Respiratoria	Malformaciones respiratorias
	Enfermedades respiratorias crónicas
	Fibrosis quística
	Otras
5= Renal o urológica	Anomalías congénitas
	Enfermedades vesicales crónicas
	Otras
6= Gastrointestinal	Anomalías congénitas
	Enfermedad hepática crónica y cirrosis
	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Otras
7= Hematológica o inmunológica	Anemias hereditarias
	Anemias aplásicas
	Inmunodeficiencia hereditaria
	Hemorrágica/coagulación
	Leucopenia
	Síndromes hemofagocíticos
	Sarcoidosis
	Inmunodeficiencia adquirida
	Poliarteritis nodosa y condiciones relacionadas
	Enfermedades difusas del tejido conectivo
	Otras
8= Metabólica	Metabolismo de aminoácidos
	Metabolismo de carbohidratos
	Metabolismo de lípidos
	Alteraciones por atesoramiento

	Otras alteraciones metabólicas
	Alteraciones endócrinas
9= Otros defectos genéticos o congénitos	Anomalías cromosómicas
	Anomalías de hueso y articulaciones
	Diafragma y pared abdominal
	Otras anomalías congénitas
10= Malignidad	Tumor sólido
	Hematológico
11= Neonatal	Hemorragia cerebral al nacimiento
	Asfixia al nacimiento
	Enfermedades respiratorias
	Encefalopatía hipóxico – isquémica
12= Trasplante	Sólido
	De células progenitoras hematopoyéticas

- Sitio de proceso infeccioso

*Definición conceptual:* Lugar anatómico del cuerpo que es el origen de la infección.

*Definición operacional:* Lugar anatómico del cuerpo que se considera origen del proceso infeccioso que generó la sepsis, evaluado al diagnóstico de sepsis y consignado en el expediente clínico.

*Tipo de variable:* Nominal politómica

*Categoría:* 1= no identificado, 2= pulmón ,3= abdomen, 4= tracto urinario, 5= piel y tejidos blandos, 6= sitio quirúrgico, 7= neurológico 8= sangre

- Microorganismo aislado

*Definición conceptual:* Organismo microscópico identificado en una muestra biológica.

*Definición operacional:* Organismo microscópico identificado en una muestra biológica (sangre, orina, secreción traqueo-bronquial, líquido obtenido de un sitio normalmente estéril), consignado en el expediente clínico.

*Tipo de variable:* Nominal politómica

*Categoría:* 1: sin identificación microbiológica, 2= *Escherichia coli*, 3= *Klebsiella pneumoniae*, 4= *Enterobacter cloacae*, 5= *Staphylococcus aureus*, 6= *Staphylococcus*



*epidermidis*, 7= *Enterococcus faecalis*, 8= *Acinetobacter baumannii*, 9= *Pseudomonas aeruginosa*, 10= otros

- Días de estancia intrahospitalaria previo al diagnóstico de sepsis

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta que se establece el diagnóstico de sepsis.

Definición operacional: Tiempo consignado en el expediente clínico que transcurrió desde su ingreso hospitalario hasta que se fue evaluado por médico infectólogo y se estableció el diagnóstico de sepsis, consignado en el expediente.

Tipo de variable: Cuantitativa continúa

Unidad de medición: Días.

## DISEÑO MUESTRAL

**Muestreo** no probabilístico, de casos consecutivos con diagnóstico de sepsis realizado en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI y Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y que fueron candidatos a recibir piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem como tratamiento empírico (independientemente si era esquema inicial o escalación de terapia); o dirigido de acuerdo con el último cultivo y resultados de susceptibilidad realizado en los 5 días previos, evaluados en el periodo de enero a 2017 a junio de 2018.

### **Cálculo de tamaño de muestra.**

El cálculo de tamaño de muestra se realizó mediante el uso de una fórmula para diferencia de proporciones para una población finita <sup>73</sup> [ $N = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2) / \Delta^2$ ] y se comprobó mediante el programa G\*Power.

Considerando un nivel de confianza del 95%, poder estadístico de 80% y una proporción para el grupo habitual de 50% y 65% para el grupo de intervención, calculamos un tamaño de muestra de 134; considerando una pérdida estimada del 20%, se requerirían 170 pacientes por grupo (N= 340 pacientes).

## **ALGORITMO DE PROCEDIMIENTOS (VER ANEXOS).**

Se incluyeron pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad, con diagnóstico de sepsis realizado en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI y Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y que hayan sido candidatos a recibir piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem como tratamiento empírico (independientemente si es esquema inicial o escalación de terapia); o dirigido de acuerdo con el último cultivo y resultados de susceptibilidad realizado en los 5 días previos, evaluados en el periodo de enero de 2017 a junio de 2018. El protocolo fue realizado tanto en área de hospitalización pediátrica como en áreas de terapia intensiva de ambas unidades hospitalarias, incluyendo pacientes con infección comunitaria o asociada al cuidado de la salud, durante todos los días de la semana y en los tres turnos hospitalarios (matutino, vespertino y nocturno).

Para la recolección de los datos, se diseñó un formato (ver Anexo ) en el que se escribirá la información obtenida del expediente clínico durante el seguimiento de los pacientes; este formato incluía datos de identificación de los pacientes, características demográficas, patología de base (diagnóstico de base, comorbilidad y sitio de comorbilidad), características del proceso infeccioso (signos y síntomas al ingreso, fecha del diagnóstico, sitio de infección, disfunción orgánica, microorganismo aislado y respuesta clínica: resolución, mejoría y falla), características de la maniobra (modo de administración de antibiótico: Infusión continua, extendida o intermitente, fecha de inicio de tratamiento antibiótico, días de tratamiento antibiótico) y eventos adversos resultantes del modo de administración. Se identificaron los días de estancia hospitalaria previo al diagnóstico de sepsis, días de estancia en terapia intensiva y días de estancia hospitalaria por causa de sepsis.

### **Selección de los participantes.**

Una vez que los médicos infectólogos adscritos a cada unidad hospitalaria, evaluaron y realizaron el diagnóstico de sepsis de acuerdo a criterios establecidos en la Conferencia Internacional de consenso de sepsis en pediatría,<sup>18</sup> decidieron el mejor tratamiento para el paciente basado en las Guías de Manejo de Sepsis de cada unidad hospitalaria y se notificaba a los investigadores responsables. En el caso del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, se notificaba al Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez, jefe del Servicio

de Infectología o al Residente de Infectología Alberto Carrillo González, quienes valoraban si los pacientes eran candidatos a ingresar al protocolo.

### **Invitación a participar en el protocolo de investigación, lectura y solicitud de firma de la carta de consentimiento informado.**

Si cumplía criterios de selección, los investigadores responsables invitaron a participar al paciente y/o a los padres del paciente o personas legalmente responsables de ellos, explicando el protocolo de investigación, leyeron la carta de consentimiento informado, resolvieron dudas y fueron los responsables de la firma del consentimiento informado. Previo al inicio del estudio, fueron capacitados por la alumna de maestría para realizar este proceso.

### **Aleatorización y asignación al grupo de intervención.**

Se realizó aleatorización del modo de infusión de antibiótico.

Previo al inicio del protocolo, se realizó la aleatorización mediante una tabla de números aleatorios, en cada Unidad Hospitalaria por modalidad de administración. Se indicaron en sobres cerrados como: infusión continua/extendida o infusión intermitente para piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem. Fueron abiertos por los responsables del estudio (Dr. Rodolfo N. Jiménez Juárez Dr. Alberto Carrillo González), para asignar a los pacientes en 2 grupos de intervención, como:

**Grupo 1. Infusión intermitente.-** Pacientes que recibirían piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem en administración habitual de infusión intermitente.

**Grupo 2. Infusión continua/extendida.-** Pacientes que recibirían piperacilina/tazobactam en IC, imipenem o meropenem en infusión continua o extendida. Los sobres estaban resguardados en la oficina de Infectología de cada Unidad Hospitalaria a la que el personal: médicos adscritos y residentes tenían acceso las 24 horas del día.

### **Tiempo de participación y seguimiento.**

El período de estudio de los participantes fue desde la aleatorización hasta la última evaluación programada a los 14 días de finalizado el tratamiento, o en el momento de su egreso si esto ocurría antes.

Los pacientes fueron evaluados diariamente por el médico infectólogo tratante como parte de las actividades habituales.

Las visitas de seguimiento, a) para evaluar la variable dependiente principal (respuesta clínica): fueron a las 72 horas, a los 7 días de iniciado el tratamiento antibiótico, y a los 14 días de finalizado el tratamiento, y b) para evaluar la variable dependiente secundaria (evento adverso): eran diarias durante el tiempo de administración del tratamiento antibiótico y hasta 24 horas después de finalizado el tratamiento.

El tiempo de resolución clínica fue definido como el número de días desde la aleatorización, al primer día identificado de resolución del evento agudo.

Durante el seguimiento a los pacientes, los médicos infectólogos realizaron modificaciones al tratamiento antibiótico en caso de que se haya sospechado falla, decidieron ajuste de tratamiento guiados por perfil de susceptibilidad del microorganismo aislado y definieron la duración del tratamiento basado en guías de manejo vigentes en cada Unidad Hospitalaria para pacientes con sepsis.

Si requería modificación al tratamiento inicial, el paciente era censado y se dio seguimiento hasta finalizado su tratamiento antibiótico.

Para los microorganismos aislados a partir de los cultivos tomados, se realizó su identificación y perfil de sensibilidad con base a las recomendaciones internacionales por sistema automatizado VITEK 2. Este sistema automatizado es revisado por personal capacitado cada 2-3 meses para asegurar su control de calidad.

Para la obtención de los datos: se registraron los signos vitales al ingreso al estudio, exámenes de laboratorio como: urocultivo, hemocultivos periféricos (2), y en caso de contar con catéter central al diagnóstico de sepsis y si se sospechaba que pudiera ser causa de bacteremia, se tomaron hemocultivos a través de cada lumen y 1 periférico, cultivo de secreción traqueal si existían datos sugestivos de traqueítis o neumonía asociada a ventilador.

### **Medición de la variable dependiente.**

La variable dependiente primaria: respuesta clínica, fue evaluada por los médicos infectólogos tratantes a las 72 horas, a los 7 días de iniciado el tratamiento antibiótico, y posteriormente a los 14 días de finalizado el tratamiento, o el día de su egreso si esto sucedía antes. Durante ese proceso fue calificado como: resolución, mejoría o falla.

Para efectos de este análisis parcial de resultados, se modificó la variable a tipo dicotómica, considerando en el mismo rubro a “resolución” y “mejoría”, para evaluar como parámetro de desenlace: Falla.

La variable dependiente secundaria: eventos adversos, fueron evaluados por el médico tratante durante el tiempo de administración del antibiótico y hasta 24 horas después de finalizado el tratamiento. Fueron consignados en el expediente clínico con descripción del evento adverso o reacción adversa, incluyendo los datos de exploración y de laboratorio; así como, consecuencias de la reacción. Se calificaron como: ninguno, evento adverso, evento adverso serio y reacción adversa. Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasificaron de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en: leve, moderada o severa.

### **Seguridad.**

Los antibióticos propuestos en este estudio, son antibióticos bien tolerados a dosis estándar en infusiones intermitentes; sin existir diferencia cuando se comparan con infusiones continuas o extendidas en los ensayos clínicos publicados a la fecha. Los principales eventos adversos reportados han sido: gastrointestinales, hepatotoxicidad, alteraciones electrolíticas y de sistema nervioso central en ambos grupos de tratamiento; y de los eventos adversos serios reportados en el grupo de infusión continua: colitis por *Clostridium difficile*, falla renal, confusión, taquicardia, y crisis convulsivas tónico/clónicas; fueron vigiladas estrechamente y se realizaron los estudios necesarios para su búsqueda y documentación en caso haberse requerido.

En caso de presentarse un evento adverso serio, un evento adverso o reacción adversa grave que hubiera podido estar relacionada a la administración de estos antibióticos, se suspendería inmediatamente su administración y el paciente recibiría el tratamiento necesario por personal especializado en cada Unidad Hospitalaria.

Los eventos adversos graves, fatales o que amenacen la vida, serían notificados al Centro Nacional de Farmacovigilancia mediante el formato oficial establecido y como lo marca la NOM-220-SSA1-2002, por los Jefes de Servicio de Infectología de ambas Unidades Hospitalarias (Coordinadores del estudio en cada Unidad), tan pronto como sea posible y en un lapso no mayor de 7 días después del conocimiento por parte de la

alumna de maestría Yazmín del Carmen Fuentes Pacheco, así como el residente de infectología Alberto Carrillo González.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se empleó estadística descriptiva con cálculo de frecuencias simples y porcentajes para las variables cualitativas, para las variables cuantitativas media o mediana, según su distribución.

Estadística inferencial: Para la asociación de las variables cualitativas se utilizó Chi-cuadrada de Mantel-Haenszel y prueba exacta de Fisher como se consideró más apropiado.

Se realizó un análisis por intención a tratar, cálculo de reducción del riesgo absoluto y atribuible. En forma global se ha realizado análisis interinos cada 4 meses para evaluar la pertinencia de continuar con el estudio..

Para efecto de esta tesis, solamente se analizaron los pacientes ingresados al protocolo en el periodo de tiempo ya mencionado, correspondientes al Hospital Infantil de México "Federico Gómez", por lo que se consideran resultados parciales del estudio completo que incluye a los dos centros hospitalarios.



## CONSIDERACIONES ÉTICAS (VER ANEXOS)

De acuerdo la Declaración de Helsinki y al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, en su Título segundo, Capítulo I, artículo 17, éste estudio se consideró con riesgo mayor que el mínimo dado a que corresponde a una investigación que emplea métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos. Fue realizado en población considerada como vulnerable al incluir pacientes pediátricos. Los procedimientos propuestos, se apegaban a las normas éticas, al Reglamento de Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

El proyecto de investigación fue evaluado por la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS y aprobado, con número de registro: **2016-785-099**, así mismo, se aprobó por el Comité de Investigación del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” con registro: **2017-054**. Fue registrado en el National Institutes of Health (NIH) trial registry (**NCT03019965** el 12 de enero de 2017), [clinicalTrials.gov](http://clinicalTrials.gov).

Todos los pacientes con diagnóstico de sepsis tuvieron la oportunidad de ingresar al protocolo si cumplían los criterios de selección. Debido a la gravedad y el estado clínico del paciente pediátrico al ingreso al estudio, no se solicitó asentimiento; se solicitó únicamente carta de consentimiento informado a los padres al ingreso al protocolo de investigación (ver Anexo). El proceso de consentimiento informado fue realizado por el médico residente de infectología Alberto Carrillo González así como el jefe de infectología Dr. Rodolfo N. Jiménez Juárez, los cuales no se consideraron médicos tratantes y fueron capacitados previo a este proceso.

Los pacientes no recibieron beneficios económicos al ingresar al estudio. El posible beneficio de los participantes que recibieron infusión continua o extendida era que este modo de administración sería mejor para controlar la infección y disminuiría el tiempo de hospitalización; sin embargo, esto no podía garantizarse, ya que muchos factores influían en la evolución. Considerando lo anterior, el balance riesgo/beneficio se inclina hacia el beneficio.

En cuanto a los eventos adversos los resultados de los estudios realizados en población adulta no encuentran diferencia para uno u otro modo de administración de antibióticos. En caso de haberse presentado alguna complicación que pudiera estar relacionada a la

administración de estos antibióticos, se suspendería su administración y el paciente recibiría el tratamiento necesario por personal especializado en cada Unidad Hospitalaria. La participación en este estudio fue completamente voluntaria. Si los padres decidían que su hijo (a) no participara, o si en un principio deseaba participar y posteriormente cambiaba de opinión, podía abandonar el estudio sin que se viera afectada su atención médica.

La información recabada en éste estudio es totalmente confidencial y ha sido resguardada por los investigadores responsables en espacios destinado exclusivamente para tal fin. Cuando los resultados de este estudio sean publicados, no se dará información que pudiera revelar la identidad del paciente.

Se realizaron análisis de los datos cada 4 meses y en caso de haberse evaluado mayor riesgo para el grupo de intervención de infusión continua/extendida se consideraría la suspensión del mismo.

Los resultados que se obtengan en este estudio, una vez finalizado por completo, servirán como punto de partida para realizar estudios a gran escala para evaluar si este modo de administración de antibióticos sea mejor en los pacientes pediátricos con sepsis, con disminución de morbi-mortalidad y de manera secundaria costos hospitalarios.

## **RESULTADOS.**

### **Características generales.**

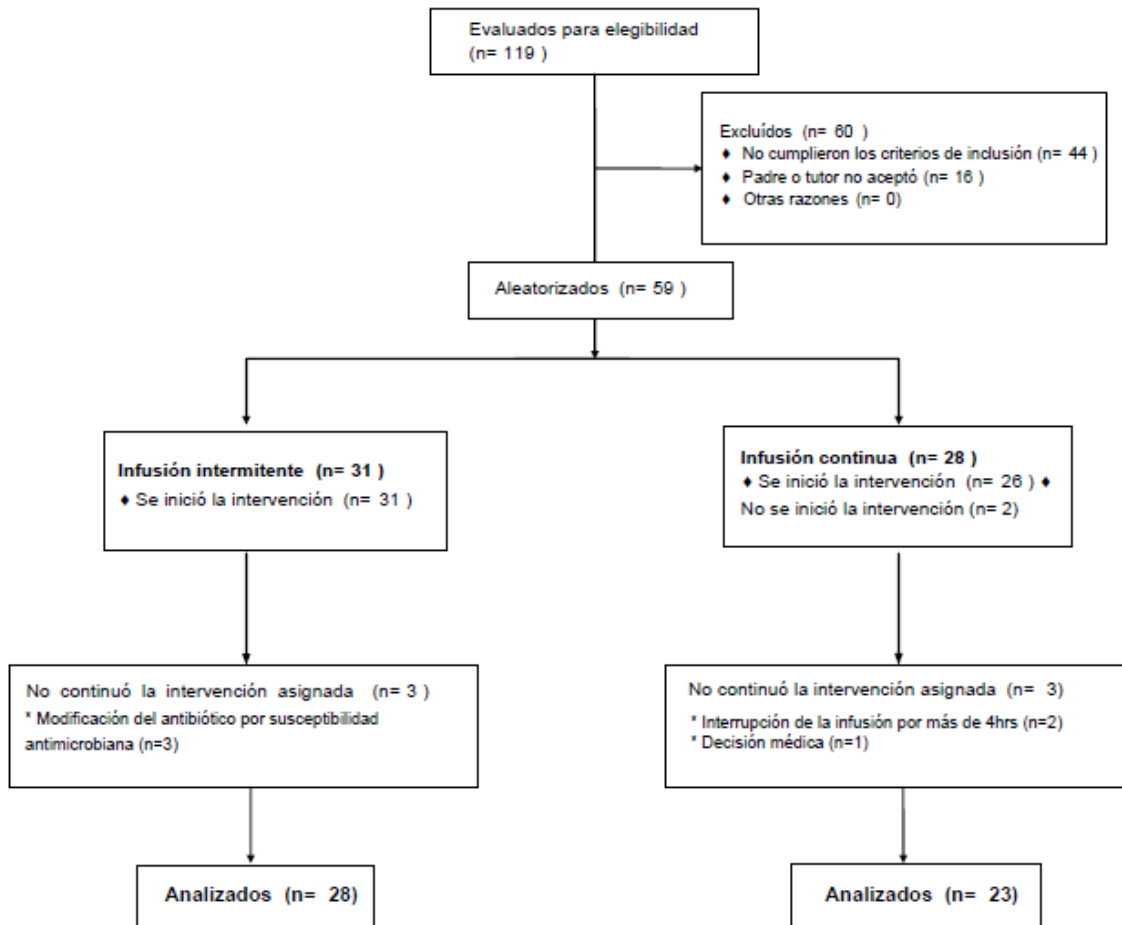
Durante el periodo de estudio 119 pacientes fueron evaluados, de los cuales 60 fueron excluidos, ya que 44 no cumplieron criterios de inclusión y en 16 casos el padre o tutor no aceptó la participación en el estudio. De esta forma, fueron reclutados y aleatorizados 59 pacientes, de los cuales 31 (52.5%) fueron asignados al grupo de infusión intermitente y 28 (47.5%) al grupo de infusión continua. En todos los casos del grupo de infusión intermitente se inició la intervención de manera adecuada, mientras que en 2 casos del grupo de infusión continua no se inició la intervención por lo que fueron eliminados del análisis estadístico.

De esta manera, para el análisis por intención a tratar se incluyeron 31 individuos que recibieron el antibiótico en infusión intermitente y 26 que lo recibieron en infusión continua.

Durante el periodo de estudio 3 pacientes del grupo de infusión intermitente fueron eliminados debido que se cambió el antibiótico por motivo de susceptibilidad antimicrobiana; y en el grupo de infusión continua también se eliminaron 3 pacientes, 2 debido a que se interrumpió la infusión del fármaco por más de 4hrs, y en 1 caso se suspendió el fármaco por motivo desconocido.

Así, para el análisis por protocolo quedaron 28 pacientes en el grupo de infusión intermitente y 23 en el grupo de infusión continua para un total de 51 pacientes analizados.

Figura 1: Diagrama de selección de pacientes (CONSORT)



De los 59 pacientes aleatorizados, 26 (44.07%) fueron del género masculino y 33 (55.93%) del género femenino. La edad promedio fue de 102.8 meses, teniendo la siguiente distribución por grupo de edad: Menores de un año: 7 (11.86%); de 1-4 años: 15 (25.42%); de 5-9 años: 12 (20.34%); de 10-17 años: 25 (42.37%).

La mayor parte de los pacientes (94.92%) tenían alguna comorbilidad, siendo los padecimientos oncológicos los más frecuentes, con 46 pacientes (77.97% de los aleatorizados). Otras comorbilidades fueron: Hemato-inmunológicas (5.08%), genéticas

(5.08%), neurológicas (1.69%), cardiovascular (1.69%), gastrointestinal (1.69%) y pos-trasplante (1.69%). Sólo 3 pacientes (3.08%) eran previamente sanos o sin ninguna comorbilidad al momento del estudio.

En cuanto al sitio de infección, el diagnóstico más frecuente fue fiebre y neutropenia con 35 casos (59.32%), le siguieron sepsis con foco abdominal con 15 casos (25.42%), sepsis nosocomial en 5 casos (8.47%), sepsis de la comunidad en 2 casos (3.39%), bacteriemia en 1 caso (1.69%), e infección relacionada a dispositivo intravascular en 1 caso (1.69%).

De los 59 pacientes aleatorizados, 28 (47.46%) presentaban choque séptico.

Tabla 5: Características generales de los pacientes aleatorizados

	Frecuencia	%
<b>Genero</b>		
Masculino	26	44.07%
Femenino	33	55.93%
<b>Edad</b>		
<1 años	7	11.86%
1-4 años	15	25.42%
5-9 años	12	20.34%
10-17 años	25	42.37%
<b>Comorbilidad</b>		
Si	3	5.08%
No	56	94.92%
<b>Tipo de comorbilidad</b>		
Ninguna	3	5.08%
Neurológica	1	1.69%
Cardiovascular	1	1.69%
Gastrointestinal	1	1.69%
Hemato-Inmunológicas	3	5.08%
Genético	3	5.08%
Oncológico	46	77.97%
Trasplante	1	1.69%
<b>Sitio de Infección</b>		
Fiebre y Neutropenia	35	59.32%
Infección relacionada a dispositivo	1	1.69%
Sepsis Abdominal	15	25.42%
Sepsis Nosocomial	5	8.47%
Bacteriemia	1	1.69%
Sepsis de la Comunidad	2	3.39%
<b>Choque</b>		
No	31	52.54%

Sí	28	47.46%
----	----	--------

Figura 2: Distribución por grupos de edad.

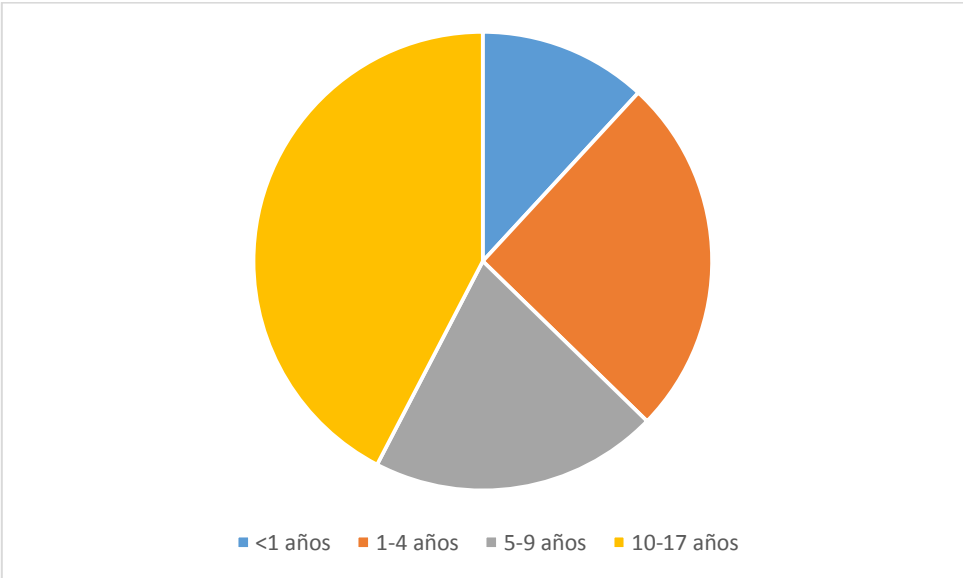
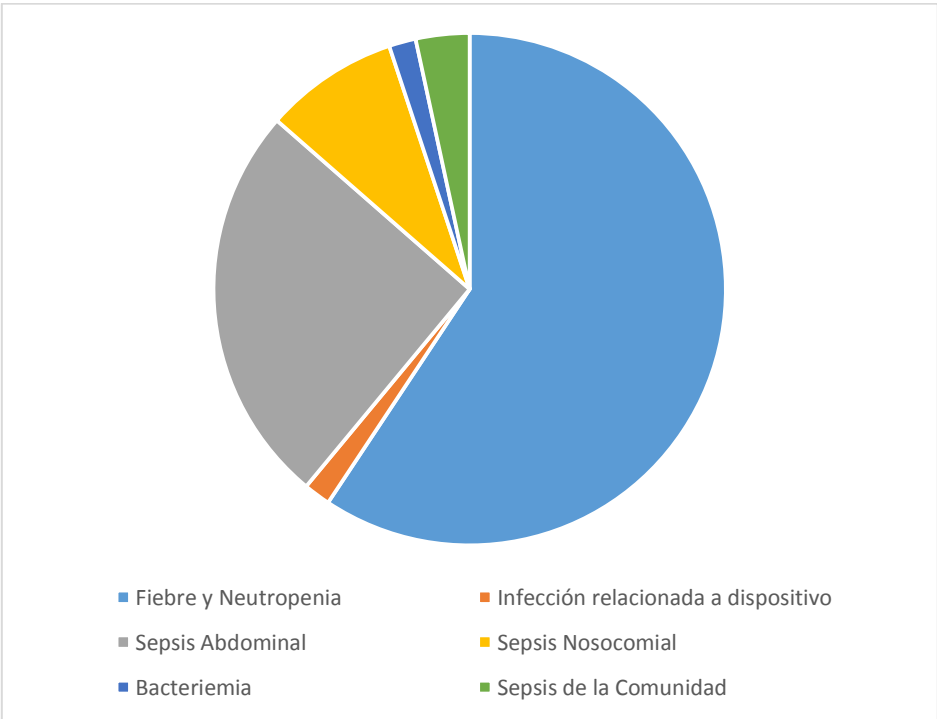


Figura 3: Distribución por sitio de infección.



De los 3 antibióticos betalactámicos utilizados en el estudio, meropenem fue el que se prescribió con mayor frecuencia, en un total de 42 pacientes (71.19%), en segundo lugar

piperacilina/tazobactam en 16 pacientes (27.12%), y al final imipenem en 1 paciente (1.7%)

10 casos (16.94%) fueron microbiológicamente documentados, siendo *Escherichia coli* el microorganismo más frecuentemente aislado en 4 de los casos. En todos los casos, los aislamientos microbiológicos fueron clínicamente significativos y en 8 de los 10 casos el sitio de aislamientos fue hemocultivos. En dos pacientes ocurrieron co-infecciones con agentes fúngicos, aunque éstas se dieron de 48 a 72hrs posterior al aislamiento del agente bacteriano, iniciando la participación en el estudio sólo con antibacteriano y posteriormente se añadió antifúngico ya con el conocimiento de los aislamientos.

Tabla 6: Descripción de los casos con microorganismo aislado.

Caso	Microrganismo	Sitio de aislamiento	Relevancia clínica	Coinfección
1	<i>Escherichia coli</i>	Hemocultivo periférico y urocultivo	Sí	No
2	<i>Escherichia coli</i>	Hemocultivo periférico	Sí	Sí ( <i>Candida tropicalis</i> )
3	<i>Escherichia coli</i>	Hemocultivo periférico	Sí	Sí ( <i>Cryptococcus neoformans</i> )
4	<i>Escherichia coli</i>	Absceso	Sí	No
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Hemocultivo periférico	Sí	
6	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Hemocultivo periférico y punta de catéter	Sí	No
7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Hemocultivo periférico	Sí	No
8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Hemocultivo periférico	Sí	No
9	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	Hemocultivo periférico	Sí	No
10	<i>Haemophilus influenzae</i>	Secreción bronquial	Sí	No

Tanto en el análisis por intención a tratar como el de protocolo, se realizó análisis descriptivo y comparativo de ambos grupos para las variables confusoras, tanto variables dicotómicas, como continuas que fueron: género, edad, comorbilidad, presencia de choque séptico, uso de antibióticos concomitantes, días de estancia previo al diagnóstico de sepsis y aislamiento microbiológico. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en ninguna de las variables analizadas.

## **Desenlace.**

En cuanto a la evaluación del desenlace, en el análisis por intención a tratar, la media de días de estancia intrahospitalaria por causa de sepsis en pacientes del grupo de infusión intermitente fue de 12.06 días (SD 5.11) y en el grupo de infusión continua fue de 17.88 (SD 22.68) con un valor de  $p=0.972$ . La media de días de estancia en unidad de cuidados intensivos pediátricos fue de 0.35 días (SD 1.23) para el grupo de infusión intermitente y de 2.04 días (SD 6.76) con un valor de  $p=1.000$ . El tiempo de resolución del cuadro de sepsis fue de 3.89 (SD 2.49) para el grupo de infusión intermitente y 3.5 días (SD 2.44) para el grupo de infusión continua con un valor de  $p=0.892$ . El 12.9% de los individuos que recibieron el antibiótico en infusión intermitente tuvieron falla clínica a las 72hrs de tratamiento, y de los que lo recibieron en infusión continua el 14.81% tuvieron falla (valor de  $p=1.000$ ). En cuanto a la mortalidad, se reportó 1 (3.23%) fallecimiento en el grupo de infusión intrmitente y 2 (7.41%) en el grupo de infusión continua, con un valor de  $p=0.587$ .

En el análisis por protocolo, el promedio de días de estancia intrahospitalaria por sepsis en el grupo de infusión intermitente fue de 11.68 días (SD 3.7) y de 14.04 días (SD 10.04) con un valor de  $p=0.968$ . La media de días de estancia en UTIP para pacientes que recibieron el grupo en infusión intermitente fue de 0.39 (SD 1.29) y de 2.3 (SD 7.16) para los que lo recibieron en infusión continua. La media de días para la resolución del cuadro de sepsis fue de 3.88 (SD 2.53) y 3.32 (SD 2.45) para los grupos de infusión intermitente e infusión continua, respectivamente, con un valor de  $p=0.754$ . El 7.14% de los pacientes del grupo de infusión intermitente y el 17.39% de los del grupo de infusión continua tuvieron falla terapéutica a las 72hrs, con un valor de  $p=0.390$ . En el análisis por protocolo, no hubo fallecimientos en el grupo de infusión intermitente, mientras que en el grupo de infusión continua hubo 2 pacientes fallecidos ( $p=0.198$ ).

## **Seguridad.**

Se reportaron sólo 3 eventos adversos durante el estudio, 1 de ellos en el grupo de infusión intermitente el cual consistió en dolor abdominal en epigastrio de intensidad leve y que requirió tratamiento con omeprazol; y se presentaron 2 eventos adversos en el grupo de infusión continua ( $p=0.587$  en el análisis por intención a tratar y  $p=0.583$  en el análisis por protocolo); Los dos eventos adversos en este último grupo consistieron en diarrea en uno de los casos y en otro hiperglucemia aunque con el factor adicional de que



el individuo en cuestión presentaba trastorno endocrinológico de base que por sí mismo podía causar alteraciones de la glucemia. Finalmente, los 3 eventos adversos fueron catalogados como leves.

Tabla 7: Características generales por grupo (por intención a tratar)

<b>Variable</b>	<b>Infusión intermitente n=31</b>	<b>Infusión continua n=27</b>	<b>p</b>
Género masculino, n (%)	12 (38.71)	13 (48.15)	0.392
Edad en meses, media	83.81±60.30	101.92±69.76	0.256
Comorbilidad, n (%)	30 (96.77)	24 (88.89)	0.587
Choque séptico, n (%)	13 (41.94)	13 (48.15)	0.543
Antibiótico concomitante, n (%)	28 (90.32)	20 (74.07)	0.275
Días de estancia previo al diagnóstico, media	9.06±32.40	2.69±5.04	0.999
Aislamiento microbiológico, n (%)	5 (16.13)	5 (18.52)	1.000

Tabla 8: Análisis comparativo de las variables de desenlace (por intención a tratar).

<b>Variable</b>	<b>Infusión intermitente n=31</b>	<b>Infusión continua n=27</b>	<b>p</b>
Días de estancia intrahospitalaria por sepsis, media	12.06±5.11	17.88±22.68	0.972
Días de estancia en UTIP, media	0.35±1.23	2.04±6.76	1.000
Tiempo de resolución en días, media	3.89±2.49	3.50±2.44	0.892
Falla terapéutica a las 72hrs, n (%)	4 (12.90)	4 (14.81)	1.000
Mortalidad, n (%)	1 (3.23)	2 (7.41)	0.587
Evento adverso, n (%)	1 (3.23)	2 (7.41)	0.587

Tabla 9: Características generales por grupo (protocolo)

<b>Variable</b>	<b>Infusión intermitente n=28</b>	<b>Infusión continua n=23</b>	<b>p</b>
Género masculino, n (%)	9 (33.14)	13 (56.52)	0.080
Edad en meses, media	77.93±56.90	98.87±72.43	0.113
Comorbilidad, n (%)	27 (96.42)	22 (95.65)	1.000
Choque séptico, n (%)	11 (39.29)	12 (52.17)	0.357
Antibiótico concomitante, n (%)	25 (89.29)	18 (78.26)	0.442
Días de estancia previo al diagnóstico, media	9.97±34.02	2.26±4.17	0.930
Aislamiento microbiológico, n (%)	4 (14.29)	4 (17.39)	1.000

Tabla 10: Análisis comparativo de las variables de desenlace (Protocolo)

<b>Variable</b>	<b>Infusión intermitente n=28</b>	<b>Infusión continua n=23</b>	<b>p</b>
Días de estancia intrahospitalaria por sepsis, media	11.68±3.70	14.04±10.04	0.968
Días de estancia en UTIP, media	0.39±1.29	2.30±7.16	1.000
Tiempo de resolución en días, media	3.88±2.53	3.32±2.45	0.754
Falla terapéutica a las 72hrs, n (%)	2 (7.14)	4 (17.39)	0.390
Mortalidad, n (%)	0 (0)	2 (8.7)	0.198
Evento adverso, n (%)	1 (3.57)	2 (8.7)	0.583

## DISCUSIÓN.

En este trabajo se reportaron resultados parciales correspondientes a pacientes exclusivamente ingresados al Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, del ensayo clínico que incluye a dos centros hospitalarios de tercer nivel de atención, en el cual la muestra de pacientes calculada para encontrar significancia estadística es de 340 pacientes.

De acuerdo a los datos analizados y a los resultados presentados, no hay diferencia estadísticamente significativa en el desenlace de pacientes pediátricos con sepsis que reciben infusión continua de betalactámicos en comparación con los que reciben infusión intermitente habitual. Las tasas de mortalidad, falla clínica, así como la media de días de estancia intrahospitalaria por causa de sepsis, los días de estancia en UTIP, así como en la media de días para lograr la resolución clínica del cuadro fueron similares en ambos grupos tanto en el análisis por protocolo como por intención a tratar.

En este estudio la mortalidad y la tasa de falla terapéutica fue mayor en el grupo de infusión continua (7.41% vs 3.23% y 14.81% vs 12.9%, respectivamente), aunque sin significancia estadística, recordando que la muestra requerida para el diseño global del estudio es mucho mayor (340 pacientes), por lo que debemos de esperar a completar la muestra y poder obtener así una conclusión más real, ya sea a favor, en contra o equivalencia entre las dos formas de administración de antibióticos.

Como se mencionó en el marco teórico, los resultados de los estudios publicados hasta la fecha son variables y algunos contradictorios respecto a la eficacia de la administración de los betalactámicos, sin embargo la mayoría de los estudios se han realizado en población adulta. De cualquier manera, los resultados presentados son similares a los de Kasiakou, SX, et al, así como los de Roberts, quienes encontraron que los resultados y tasas de curación son similares en los pacientes que reciben el antibiótico en infusión continua.

Como también se mencionó, en pacientes pediátricos, hay pocos estudios publicados, siendo el de Walker el más representativo hasta el momento, que consiste en un meta-análisis que incluía 5 estudios de farmacocinética, 2 estudios de farmacodinamia, una

serie de casos y 7 reportes de casos; el cual concluyó (al igual que en este reporte) que no había evidencia suficiente para sustentar el uso de antibióticos en infusión continua en comparación con infusión intermitente. A pesar de ello, en los estudios señalan la importancia de realizar un ensayo clínico robusto y con muestra adecuada para poder obtener conclusiones más confiables, de ahí la importancia de terminar el estudio completo y analizar los datos con el número de pacientes planeado.

En cuanto a los eventos adversos, de acuerdo a estos resultados parciales, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de dichos eventos comparando ambas formas de administración de antibióticos, incluso podríamos decir la frecuencia fue baja, con sólo 3 eventos adversos reportados y todos ellos clasificados como leves, por lo que inferimos que los posibles riesgos son los inherentes a la administración de cualquier tipo de antibióticos e incluso de cualquier fármaco. Dichos resultados coinciden con la literatura en donde si bien no se ha logrado comprobar de manera absoluta la mayor eficacia de la infusión continua de antibióticos, tampoco se ha reportado un mayor riesgo para los pacientes durante su administración.

Finalmente, es importante comentar ciertos aspectos encontrados en la población estudiada. La gran mayoría de los pacientes analizados tenían alguna comorbilidad, siendo las neoplasias las más frecuentes, y cerca de la mitad de los pacientes presentaban criterios de choque séptico al ingreso al estudio, y del mismo modo, tuvieron en algún momento del seguimiento, tratamiento concomitante con algún otro antibiótico. Dichos parámetros son de importancia a la hora de aterrizar los resultados, sobre todo tomando en cuenta que los pacientes pediátricos previamente sanos fueron la minoría por lo que no podemos deducir que este estudio sea aplicable a esa población.

Esto tiene que ver también con el hecho de que es en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo con alguna neoplasia en los cuales se utilizan con mayor frecuencia los 3 antibióticos de amplio espectro estudiados en este protocolo, toda vez que en pacientes previamente sanos con sepsis o choque séptico, generalmente se utilizan de manera inicial antibióticos de menor espectro como cefalosporinas de 2ª y 3ª generación así como aminopenicilinas.

## **CONCLUSIONES.**

De acuerdo a los resultados parciales presentados de este estudio, no hay diferencia estadísticamente significativa en el desenlace clínico de pacientes pediátricos con sepsis que reciben antibióticos beta-lactámicos en infusión continua en comparación con los que reciben infusión intermitente, ya que tanto los días de estancia intrahospitalaria, los días de estancia en UTIP, la media de días para la resolución del cuadro, la frecuencia de falla clínica y la mortalidad fueron similares en ambos grupos.

En cuanto a la seguridad, ésta es similar en ambos grupos, con frecuencia de eventos adversos similar.

Por lo tanto, hasta el momento y sin tener el total de la muestra calculada, se rechaza la hipótesis principal y se confirma la hipótesis secundaria.

Es necesario concluir el estudio con el número de pacientes planeado para obtener resultados confiables.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Podemos mencionar las siguientes limitaciones en el estudio:

- Al ser resultados parciales y correspondientes a un solo centro hospitalario, no podemos concluir que éstos sean definitivos por lo que se requiere completar el estudio con el tamaño de muestra planeada.
- Debido al tamaño reducido de esta muestra, no se realizó análisis de regresión lineal para determinar sobrevida.
- La mayoría de los pacientes incluidos tuvieron comorbilidad, y principalmente alguna enfermedad oncológica. El número de pacientes previamente sanos era mínimo, por lo que no podemos concluir que el presente estudio represente a dicha población.
- Si bien de acuerdo el análisis comparativo de las características generales nos indicó que el muestreo y aleatorización fue adecuada, en el rubro de edad llama la atención que predominaron aquéllos en la etapa de adolescentes, difiriendo con la mayoría de los datos epidemiológicos en los cuales los lactantes son el grupo más afectado.
- Se requiere, una vez que se concluya el estudio en su totalidad, darle mayor peso a las variables que signifiquen un sesgo relevante para el estudio como por ejemplo, aislamiento microbiológico, infección polipmicrobiana, así como tratamiento con otros antibióticos.

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

<b>Actividad</b>	<b>Periodo de tiempo</b>
Marco teórico y diseño del estudio	Enero 2016 – Noviembre 2016
Presentación ante los comités y aprobación	Diciembre 2016
Capacitación del personal	Enero 2017 – Abril 2017
Reclutamiento de pacientes	Enero 2017 – Junio 2018
Presentación en enseñanza como anteproyecto de tesis	Diciembre 2017
Análisis de datos	Junio 2018
Revisión y correcciones	Junio 2018
Presentación del manuscrito	Junio de 2018

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-810.
- 2.- Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369:2063.
- 3.- Walkey AJ, Lagu T, Lindenauer PK. Trends in sepsis and infection sources in the united states. A population – based study. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:216-220.
- 4.- Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, et al. Sepsis: A roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015;15:581-614.
- 5.- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari N, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis – Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(3):259-272.
- 6.- Mathias B, Mira JC, Larson SD. Pediatric Sepsis, *Curr Opin Pediatr* 2016 Jun;28(3):380-387.
- 7.- Randolph AG, McCulloh RJ. Pediatric sepsis. Important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence* 2014;5(1):179-189.
- 8.- Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, et al. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:686-693.
- 9.- Ruth A, MacCracken CE, Fortenberry JD, et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:828-838.
- 10.- Baca LN, López CS, Villasis MA. Utilidad del índice de choque para predecir mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico [Tesis]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina; 2016.
- 11.- Maya DK, Romero I. Adherencia a las guías de la campaña sobreviviendo a la sepsis en el servicio de Urgencias del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” [Tesis]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina; 2016.
- 12.- Magee JC, Krishnan SM, Benfield MR, et al. Pediatric transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant* 2008;8:935-945.
- 13.- Wen SW, Smith G, Yang Q, et al. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin fetal Neonatal Med* 2004;9:429-435



- 14.- Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:474-479.
- 15.- Kunz AN, Brook I. Emerging resistance Gram-negative aerobic bacilli in hospital-acquired infections. *Chemotherapy* 2010;56:492-500.
- 16.- Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(3):3-5.
- 17.- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
- 18.- Goldstein B, Giror B, Randolph A, et al. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
- 19.- Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis prevalence, outcomes, and Therapies Study: SPROUT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1147-57.
- 20.- Lutsar I, Telling K, Metsvaht T. Treatment option for sepsis in children in the era of antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12(10):1237-1252.
- 21.- Lepape A, Monnet DL. Experience of European intensive care physicians with infections due to antibiotics-resistant bacteria, 2009. *Euro Surveill* 2009;14.
- 22.- Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228-236.
- 23.- Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill* 2008;13.
- 24.- de Hoog M, Mouton JW, van der Anker JN. New dosing strategies for antibacterial agents in the neonate. *Semin fetal Neonatal Med* 2005;10:185-194.
- 25.- Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med* 2013;39:2070-2082.
- 26.- Lutsar I, Metsvaht T. Understanding pharmacokinetics/pharmacodynamics in managing neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:201-207.
- 27.- Hayashi Y, Lipman J, Udy AA, et al. Beta-lactam therapeutic drug monitoring in the critically ill: optimising drug exposure in patients with fluctuating renal function and hypoalbuminaemia. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:162-166.

- 28.- Smuszkiewicz P, Szalek E, Tomczak H, et al. Continuous Infusion of Antibiotics in Critically Ill Patients. *Curr Clin Pharmacol* 2013;8:13-24
- 29.- Lee LS, Kinsig-Schippers M, Nafziger AN, et al. Comparison of 30-min and 3-h infusion regimens for imipenem/cilastatin and meropenem evaluated by Monte Carlo simulation. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;68:251-258.
- 30.- Boyer A, Gruson D, Bouchet S, et al. Aminoglycosides in septic shock: an overview, with specific consideration given to the nephrotoxic risk. *Drug Saf* 2013;36:217-230.
- 31.- Sullins AK, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2013;15:93-117.
- 32.- Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:116–129.
- 33.- López E, Soy D, Miana MT. Algunas reflexiones acerca de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:445-452.
- 34.- Abdul-Aziz MH, Staatz CE, Kirkpatrick C, et al. Continuous infusion vs bolus dosing: implications for beta-lactam antibiotics. *Minerva Anestesiológica* 2012;78:94-104.
- 35.- Osthoff M, Siegemund M, Balestra G, et al. Prolonged administration of B-lactam antibiotics a comprehensive review and critical appraisal. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14368.
- 36.- Sinnollareddy M, Roberts M, Lipman J, et al. B-lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: A structured review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012;39(6):489-96.
- 37.- Yusuf E, Spapen H, Piérard D. Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: A narrative and systematic review. *J Crit Care* 2014;29(6):1089-95.
- 38.- Goncalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of B-lactams. *Critical Care* 2011;15(5):R206.
- 39.- De Waele J, Lipman J, Carlier M, et al. Subtleties in practical application of prolonged infusion of B-lactam antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45(5):461-3.
- 40.- Mouton JW, Ambrose PG, Canton R, et al. Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resist Update* 2011;14:107-117.
- 41.- Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis*. 1998;27:10-22.

- 42.- MacGowan AP, Bowker KE. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:391–402.
- 43.- Craig, WA, Ebert SC. Continuous infusion of B-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother* 1992;36:2577-2583.
- 44.- Mouton JW, Vinks AA. Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile?—Efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother.* 1996;38:5-15.
- 45.- Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. I: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients?. *Clin Infect Dis* 2014;58:1072-1083.
- 46.- Courter JD, Kuti JL, Giroto JE, et al. Optimizing bactericidal exposure for beta-lactams using prolonged and continuous infusions in the pediatric population. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:379-385.
- 47.- Kasiakou SK, Sermaides GJ, Michalopoulos A, et al. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2001;5:581-589.
- 48.- Roberts JA, Webb S, Paterson D, et al. A Systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009;37:2071-2078.
- 49.- Tamma PD, Putcha N, Suh YD, et al. Does prolonged beta-lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect Dis* 2011;11:181.
- 50.- Teo J, Liew Y, Lee W, et al. Prolonged infusion versus intermittent boluses of beta-lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:403-411.
- 51.- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56:236-244.
- 52.- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent B-lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Resp Crit Care* 2015;192(11):1298-1305.
- 53.- Chytra I, Stepan M, Benes J, et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Critical Care* 2012;16:1-13.

- 54.- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, et al. Continuous versus Intermittent Beta-lactam Infusion in Severe Sepsis: A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(6):681-691.
- 55.- Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56(2):272-282.
- 56.- Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, et al. Beta-lactam in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2016;42(10):1535-1545.
- 57.- Walker CM, Lam MW, Manasco BK. Continuous and Extended Infusions of B-Lactam Antibiotics in the Pediatric Population. *Ann Pharmacother* 2012;46:1537-1546.
- 58.- Falagas ME, Siempos II, Tsakoumis I. Cure of persistent, post-appendectomy *Klebsiella pneumoniae* septicaemia with continuous intravenous administration of meropenem. *Scand J. Infect Dis* 2006;38:807-810.
- 59.- Cies JJ, Moore WS, Calaman S, et al. Pharmacokinetics of continuous-infusion meropenem for the treatment of *Serratia marcescens* ventriculitis in a pediatric patient. *Pharmacotherapy* 2015;35(4):32-36.
- 60.- Cojutti P, Maximova N, Pea F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamic of Continuous-Infusion Meropenem in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(9):5535-5541.
- 61.- Nichols KR, Knoderer CA, Cox EG, et al. System-wide implementation of the use of an extended-infusion piperacillin/tazobactam dosing strategy: feasibility of utilization from a children's hospital perspective. *Clin Ther* 2012;34(6):1459-1465.
- 62.- Dickinson GM, Droller DG, Geenman RL, et al. Clinical evaluation of piperacillin with observations on penetrability into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;20:481-486.
- 63.- Cies JJ, Jain J, Kuti LJ. Population pharmacokinetics of the piperacillin component of piperacillin/tazobactam in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(3):477-482.
- 64.- Cies JJ, Shankar V, Schlichting C, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in critically ill young children. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(2):168-173.

- 65.- Delvallée M, Mazingue F, Abouchahla W, et al. Optimization of continuous infusion of piperacillin-tazobactam in children with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis* 2013;32(9):962-964.
- 66.- Viaene E, Chanteux H, Servais H, et al. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):237-232.
- 67.- Arlicot N, Rochefort GY, Schlecht D, et al. Stability of antibiotics in portable pumps used for bronchial superinfection: guidelines for prescribers. *Pediatrics* 2007;120(6):1255-1259.
- 68.- Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, et al. Piperacillin-tazobactam: a beta-tactam/beta-lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:356-383.
- 69.- Lau WK, Mercer D, Itani KM, et al. Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3556-3561.
- 70.- Perrot J, Mabasa VH, Ensom MH. Comparing outcomes of meropenem administration strategies based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother* 2010;44:557-564.
- 71.- Roberts JA, Paratz J, Paratz E, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:11-18.
- 72.- Yang H, Zhang C, Zhou Q, et al. Clinical Outcomes with Alternative Dosing Strategies for Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One* 2015;10(1):e0116769.
- 73.- Rosas-Peralta M, Santos-Martínez LE, Magaña-Serrano JA, et al. Metodología para los estudios clínicos de superioridad frente a los de equivalencia y estudios de no inferioridad. Una revisión aplicada. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016;54(3):344-353.
- 74.- Shiu J, Wang E, Tejani AM, et al. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD008481. doi: 10.1002/14651858.CD008481.pub2.
- 75.- Guía de farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en Investigación Clínica. En: [cofepris.gob.mx](http://cofepris.gob.mx).
- 76.- Alonso P, Bernabeu M, Casariegos E, et al. Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en pacientes con Comorbilidad y Pluripatología. Documento de trabajo presentado por las

sociedades científicas Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria (FAECAP).  
<http://www.faecap.com/documents/download/165>.

77.- Feudtner C, Feinstein JA, Zhong W, et al. Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. *Updated CCC classification system: CCC version 2 (CCC v2)* BMC Pediatrics 2014, 14:199.

# ANEXOS

## Anexo 1: Flujograma operacional

Protocolo: "Eficacia y seguridad de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua o extendida comparada con infusión intermitente en pacientes con sepsis en dos hospitales pediátricos de tercer nivel de atención"

### Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de sepsis (Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis en Pediatría 2005), que hayan sido evaluados por médico infectólogo o residente de infectología pediátrica y sean candidatos a recibir piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem como **tratamiento empírico** (independientemente si es esquema inicial o escalación de terapia); **o dirigido** de acuerdo con el último cultivo y resultados de susceptibilidad realizado en los 5 días previos.
- Los pacientes con fiebre y neutropenia serán incluidos si tienen alto riesgo de infección bacteriana invasiva.
- Pacientes de 1 mes a 17 años de edad.

Previa firma de  
**Consentimiento Informado**

### Criterios de exclusión:

- Pacientes con:
  - Historia de alergia a uno o más de los antibióticos propuestos.
  - Enfermedad renal crónica, falla renal aguda o que se encuentren en tratamiento sustitutivo de función renal.
  - Falla hepática aguda de cualquier causa.
  - Terapia paliativa o tratamiento de soporte únicamente.
  - Obesidad mórbida.
- Tratamiento antibiótico previo por más de 48 h con piperacilina/tazobactam, imipenem, meropenem.

### Aleatorización

#### Grupo 1: Infusión Intermitente

- **Piperacilina/tazobactam** dosis 300mg/kg/día, dividido en 4 dosis, diluido en solución glucosada 5% a una concentración de 50mg/ml, para administrar en 30 min., cada 6 h;
- **Imipenem** dosis 80mg/kg/día, dividido en 4 dosis, diluido en solución salina 0.9% a una concentración de 7mg/ml, para administrar en 60 min., cada 6 h; o
- **Meropenem** dosis 100mg/kg/día, dividido en 3 dosis, diluido en solución salina 0.9% a una concentración de 7mg/ml, para administrar en 60 min., cada 8 h.

#### Grupo 2: Infusión continua/extendida

- **Piperacilina/tazobactam** dosis única inicial 75mg/kg (diluido en solución glucosada 5%, concentración de 50mg/ml) para administrar en 30 min., **inmediatamente después** continuar con dosis de 300mg/k/día (diluido en solución glucosada 5%, a 50mg/ml) para administrar en infusión continua de 24 h y cada 24 h;
- **Imipenem** dosis inicial 20mg/kg (diluido en solución salina 0.9%, a una concentración de 7mg/ml) para administrar en 60 min., **inmediatamente después** continuar con dosis de 80mg/kg/día (diluido en solución salina 0.9%, a 7mg/ml) dividido en 4 dosis, para administrar en 6 h y cada 6 h; o
- **Meropenem** dosis inicial 35mg/kg (diluido en solución salina 0.9%, a una concentración de 7mg/ml) para administrar en 60 min., **inmediatamente después** continuar con dosis de 100mg/kg/día (diluido en solución salina 0.9%, a 7mg/ml) dividido en 3 dosis, para administrar en 8 h y cada 8 h.

## Anexo 2: Carta de consentimiento informado.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI  
Y  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
"FEDERICO GÓMEZ"



### Anexo 1. Carta de Consentimiento Informado

#### 1.- Nombre del estudio.

Eficacia y seguridad de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua o extendida comparada con infusión intermitente en pacientes con sepsis en dos hospitales pediátricos de tercer nivel de atención.

Número de registro: 2016-785-099 por la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS y 2017-054 por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

2.- Institución en la cual se realizará. UMAE del Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI y Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

I.-Propósito del estudio. Lo estamos invitando a que autorice que su hijo participe en un estudio de investigación que tiene como propósito comparar dos formas de administración de antibióticos: una es la administración que se hace en 30 – 60 minutos, cada 6 – 8 horas y la otra es en administración continua durante todo el día. En algunos estudios, realizados principalmente en adultos, se ha observado que la administración de antibióticos de manera continua probablemente sea mejor para la resolución del proceso infeccioso. Su hijo (a) ha sido evaluado por un médico infectólogo del hospital y por la infección que tiene, es candidato a recibir uno de éstos antibióticos: piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem en los cuales se evaluará su modo de administración.

II.-Procedimientos. Si usted acepta que su hijo (a) participe ocurrirá lo siguiente:

Además de todas las medidas establecidas para lograr su mejoría, su hijo (a) será asignado a uno de dos grupos de tratamiento:

La asignación a los grupos será a la suerte, como si lanzáramos una moneda al aire y le pudiera tocar águila o sol; así, en este estudio le pudiera tocar grupo 1 o grupo 2.

El grupo 1 recibirá el antibiótico en administración de 30 y 60 minutos que es la forma habitual de administración actualmente, y el grupo 2 recibirá el antibiótico en administración continua durante todo el día.

La elección del antibiótico y la duración de este antibiótico la decidirá el médico infectólogo.

Al igual que su hijo, otros 339 niños también serán invitados a participar en este estudio.

La atención médica será la misma para todos los pacientes, tanto por sus médicos tratantes, como por el médico infectólogo a cargo de su hijo (a).

Se registrarán datos obtenidos del expediente clínico, el cual incluye síntomas que presentó su hijo (a) y resultados de laboratorio.

Este estudio no requiere de solicitarle estudios extras ni tomar muestras de sangre adicionales.

III.- Posibles riesgos y molestias. Los eventos adversos más comunes de los antibióticos propuestos (independientemente del modo de administración) son: reacciones locales, como inflamación en el sitio de administración del medicamento, reacciones en la piel como ronchas, puede haber náusea, vómito o diarrea. En raras ocasiones pueden presentarse reacciones alérgicas graves, y efectos a nivel del cerebro y puede



verse como: confundido, desorientado, muy dormido o con movimientos anormales como crisis convulsivas; es por eso que todos los pacientes que reciben antibióticos se vigilan estrechamente como parte de su atención médica.

Para la administración de antibióticos en infusiones continuas, los estudios realizados en población adulta, no muestran diferencias en los eventos adversos para uno u otro modo de administración de antibióticos.

En caso de presentarse alguna complicación que pudiera estar relacionada a la administración de estos antibióticos, se suspenderá su administración y su hijo (a) recibirá el tratamiento necesario por personal especializado en ésta Unidad Hospitalaria.

#### **IV.- Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.**

Su hijo no recibirá beneficios económicos al ingresar al estudio. En caso de que le toque estar en el grupo de antibiótico en administración continua, es posible que este modo de administración sea mejor para controlar la infección y disminuya el tiempo de hospitalización; sin embargo, esto no puede garantizarse, ya que muchos factores influyen en la evolución.

#### **V.- Participación o retiro.**

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide que su hijo (a) no participe, se le ofrecerá la atención médica y los procedimientos que su hijo (a) necesite para su mejoría. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin que se vea afectada su atención médica.

#### **VI.- Privacidad y confidencialidad**

La información para identificar a su hijo (a) (como su nombre, edad, sexo y diagnósticos) será guardada de manera confidencial, al igual que los datos obtenidos del expediente clínico. Cuando los resultados de este estudio sean publicados, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hijo (a).

#### **VII. – Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio**

Si tiene preguntas o dudas sobre este estudio de investigación puede comunicarse con la Dra. Yazmin del Carmen Fuentes Pacheco o con la Dra. María Guadalupe Miranda Novales que son las investigadoras responsables del estudio, al Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI de lunes a viernes, al teléfono: 56276900 ext 22507 y 22107 en horario de 8:00 a 16:00 hrs o al celular 55 27 28 04 54. En el Hospital Infantil de México "Federico Gomez" puede comunicarse con el Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez, que es el coordinador del estudio en esta Unidad Hospitalaria, al teléfono: 55887238 y 52289917 ext. 2331 en horario de 8:00 a 16:00 hrs. Para conocer sus derechos como participante de este estudio de investigación, puede dirigirse al Comité de Ética en Investigación de la Comisión Nacional de Investigación del IMSS en Av. Cuauhtémoc 330, Edificio anexo a la Unidad de Congresos, 4º piso bloque "B", Col. Doctores, Cd. de México, C.P. 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 ext 21230 (e-mail: comiteeticainv.imss@gmail.com).

#### **3.- Declaración de consentimiento informado**

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y han sido contestadas satisfactoriamente,

Al firmar este formato estoy de acuerdo en que mi hijo (a) participe en la investigación que aquí se describe.

\_\_\_\_\_  
Nombre completo del participante

\_\_\_\_\_  
Nombre completo y firma de la madre, padre o tutor.

\_\_\_\_\_  
Fecha y hora

Recibí copia de este formato de consentimiento informado.

**4.- Firma del encargado de obtener el consentimiento informado**

Le he explicado el estudio de investigación al participante, padres o tutores y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombre completo y firma del encargado de obtener el consentimiento informado

**5.- Firma de los testigos**

Mi firma como testigo certifica que se firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

\_\_\_\_\_  
Nombre completo y firma del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante

\_\_\_\_\_  
Nombre completo y Firma del Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante

### Anexo 3: Hoja de recolección de datos

#### Anexo. Hoja de recolección de datos

##### Nombre del estudio.

Eficacia y seguridad de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua o extendida comparada con infusión intermitente en pacientes con sepsis en dos hospitales pediátricos de tercer nivel de atención.

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Género:  M  F

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ Fecha de ingreso al hospital: \_\_\_\_\_

Signos vitales al ingreso:

Frecuencia cardíaca:	Frecuencia respiratoria:	Temperatura:	TA:
----------------------	--------------------------	--------------	-----

Signos y síntomas al ingreso:	
-------------------------------	--

Síto de infección: \_\_\_\_\_

Comorbilidad:	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	Tipo de comorbilidad:
---------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------

Disfunción orgánica al diagnóstico de sepsis:	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	¿Cuál disfunción?
---	-----------------------------	-----------------------------	-------------------

Fecha de diagnóstico de sepsis:	Fecha de inicio tratamiento antibiótico en estudio:	Fecha de término tratamiento antibiótico en estudio:
---------------------------------	---	--

Modo de administración de antibiótico:	<input type="checkbox"/> Infusión intermitente	<input type="checkbox"/> Infusión continua/extendida
--	--	--

Antibiótico:	<input type="checkbox"/> Piperacilina/tazobactam	<input type="checkbox"/> Imipenem	<input type="checkbox"/> Meropenem
--------------	--	-----------------------------------	------------------------------------

Duración de tratamiento antibiótico en estudio: \_\_\_\_\_

Tratamiento antimicrobiano concomitante:	Fecha inicio	Antimicrobiano	Fecha término	Otros:

Días de estancia en terapia intensiva: \_\_\_\_\_

Días de estancia hospitalaria por causa de sepsis: \_\_\_\_\_

Días de estancia intrahospitalaria previo al diagnóstico de sepsis: \_\_\_\_\_

Respuesta clínica	Calificado como: Resolución, Mejoría, Falla.	1ª. evaluación (72h):	2ª. evaluación (7 días):	3ª. evaluación (14 días):
-------------------	--	-----------------------	--------------------------	---------------------------

Tiempo de resolución: \_\_\_\_\_ días.

Microorganismo aislado: \_\_\_\_\_

Eventos adversos:	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	¿Cuáles?
-------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------

Mortalidad:	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	Fecha:	Causa:	Fecha egreso:
-------------	-----------------------------	-----------------------------	--------	--------	---------------

Observaciones: \_\_\_\_\_

Registro de signos vitales y exámenes de laboratorio complementarios:

Días del ingreso	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
Fecha								
<b>Signos vitales</b>								
Frecuencia cardíaca								
Frecuencia respiratoria								
Temperatura								
Tensión arterial								
Si se indicó aminas al ingreso, especificar el día y hora de suspensión.								
<b>Exámenes de laboratorio</b>								
Leucocitos								
Neutrófilos								
Plaquetas								
Proteína C reactiva								
Procalcitonina								
Velocidad de sedimentación globular								
Otros								
Observaciones:								