



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA



TÍTULO:

**“DIFERENCIAS DEL ÍNDICE DE BRIONES ENTRE PACIENTES CON Y SIN
RESPUESTA A LA FASE DE REANIMACIÓN HÍDRICA EN PACIENTES CON
EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA”**

TESIS:

**PARA OBTENER DIPLOMA DE:
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA**

PRESENTA:

DRA. YESENIA LEYVA DONAGUSTIN

TUTORES:

**DRA. BARBARA BOLAÑOS TELLEZ
DR HORACIO MARQUEZ GONZÁLEZ**

Facultad de Medicina



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**“DIFERENCIAS DEL ÍNDICE DE BRIONES ENTRE PACIENTES CON Y SIN
RESPUESTA A LA FASE DE REANIMACIÓN HÍDRICA EN PACIENTES CON
EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA”**



Dra. Barbara Bolaños Téllez

Medico Adscrito al servicio de Medicina del Enferme Pediátrico en Estado Crítico, del Hospital de Pediatría. “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dr. Horacio Márquez González

Médico Especialista en Cardiopatías Congénitas del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dra. Yesenia Leyva Donagustin

Residente de tercer grado de Pediatría, del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XX



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

México, Cd. Mx. a 10 de Marzo de 2019

DR. JOSÉ HALABE CHEREM
Jefe de la División de Estudios de Posgrado
P r e s e n t e

PROPUESTA DE JURADO

Por este conducto me permito solicitarle tenga a bien autorizar la fecha, hora,

lugar y jurado que se propone para la realización del examen final de

Especialización en: PEDIATRIA

del Médico YESENIA LEYVA DONAGUSTIN

con número de cuenta 517219845 . El día 08 de marzo

de 2019 a las 09:00 hrs. en UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO

NACIONAL SIGLO XXI .

Integrantes del Jurado

Cargo	Nombre	Firma
Dr. (a.)	MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER	
Dr. (a.)	DANIEL PACHECO ROSAS	
Dr. (a.)	MARIO ENRIQUE RENDÓN MACÍAS	

Atentamente:

Dr.(a) ROCIO CÁRDENAS NAVARRETE
Jefe de Enseñanza



UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA
DR. "SILVESTRE FRENK FREUND"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN EN SALUD
Sello de la institución

DIRECCIÓN DE PRÉSTACIONES MÉDICAS
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, UMAE HOSPITAL DE
PEDIATRIA
“DR. SILVESTRE FRENK FREUND”

“DIFERENCIAS DEL ÍNDICE DE BRIONES ENTRE PACIENTES CON Y SIN RESPUESTA A LA FASE DE REANIMACIÓN HÍDRICA EN PACIENTES CON EVENTO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA”	
DATOS DEL ASESOR	
Nombre	Bolaños Téllez Barbara
Teléfono	5536595719
Correo	barabarabtellez@gmail.com
Adscripción	Médico Adscrito al servicio de Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI
Matrícula	99282432
DATOS DEL ASESOR	
Nombre	Márquez González Horacio
Teléfono	5537541562
Correo	horaciomarquez84@hotmail.com
Adscripción	Médico Adscrito al servicio de Pediatría del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI
Matrícula	97370512
DATOS DEL ALUMNO (AUTOR)	
Nombre	Leyva Donagustin Yesenia
Teléfono	55 73 78 28 09
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Escuela de Medicina
Especialidad	Pediatría
No. de cuenta y matrícula	517219845/ 98318833
Correo	yesmex@gmail.com
DATOS DE LA TESIS	
Lugar donde se realizó la investigación	Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Por servicio de Terapia intensiva pediátrica.

INDICE GENERAL

1.Dedicatoria.....	6
2.Agradecimientos.....	7
3.Resumen estructurado.....	8
4.Introducción.....	10
5.Justificación.....	19
6.Planteamiento del problema.....	20
7.Objetivos.....	20
8.Hipótesis.....	20
9.Materiales/Pacientes y Método.....	21
9.1 Lugar donde se desarrolló el estudio.....	21
9.2 Diseño/Tipo de estudio.....	21
9.3 Universo/Población de estudio.....	21
9.4 Criterios de selección.....	21
10.Tamaño de muestra.....	22
11.Operacionalización de las variables.....	23
12.Descripción general del estudio.....	25
13.Aspectos éticos.....	27
14.Análisis estadístico.....	28
15.Análisis de resultados.....	29
15.1 Análisis descriptivo.....	29
15.2 Análisis bivariado entre sujetos con sin respuesta a la RH.....	32
16.Discusión.....	33
17.Conclusiones.....	36
18.Bibliografía.....	37
19.Anexos.....	39

1. DEDICATORIA:

Con cariño a mi pequeña **Valentyna**:

Quiero dedicar este trabajo a una persona muy especial que ha sido el motor y la fuerza necesaria y mayor, para llevar a un final feliz este proyecto de vida, ahora plasmado como elementos gráficos en este manuscrito. Con especial cariño a ella que fue mi compañera de residencia, que estuvo conmigo desde el principio hasta el final, que fue mis ganas de seguir adelante, de no rendirme, de no fallar en el intento, que llenó mi vida y esperanza, que me enseñó el camino a la felicidad, que fue fuerte y me hizo fuerte, que fue hija, y paciente, que me enseñó con sus padecimientos a ser mejor pediatra, que me ayudó a comprender que el cólico del lactante no es la cosa más sencilla o banal, a entender los padecimientos de un niño y de una madre junto a su hijo enfermo, a ser mejor madre y mejor médico, a ser mi libro abierto y mi maestro, a saber que los niños a tan corta edad tienen tanto que enseñar, que son el futuro y la esperanza, que hay que cuidarlos y tratarlos como el pétalo en el capullo de una rosa, que son la cosa más tierna y a la vez fuerte, dulce, fantástica y noble que puede existir sobre la faz de la tierra, que sin ellos no hay presente ni futuro, que son el tesoro preciado que la humanidad tiene que educar, y cuidar para que el día de mañana sean la sociedad por la que trabajamos, gracias por ser lo definido en dos palabras: mi hija.

Dedico también este trabajo a mi familia, mis hermanos incondicionales (Jaime, Flory, Emiliano, Ricardo, Isabel, Rafael, Rosy), a mis sobrinos, a mi fiel compañero y esposo (Christian) que me apoyó en cada paso de este largo camino, a otra persona muy especial (Mi Madre) que, aunque no esté aquí desde el cielo ve mis logros, y segura estoy del orgullo que siente, a mis amigos y familia por azares del destino (Sra. Irma, Adela y Gela, Sr. Martin y Guillermo, Dra. Celma, Dra. Morán, Dra. Rodríguez, Dr. Rodríguez y Dr. Zúñiga, amigos Eva, Diana, Nohemí, Iris, Monse y Jorge), a mis doctores que fueron ejemplo (Dr. Bonilla, Dr. Márquez) a seguir y con mucho cariño a mis pacientes.

2. AGRADECIMIENTOS:

Quiero agradecer a todos los implicados directa e indirectamente con la elaboración de la tesis, principalmente a mis tutores por todo el empeño, el tiempo, el esfuerzo y dedicación para que este trabajo rindiera frutos, gracias Dra. Barbara Bolaños Tellez, Dr. Horacio Márquez y Dr. Miguel Ángel Villasis Kever.

Quiero agradecer también a mi familia por todo el apoyo incondicional para que pudiera culminar con éxito este trabajo tan importante, por la positividad, optimismo y objetividad aportada, para encender el motor que me permitió emprender nuevos caminos, que han permitido llevar a cabo metas y objetivos que ahora son palpables, dentro de los cuales, el hasta ahora más importante, finalizar una de las especialidades que a mi criterio, es una de las más más humanas, con alto grado de contacto en la relación médico-paciente, y de contribución al beneficio de la sociedad, ya cada vez que en el ejercicio de nuestro deber tratamos a un niño estamos contribuyendo al futuro de la humanidad, sin dejar de lado que a su vez, es tan gratificante que nos deja tantas enseñanzas de la manea más noble y pura que pude existir, por lo que, por medio de la presente tesis doy gracias a todos los pacientes que directa e indirectamente contribuyeron a formar parte de la muestra para el estudio realizado, así como a cada uno de los pacientes que a lo largo de estos tres años, fueron un libro abierto para la adquisición de la mayor fuente de conocimientos que en la práctica de la medicina podemos obtener, gracias por contribuir a formarme como profesional pero sobre todo a fórmame como persona.

Por ultimo y no menos importante, quiero dar gracias a Dios que me me ha dado salud, fortaleza, capacidad para el desarrollo de habilidades, destrezas, actitudes y aptitudes que han logrado que me despeñe en el ámbito laboral, psicológico y social de la mejor manera que pude haber, con el ánimo suficientes para hacer las cosas, teniendo siempre como objetivo el deseo constante de servir a mi país y a la sociedad, apegada a los principios inculcados por el padre la medicina, que hasta el momento he llevado a cabo sin reserva.

Agradezco a la vida por la alegría de vivir, de conocer gente nueva en el camino, por los triunfos, por las derrotas, por las enseñanzas que han sido la mejor arma en esta lucha constante contra la muerte.

3. RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: Basto es el arsenal de información que se tiene sobre el choque séptico y su tratamiento, no obstante, aún se encuentra en discusión el empleo de algunas terapias como el uso de coloides en la reanimación con líquidos. Se realizó una relación entre la presión coloidosmótica (PCO) y la Presión Arterial Media (PAM), englobados en el Índice de Briones. Con base a esto se realizó un estudio de reporte de casos en la Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», durante un periodo de 6 meses en el 2014, en el que se describió la experiencia en la administración de albúmina en la paciente obstétrica en estado crítico, se concluyó que la administración de albúmina en pacientes obstétricas en estado crítico, resulta en una evolución favorable. Teniendo en consideración lo anteriormente expuesto, y sabiendo que nuestro hospital es un centro de concentración para pacientes pediátricos con cáncer, y que consecuentemente a esto tienen mayor riesgo de presentar durante su tratamiento algún evento de fiebre y neutropenia que lo lleve a un estado de sepsis o choque séptico, nos hemos dado a la tarea de establecer diferencias del índice de briones entre pacientes con y sin respuesta a la fase de reanimación hídrica.

Objetivo: Determinar la diferencia cuantitativa del IB de quienes respondieron a la fase de reanimación hídrica vs quienes no presentaron respuesta en pacientes con evento de fiebre y neutropenia.

Metodología: Para el presente estudio se seleccionaron pacientes con diagnóstico de cáncer, que cursaron con evento de fiebre y neutropenia, ingresados en el Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Unidad Médica de Alta Especialidad, Siglo XXI, de 0-17 años que cumplieron criterios de sepsis o choque séptico, se consideró que un paciente cursó con sepsis o choque séptico de acuerdo al tercer consenso para las definiciones sepsis y choque séptico. Se revisó la medición de albúmina y globulinas séricas en sangre venosa, así como el registro de la PAM para calcular el Índice de Briones. Los grupos de comparación fueron a partir de la respuesta a la fase de terapia de Reanimación Hídrica (persistencia de la hipotensión con necesidad de escalar a la infusión de vasopresor) se consideró como **éxito** a los sujetos con recuperación de la tensión arterial (PAM > de 65 mmHg) posterior a la reanimación hídrica y como **fracaso** aquellos con PAM por debajo de 65 mmHg, en las siguientes 24 horas o que requirieron vasopresor.

Análisis estadístico: se emplearon en las variables cualitativas la frecuencia y porcentaje, en el caso de las cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (mediana) y dispersión (rangos intercuartilares). Para comprobar la diferencia entre los grupos se aplicó estadística no pareada según la distribución con prueba de U de Mann Whitney.

Resultados: la población de estudio se conformó por 57 pacientes, 36 fueron mujeres (63.2%). Se realizaron dos grupos, con y sin respuesta a la RH, la falla a la RH predominó con 37 casos (64.9%), y solamente 20 (35.1%) presentaron respuesta favorable a dicha terapia. El comportamiento de la PAM tomada en el evento de choque de paciente sin respuesta a la RH tuvo con mediana de 55 mmHg Vs mediana de 63 mmHg en pacientes con respuesta a la RH, casi sin diferencia entre ambas, **valor de p=0.040**. En contraste con la

PAM medida posterior a la administración de por lo menos 2 cargas de líquidos, en paciente sin respuesta a la RH la mediana fue de 58 mmHg Vs 78 mmHg de los pacientes con respuesta a la RH, **valor de p=0.040**. En cuanto a la presión coloidosmótica la mediana entre pacientes sin respuesta a la RH fue de 21 mmHg Vs 24 mmHg en paciente en los que, si hubo repuesta a la RH **valor de p=0.050**. Con respecto al IB en los pacientes sin respuesta a la RH se obtuvo una mediana de 0.34 Vs mediana de 0.44 en paciente que tuvieron respuesta a la RH, con **valor de p=0.050**.

Conclusiones: La mediana del IB fue estadísticamente más baja en el grupo no respondedor a la terapia de RH. El IB se reportó en la mayoría de los casos mayor al punto de corte (0.22), sin embargo, se evidenció respuesta favorable a la terapia de RH en los pacientes con mejor estado nutricional, con IB mayor y con uso de terapia combinada (cristaloide/coloide), terapia que podría ser una opción a considerar en la práctica clínica, en los pacientes con factores de riesgo de presentar hipoalbuminemia o necesidad de reanimación con menor cantidad de líquidos.

Palabras clave: sepsis, choque séptico, tensión arterial media, presión coloidosmótica, índice de briones.

4. INTRODUCCIÓN

Muchas son las causas de muerte en niños, pero sin duda alguna una de las amenazas más latentes de nuestros tiempos es la sepsis, y consecuentemente a ella el estado de choque. Cada día la principal causa de muerte en niños y de ellos, los menores de 5 años están relacionada con una enfermedad infecciosa, que muy probablemente se complicará hasta llegar a choque séptico y de no identificarse y tratarse a tiempo provocará secundariamente la muerte. De acuerdo a un estudio realizado en nuestro hospital el 52% de la población pediátrica esta conformada por pacientes con cáncer, de los cuales el 90% tiene la posibilidad de desarrollar un evento de fiebre y neutropenia, que de no ser tratado a tiempo podrá llevarlo a un estado de choque séptico, de los cuales 33% tiene posibilidad de fallecer por esta causa. (1)

En 1966, Bodey reportó una clara asociación entre el riesgo de presentar infección y el conteo absoluto de neutrófilos en pacientes con leucemia. Desde entonces se ha definido neutropenia como un número absoluto de neutrófilos menor de 1.500 células/mm³, que se clasifica como leve (1001-1500 células/mm³), moderada (501-1.000 células/mm³) y grave (menor de 500 cel/mm³). (2)

Existen varias definiciones de neutropenia febril, muchas de ellas ajustadas de acuerdo a la experiencia de cada país en el manejo de esta complicación, sin embargo, la mayoría coincide en cuanto al grado de temperatura y el conteo absoluto de neutrófilos. La European Society for Medical Oncology la define como la presencia única de temperatura oral mayor de 38,3 °C o mayor de 38 °C en dos o más ocasiones durante un período de dos horas, con conteo absoluto de neutrófilos, menor de 500 células/mm³, o un conteo menor de 1.000 células/mm³ cuando la tendencia de depleción celular permite anticipar una disminución a menos de 500/mm³. (3) La definición de la Infectious Diseases Society of America es muy similar: un episodio único de temperatura oral mayor de 38,3 °C o mayor de 38 °C por, al menos una hora y conteo absoluto de neutrófilos de menos de 500 células/mm³ o que se espere que caiga por debajo de dicho límite. (4)

La mayoría de los regímenes de quimioterapia a dosis estándar se asocian con 6-8 días de neutropenia, y se observa fiebre y neutropenia en 8 casos por cada 1000 pacientes que reciben quimioterapia. La fiebre y neutropenia es responsable de una morbilidad considerable ya que entre el 20% y el 30% de los pacientes presentan complicaciones que requieren tratamiento hospitalario, con una mortalidad intrahospitalaria general de 10%. El costo promedio por hospitalización en los países occidentales es de 13 500 € (15 000 US \$). (3) Ante estos datos tan relevantes es necesario que estemos preparados acerca del tema, y sobre todo a cerca del tratamiento de esta complicación ya que como se dijo anteriormente, son pacientes que de manera frecuente evolucionan a un estado de choque, inducido por sepsis secundario a el estado de inmunosupresión en asociación a otros factores que confluyen de manera negativa para su desarrollo, por lo que las estrategias para su manejo serán la piedra angular en el pronóstico a corto plazo de estos pacientes.

Se realizó un estudio de cohorte metacéntrico retrospectivo en Australia y Nueva Zelanda entre 2002 y 2013, en el que se incluyeron niños menores de 16 años con infección invasiva, sepsis o choque séptico, se evaluó la incidencia y la mortalidad en la UCI durante el período 2002-07 versus 2008-13. Durante el período de estudio, 97 127 niños ingresaron en UCI, 11 574 (11,9%) tuvieron infecciones graves, incluyendo 6688 (6,9%) con infecciones invasivas, 2847 (2,9%) con sepsis y 2039 (2,1%) con choque séptico. Los niños ingresados con infecciones invasivas, sepsis y choque séptico representaron 765 (26,4%) de 2893 muertes pediátricas en UCI. (5) Cabe mencionar que es una proporción considerable sobre todo teniendo en cuenta que se trata de países desarrollados en los que las condiciones para el tratamiento de estas patologías son más favorables.

De acuerdo al tercer consenso para las definiciones sepsis y choque séptico del 2017, **Sepsis** se define como una condición que amenaza la vida y que surge cuando la respuesta desregulada del cuerpo a una infección produce daño y disfunción a sus propios tejidos y órganos. El **choque séptico** representa una parte de la sepsis, en el cual las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas son lo suficientemente profundas que incrementan significativamente el riesgo de mortalidad. Operacionalmente estos dos conceptos se reconocen mediante la identificación de la disfunción orgánica mediante la escala [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA), un puntaje SOFA mayor o igual a 2 puntos se asocia con una mortalidad intrahospitalaria mayor del 10%. (6)

Sin embargo, los conceptos anteriores y el puntaje SOFA no habían sido adaptado en niños, en octubre de 2017 se publicó el artículo Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children, con el objetivo de adaptar y validar una versión pediátrica del puntaje SOFA (pSOFA), en niños en estado crítico y evaluar las definiciones de Sepsis-3 en pacientes con infección confirmada o sospechada. Es un estudio de cohorte observacional retrospectivo que incluyó a todos los niños críticamente enfermos de 21 años o menores, ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos entre el 1 de enero de 2009 y el 1 de agosto de 2016. Las puntuaciones diarias de pSOFA se calcularon desde el ingreso hasta el día 28 de hospitalización, alta o muerte (lo que ocurriera primero). Entre los resultados se encontró que la mortalidad intrahospitalaria fue del 2,6%. La puntuación máxima de pSOFA tuvo una excelente discriminación por mortalidad intrahospitalaria, con un área bajo la curva de 0,94 (IC 95%, 0,92-0,95). La puntuación de pSOFA tuvo un rendimiento similar o mejor que otros puntajes de disfunción de órganos pediátricos. De acuerdo con las definiciones de Sepsis-3, 1231 pacientes (14,1%) fueron clasificados como sepsis y tuvieron una tasa de mortalidad de 12,1%, y 347 (4,0%) tuvieron choque séptico y una tasa de mortalidad de 32,3%. Los pacientes con sepsis tenían más probabilidades de morir que los pacientes con infección confirmada o sospechada, pero sin sepsis (odds ratio, 1,8, 95% CI, 1,1-2,8). De los 229 pacientes que murieron durante su hospitalización, 149 (65,0%) tuvieron sepsis o shock séptico durante su evolución. (7)

En cuanto a la epidemiología de la sepsis se han realizado estudios multicéntricos, uno de ellos es el realizado por Scott L. Weiss et al durante 2013-2014 en 128 sitios de 26 países.

De 6.925 pacientes examinados, 569 tenían sepsis grave (prevalencia, 8,2%, intervalo de confianza del 95%, 7,6-8,9%). Los sitios de infección más frecuentes fueron respiratorios (40%) y sanguíneos (19%). La mortalidad hospitalaria fue del 25% y no difirió según la edad o entre países desarrollados y países con recursos limitados. La mortalidad fue más alta en pacientes con trasplante de órgano sólido/células madre (48.2%), **pacientes oncológicos (41.3%)**, enfermedad renal (38.2%) y condiciones hematológicas/inmunológicas (37.7%). (8) Por lo que fue propósito de este proyecto estudiar a los pacientes pediátricos con cáncer que han desarrollado estado de choque séptico en su estancia intrahospitalaria.

Se ha hecho una relación entre la presión coloidosmótica y la Presión Arterial Media (PAM), englobados en el Índice de Briones. Sabiendo que la presión osmótica es la clave para garantizar el intercambio del líquido entre los eritrocitos y el plasma. El intercambio de agua ocurre de manera exclusiva en los capilares, el agua sale de la red vascular a nivel de la parte arterial del capilar y regresa a la red vascular a nivel de la sección venosa del capilar. En el capilar y en el espacio tisular hay fuerzas antagónicas responsables de la salida de agua de la red vascular (**Filtración**) y del regreso del agua a la red vascular (**Absorción**). La filtración se debe fundamentalmente a la presión hidrostática, es decir a la presión que ejerce el líquido sobre la pared de la zona arterial del capilar. Es necesario recalcar que el capilar en toda su trayectoria es "poroso" y permite la salida y la entrada de agua.

La presión coloidosmótica ejercida por las proteínas plasmáticas, es responsable de los procesos de absorción de agua que ocurre en el extremo venoso del capilar, así como de la mantener esta presión dentro del vaso. Esta diferencia entre la fuerza propulsora responsable de la filtración y la fuerza succionadora responsable de la absorción, explica el regreso del agua hacia la sangre, garantizando un perfecto equilibrio pese a la salida y a la entrada de agua, al final no habrá pérdida ni ganancia de agua en la red vascular, ni en el espacio tisular.(9) Pero qué pasa cuando este equilibrio se rompe y hay disminución de la presión coloidosmótica, por lógica sabemos que esta capacidad de absorción está disminuida, al grado que puede llevar a la hipotensión arterial por pérdida de la presión hidrostática en el vaso, con la consiguiente disminución de la perfusión tisular a hacia órganos importantes de la economía, como el riñón, lo que indiscutiblemente llevaría por esta causa a la instalación de lesión renal aguda de causa prerrenal. Con base a esto se realizó un estudio de reporte de casos en la Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», durante un periodo de 6 meses en el 2014, en el que se pretendía describir la experiencia en la administración de albúmina en la paciente obstétrica en estado crítico, con diagnósticos diversos, se administró albúmina según la presión coloidosmótica e índice de Briones en un total de 57 pacientes con tensión arterial normal o elevada en su mayoría, y se concluyó que la administración de albúmina en pacientes obstétricas en estado crítico, en relación con la presión coloidosmótica e índice de Briones, resulta en una evolución favorable, sin ningún evento adverso atribuible a la administración del mencionado coloide.(10) El Índice de Briones es el cociente entre la presión coloidosmótica y la tensión arterial media, obteniendo la primera de la suma de la albúmina sérica, multiplicada por 5.54 más las globulinas séricas multiplicadas por 1.43, y la tensión arterial media de la forma convencional; donde de acuerdo a estudios realizados el punto de corte es menor a 0.22 mmHg, valor considerado como normal, con lo que se ha tratado de evidenciar la relación existente entre estas dos presiones, tomando como punto de referencia

el Índice de Briones con valores bajos, que se traduciría en hipoalbuminemia, con la consecuente administración de albumina en el tratamiento de pacientes con enfermedad crítica y su evolución favorable. Sin embargo, hasta ahora no existe reporte de que dicho índice se haya aplicado en niños, menos aun de la relación que existe en el estado de hipoalbuminemia, como afecta a la presión hidrostática, su relación con la tensión arterial, como influye el tratamiento con coloides, en la Reanimación Hídrica, consecuentemente en la evolución clínica, o sobre qué criterios se basa la utilización de albúmina en pacientes críticamente enfermos, así como el resultado obtenido posterior a la aplicación de la misma. Teniendo en consideración lo anteriormente expuesto, y sabiendo que nuestro hospital es un centro de concentración para pacientes pediátricos con cáncer, y que consecuentemente a esto tienen mayor riesgo de presentar durante su tratamiento algún evento de sepsis o choque séptico, ya que confluyen con frecuencia un mayor número de factores que predisponen a la disminución del sistema inmune (uso de tratamiento quimioterápico) y de los componentes de la presión coloidosmótica (desnutrición, falla hepática, etc.), nos hemos dado a la tarea de establecer las diferencias del Índice de Briones (IB) en paciente con y sin respuesta a la Reanimación Hídrica (RH), en pacientes con fiebre y neutropenia, que lo ha llevado secundariamente a un estado de inestabilidad hemodinámica.

Basto es el arsenal de información que se tiene sobre el choque séptico y su tratamiento, no obstante, aún se encuentra en discusión el empleo de algunas terapias como el uso de coloides en la reanimación con líquidos. Teniendo en cuenta que el punto de partida del choque séptico es la hipotensión por vasodilatación sistémica que lleva a distintos grados de hipovolemia, por lo que se trata en los próximos párrafos de explicar de acuerdo a varias publicaciones, lo que se sabe a cerca del tratamiento del choque séptico y la terapia con líquidos, en especial el uso de albúmina.

La administración de líquidos por vía intravenosa a los seres humanos se describió por primera vez por el médico británico Thomas Latta en 1832, quien administró una solución de sal alcalinizada para adultos con cólera grave. Aunque esta actuación fue muy rudimentaria y totalmente diferente a lo que hacemos ahora, marcó la pauta para la resucitación con líquidos, que hasta el día de hoy se ha ido perfeccionando para el manejo del paciente críticamente enfermo.

El desarrollo de fraccionamiento de sangre en 1941 condujo al uso de albúmina humana como un fluido de resucitación por primera vez en el ataque a Pearl Harbour, durante la Segunda Guerra Mundial. Posteriormente, el costo y el poco suministro de albúmina humana ha llevado al desarrollo de múltiples coloides semisintéticos basados en almidón o gelatina. (11)

La razón para ofrecer líquidos a los pacientes con choque séptico puede justificarse según los cambios en el lecho vascular. Los mediadores inflamatorios actúan sobre las células endoteliales que promueven la vasodilatación, lo que resulta en una hipovolemia relativa, es decir, una pérdida en el continente y la relación de contenido. (12)

Se describen la literatura universal varios tipos de soluciones que se pueden dividir en dos grupos cristaloides y coloides, dentro del primer grupo mencionado se encuentra la solución salina al 0.9% ampliamente utilizada, además de otros como la solución Hartman, Ringer lactato y acetato, Plasma Lyte, en el segundo grupo podemos hacer una subdivisión en coloides de tipo naturales como la Albúmina y semisintéticos como los Almidones, Dextranos, teniendo cada uno de ellos cualidades específicas, así como tipo de componentes, osmolaridad, buffers, porcentaje de expansión plasmática, duración de la misma y posibles efectos adversos que los hacen únicos, por lo que es deber del médico pediatra conocer y como siempre emplear su criterio para decidir qué solución de acuerdo a las características de su paciente será la mejor opción a utilizar en el manejo.

En la revisión temática Cuidados intensivos, Terapia de fluidos para la reanimación en choque séptico: Que líquido se debe usar?, se concluyó que no hay consenso sobre el líquido que se debe de usar como terapia de primera línea para el tratamiento del choque séptico, se recomienda el uso de soluciones cristaloides equilibradas o no como primera opción, y uso de albúmina de forma alternativa en aquellos casos en los que se requiera grandes cantidades de líquidos, en tanto que el uso de almidones está contraindicado en este tipo de pacientes, por lo efectos nocivos que pueden tener. (13) El uso de solución salina al 0.9% como líquido de resucitación tiene su propio perfil de riesgo. Contiene niveles suprafisiológicos de sodio y cloruro y puede conducir a metabolismo hiperclorémico de acidosis a través del fuerte efecto iónico. (11) Por lo que la tendencia actual para el manejo de la reanimación con líquidos cuando están indicados los cristaloides, es el uso de soluciones equilibradas, mismas que si bien tienen en sus componentes una mejor distribución de los electrolitos séricos en comparación con el plasma, carecen de disponibilidad en nuestros centros hospitalarios.

Es de nuestro conocimiento que la albúmina es una de las proteínas más importantes en el plasma (80%) y que gracias a ella se mantiene una presión osmótica coloidal que evita la fuga de líquido intravascular. Son citadas múltiples causas de hipoalbuminemia, en el estado de sepsis se cree que es secundario una desviación para la formación de proteínas de reactantes de fase aguda, que se producen en gran cantidad. Por lo que se han realizado estudios para determinar la influencia entre este estado y las complicaciones en niños críticamente enfermos de las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos.

La administración de albúmina puede justificarse en función de sus efectos fisiológicos, principalmente la unión y el transporte de diversas sustancias (como fármacos y hormonas) en la sangre; propiedades antioxidantes, modulación de óxido nítrico; y capacidad de amortiguación, que puede ser de particular relevancia en pacientes críticamente enfermos, y no solo para regular la presión osmótica. (12)

En la Campaña de sobreviviendo a la sepsis, de la guía internacional del manejo de sepsis grave y choque séptico de 2012, menciona que en la resucitación con líquidos en el mundo industrializado con acceso a inotropos y ventilación mecánica inicial, la reanimación del choque hipovolémico comienza con la infusión de cristaloides isotónicos o albúmina, en bolos de cristaloides de hasta 20 ml/kg (o equivalente de albúmina) durante 5-10 minutos, titulados para revertir la hipotensión, aumentar la producción de orina y lograr un llenado capilar normal, pulsos periférico y nivel de conciencia, sin inducir hepatomegalia o estertores.

Si hepatomegalia o estertores, entonces se debe implementar el soporte inotrópico, no la resucitación con fluidos. (12)

No obstante en la campaña de sobrevivir a la sepsis 2016, se convocó a un consenso de 55 expertos internacionales, que representaban a 25 organizaciones, con el objetivo de realizar una actualización a la campaña previa, donde se realizan por grupos de trabajo preguntas que fueron respondidas con la mejor evidencia según el sistema GRDE (Calificación de Recomendaciones, Desarrollo y Evaluación), encontrando evidencia desde alta a muy baja, para realizar las recomendaciones como recomendación fuerte o débil, o una recomendación de mejores prácticas, en total se obtuvieron 93 declaraciones sobre el tratamiento temprano y la reanimación de pacientes con sepsis o choque séptico, de las cuales 32 fueron recomendaciones fuertes, 39 recomendaciones débiles y 18 fueron declaraciones de mejores prácticas. Entre estas se recomienda que la reanimación inicial por hipoperfusión inducida por sepsis, se administren al menos 30 ml/kg de líquido cristalino IV dentro de las primeras 3 h (recomendación fuerte, evidencia de baja calidad). Se recomienda los cristaloides como el líquido de elección para la reanimación inicial y el reemplazo de volumen intravascular, en pacientes con sepsis y choque séptico (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada). En cuanto a la terapia con líquidos se sugiere utilizar albúmina además de cristaloides para la reanimación inicial y el reemplazo de volumen intravascular en pacientes con sepsis y choque séptico cuando los pacientes requieren cantidades sustanciales de cristaloides (recomendación débil, baja calidad de la evidencia). (14) Si bien no se menciona que es una recomendación fuerte o con alta calidad de evidencia, se recomienda su uso sobre todo en pacientes en los que se necesite gran cantidad de líquidos, como es el caso de los pacientes con cáncer. Sin embargo, hay que recordar también que estas recomendaciones fueron hechas para implementarse en pacientes adultos principalmente, cosa que hay que tener muy en cuenta a la hora de la ejecución de las mismas, sin olvidar que el juicio clínico es el rector de nuestras decisiones, las cuales tendrán que ser indiscutiblemente a favor de nuestro paciente.

Se realizó una revisión retrospectiva de registros médicos de datos recopilados desde el 1 de enero de 1998 hasta el 31 de diciembre de 2000 en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) en el Hospital de Niños Ronald McDonald del Centro Médico de la Universidad de Loyola. El objetivo fue evaluar si la hipoalbuminemia al ingreso era un predictor de resultado adverso en niños en estado crítico. Los resultados fueron que, al controlar el riesgo de mortalidad, el grupo de hipoalbuminemia tuvo una estancia media más larga en la UCIP (8,08 frente a 4,41 días, intervalo de confianza [IC] del 95% para la diferencia, 1,02-6,32) y en el hospital (11,36 frente a 6,63 días; IC del 95% para diferencia, 1,31-8,16) que el grupo de nivel de albúmina normal. El grupo de hipoalbuminemia tuvo una tasa de supervivencia más baja (odds ratio, 0,10; IC del 95%, 0,02-0,46) y un mayor número de fallas orgánicas (1,38 frente a 0,65; IC del 95% para la diferencia, 0,40-1,04). Como conclusión obtuvieron que la hipoalbuminemia de admisión es un marcador significativo de morbilidad y mortalidad en niños críticamente enfermos. (15)

Contrastando con lo anterior se realizó otro estudio que tiene de fondo el uso de la reanimación con líquidos en entornos limitados (FEAST), en el que se asignaron tres grupos de manera aleatoria en niños con enfermedad febril grave y perfusión alterada, quienes recibieron bolos de 20 a 40 ml de solución de albúmina al 5% o solución salina al 0,9% por kilogramo de peso corporal, o sin bolo (grupo control) en el momento de la admisión a un hospital en Uganda, Kenia o Tanzania; los niños con hipotensión severa fueron asignados aleatoriamente a uno de los grupos de bolos solamente. Todos los niños recibieron tratamiento antimicrobiano apropiado, líquidos de mantenimiento intravenoso y cuidados de apoyo, de acuerdo con las pautas. El punto final primario fue la mortalidad de 48 horas; los puntos finales secundarios incluyeron edema pulmonar, aumento de la presión intracraneal y mortalidad o secuelas neurológicas a las 4 semanas. El estado de la malaria (57% en total) y la gravedad clínica fueron similares en todos los grupos. La mortalidad de 48 horas fue 10.6% (111 de 1050 niños), en los pacientes tratados con bolos de albúmina, en el grupo tratado con bolos de solución salina 0.9% fue de 10.5% (110 de 1047 niños) y menor en el grupo sin bolo inicial 7.3% (76 de 1044 niños). La mortalidad a las 4 semanas fue ligeramente mayor en el grupo de bolo de albúmina del 12.2%, contra 12.0% y 8.7% en los tres grupos, con mayor número de complicaciones en el grupo de bolo de albúmina. (16) Se evidencia con ello que la reanimación con albúmina y sobre todo con bolos de líquidos en comparación con el grupo sin bolo inicial tuvo resultados menos favorables, sin embargo, hay que tener en cuenta que este estudio se realizó en entornos limitados, con condiciones que no se equiparan a nuestra población en la mayoría de sus aspectos.

En un ensayo metacéntrico, de 1818 pacientes con sepsis grave, en 100 unidades de cuidados intensivos (UCI), los cuales recibieron solución al 20% de albúmina y cristaloides o solución cristaloides sola, el resultado primario fue la muerte por cualquier causa a los 28 días, los resultados secundarios fueron la muerte por cualquier causa a los 90 días, el número de pacientes con disfunción orgánica y el grado de disfunción, y la duración de la estadía en la UCI y el hospital. Se encontró que, a los 28 días, 285 de 895 pacientes (31.8%) en el grupo albúmina y 288 de 900 (32.0%) en el grupo cristaloides habían muerto (riesgo relativo en el grupo albúmina, 1.00; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.87 a 1.14; $P = 0.94$). A los 90 días, 365 de 888 pacientes (41.1%) en el grupo albúmina y 389 de 893 (43.6%) en el grupo cristaloides habían muerto (riesgo relativo 0.94, IC 95%, 0.85 a 1.05; $P = 0.29$). Se concluyó que, en pacientes con sepsis grave, el reemplazo de albúmina además de los cristaloides, en comparación con los cristaloides solos, no mejoró la tasa de supervivencia a los 28 y 90 días. (17) Este estudio a pesar de ser metacéntrico y con buena calidad de evidencia tiene la particularidad como muchos de este tipo, de no haberse realizado en pacientes pediátricos, por lo que la evidencia específicamente en este grupo etario no es sólida.

Independientemente de la terapia de líquidos utilizada habrá siempre que reevaluar al paciente, ya que cada intervención realizada tendrá que ser guiada por metas para el mejor manejo de la situación de nuestros pacientes. Son conocidos en este ámbito una gran variedad de parámetros clínicos, monitoreo hemodinámico y datos de laboratorio para evaluar la

respuesta del paciente a la terapia de fluidos, incluyendo frecuencia cardíaca, presión arterial, llenado capilar, calidad de pulsos centrales / periféricos, estado mental y producción de orina (objetivo ≥ 0.5 ml/kg/h). Otras medidas objetivas incluyen la presión venosa central (PVC), la saturación venosa central de oxígeno (ScvO₂) y el lactato sanguíneo. (18)

Se realiza un estudio retrospectivo de una UCI, con el objetivo de evaluar la capacidad de la relación lactato/albúmina para predecir la mortalidad en pacientes con choque séptico. La cohorte del estudio comprendió 90 pacientes pediátricos con shock séptico en un periodo de 3 años. La mortalidad hospitalaria a los 28 días fue del 26,7% (24/90). La relación lactato/ albúmina fue de $0,9 \pm 0,8$ en los supervivientes y de $3,2 \pm 2,4$ en los no supervivientes ($p < 0,001$). Con lo que se evidenció que la relación lactato/ albúmina mostró un buen poder discriminatorio para predecir la mortalidad. Una relación de lactato/ albúmina superior a 1.016 provocó un aumento de 7.636 veces en la mortalidad. (19) Cabe mencionar que en este estudio se aporta una evidencia más para lo ya comentado, la relación existente entre mantener niveles de albúmina normal, para contribuir al estado de homeostasis en el ser humano.

Se realizó un estudio durante el año 2008 en pacientes con sepsis/sepsis grave/choque séptico ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), donde se examinó la concentración de albúmina sérica en sangre periférica dentro de las 24 h posteriores al ingreso. De acuerdo con los criterios diagnósticos, la hipoalbuminemia se definió como un nivel de albúmina sérica < 35 g/l. Se inscribieron un total de 247 casos. La tasa global de hipoalbuminemia fue del 72,9% (180/247). La tasa de hipoalbuminemia en niños con sepsis, sepsis grave o choque séptico fue del 59.4% (85/143), 86.2% (56/65) y 100% (39/39), respectivamente. La mortalidad de los pacientes hipoalbuminémicos en sepsis, sepsis severa y grupo de shock séptico mostraron una diferencia significativa ($P < 0.001$). Las tasas de hipoalbuminemia de los casos de sobrevivientes (69.5%) fueron significativamente menores que las de los casos de no sobrevivientes (94.1%). El puntaje de enfermedad crítica pediátrica (PCIS) y la concentración de albúmina sérica se correlacionaron positivamente ($P < 0.001$), y la mortalidad se correlacionó negativamente con la concentración de albúmina sérica ($P < 0.05$). Se concluyó que la hipoalbuminemia es común entre los niños con sepsis/sepsis grave/choque séptico y el nivel de albúmina sérica está estrechamente relacionado con el pronóstico. La monitorización del nivel de albúmina sérica sobre la base de la puntuación del PCIS tiene una importancia en la evaluación del pronóstico de pacientes con sepsis severa/shock séptico. (20)

Sigue en discusión el uso de líquidos de la reanimación en el estado de choque, en el artículo publicado en el 2017 por Byrne y Van Haren se especula sobre la utilización de esta terapia, sin embargo, se concluyó que los líquidos se recomiendan y se usan ampliamente como terapia de primera línea para el tratamiento del choque séptico. (21) Sin embargo se especifica también que se debe tener en cuenta la relación dosis efecto, ya que como todo en farmacología debe tener sus indicaciones y recomendaciones específicas del tipo y dosis requerida.

Así pues dentro de los parámetros para la práctica clínica del American College of Critical

Care Medicine se destaca puntos importantes en los cambios respecto a las directrices de 2002 en cuanto a la reanimación con líquidos, en las que se especifica que se deben de cumplir los siguientes objetivos: reanimación con líquidos en la primera hora y terapia inotrópica dirigida a objetivos de frecuencia cardíaca umbral, presión arterial normal y llenado capilar menor o igual a 2 segundos con evaluación específica después de cada bolo para detectar signos de sobrecarga de líquidos, más del 70% y el índice cardíaco (IC) 3.3-6.0 l/min/m² con una cobertura adecuada de antibióticos y control de la fuente infecciosa. Así mismo se recomienda la implementación de paquetes en cada institución para el reconocimiento del choque séptico. (22)

Se propone un modelo conceptual por Hoste EA, et al, con cuatro fases de fluidoterapia intravenosa, que incluye Rescate, Optimización, Estabilización y Evacuación (ROSE). La fase de rescate se caracteriza por el uso de terapia con bolos de líquidos ya que el paciente se encuentra en estado de choque. En Optimización, el paciente se encuentra en una etapa de choque compensado (pero con alto riesgo de descompensación) y cualquier fluidoterapia adicional se administra con más precaución con el objetivo de optimizar la función cardíaca para mejorar la perfusión tisular y disminuir la disfunción orgánica. La estabilización refleja el estado estacionario, por lo que solo se utilizarán líquidos de mantenimiento continuo en situaciones normales de pérdida de líquidos. En la última etapa, los fluidos se eliminarán del paciente, el objetivo será promover un balance hídrico negativo. (23) El propósito de todas las investigaciones la final es crear recomendaciones, guías o protocolos en los que se oriente sobre el manejo de cierta patología, en este caso específico se tratara de comparar la respuesta de los pacientes a la fase de reanimación hídrica, con respecto al valor del Índice de Briones, de acuerdo a la calidad de soluciones empleadas, para con ello dar una probable pauta de manejo.

5. JUSTIFICACIÓN

La mortalidad por sepsis es una situación frecuente, que afecta a millones de niños en el ámbito mundial y nuestro país no es la excepción, por lo que es urgente la necesidad de ampliar nuestros criterios diagnósticos y pronósticos para de mejor manejo de estos pacientes.

Hablar de sepsis y su manejo es un reto, sin embargo, con todas las herramientas proporcionadas es inconcebible no saber reconocerla. Lograr sobrevivir a esta condición y salir intacto es una hazaña, ya que es una patología de afectación multiorgánica, con importantes repercusiones a corto y largo plazo, por lo que muchos de nuestros niños pueden padecer secuelas importantes, que, sin duda alguna, dificultarán el desenvolvimiento de estos individuos ante las exigencias de la vida diaria, como futuros miembros de una sociedad cada vez más demandante.

La terapia inicial para el manejo del choque séptico se apega siempre a las recomendaciones de las guías de sobrevivir a la sepsis, siendo el tratamiento inicial de la TRH en su mayoría las cargas de cristaloides. Si el paciente tiene fracaso a la TRH entonces requerirá de vasopresores, mismos que no siempre se inician con el tiempo esperado (porque no siempre se cuenta con acceso central). El dar una TRH exitosa (probablemente con coloides aunado al cristaloides, en los pacientes que lo requieran) puede mejorar el pronóstico y evitar complicaciones (lesión renal aguda).

De ahí la importancia de realizar este proyecto, que está justificado por la baja información acerca del tema en pacientes pediátricos, así pues el presente estudio pretende establecer las diferencias en el resultado del Índice de Briones en pacientes pediátricos con choque séptico a fin de determinar una posible diferencia en el grupo de sujetos que durante la fase de reanimación hídrica presentaron fracaso, en este caso específicamente en pacientes con cáncer, ya que son una población frecuente e importante en cuanto a volumen y afecciones de este tipo en nuestro hospital, quienes en su mayoría inician su cuadro con fiebre y neutropenia, un padecimiento catalogado como una urgencia, que como su nombre lo indica, de no ser atendido a tiempo, llevará a un desenlace fatal de estos pacientes; trataremos de establecer con lo antes planteado una pauta de tratamiento en cuanto al inicio de la reanimación con volumen, tratando con este índice establecer las diferencias para actuar de manera consecuente, y de adelantarnos un paso más y ahorrar tiempo, mismo que es de vital importancia en el tratamiento de esta patología, teniendo presente siempre las nuevas recomendaciones descritas en los últimos congresos de sepsis y en las últimas publicaciones sobre el tema, y sobre todo sin olvidar lo antes mencionado, los líquidos son un fármaco más, y por tanto deben de ser empleados con las mismas precauciones, teniendo en cuenta sus indicaciones específicas en cada caso, la dosis necesaria y el tipo de líquido a implementar en nuestra reanimación.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En pacientes pediátricos con cáncer en tratamiento con evento de fiebre y neutropenia, que los llevaron secundariamente a un estado de inestabilidad hemodinámica:

1. ¿Cuál fue la diferencia del valor cuantitativo del IB de quienes respondieron a la fase de reanimación hídrica Vs quienes no presentaron respuesta?

7. OBJETIVOS

Determinar la diferencia cuantitativa del IB de quienes respondieron a la fase de reanimación hídrica Vs quienes no presentaron respuesta.

8. HIPÓTESIS

En pacientes pediátricos con cáncer en tratamiento con evento de fiebre y neutropenia, que los llevó secundariamente a un estado de inestabilidad hemodinámica:

Existe un resultado menor del IB en el grupo con fracaso en la reanimación hídrica.

9. MATERIALES/PACIENTES Y MÉTODO

9.1 LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL ESTUDIO:

El estudio se desarrolló en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) y salas de hospitalización, localizadas en el Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Unidad de Medicina de Alta Especialidad, Siglo XXI.

9.2 DISEÑO/TIPO DE ESTUDIO:

- De acuerdo al número de mediciones: transversal
- De acuerdo al número de grupos en el estudio: analítico comparativo
- Por intervención del investigador: observacional.
- Por la manera de recolección de los datos: retrolectivo
- Tipo de diseño: de transversal comparativo

9.3 UNIVERSO/POBLACION DE ESTUDIO

La población de estudio incluyó pacientes con cáncer que ingresaron a UTIP y las salas de hospitalización, en el periodo comprendido entre diciembre de 2015 a diciembre de 2018. Los criterios fueron:

9.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN:

A. INCLUSIÓN

- Pacientes de ambos sexos con edad entre 0-17 años.
- Cáncer en tratamiento con quimioterapia.
- Medición de los componentes del índice de Briones.
- Medición de la Creatinina, urea BUN del último mes y del ingreso.
- Manejo de choque en el Hospital.
- Hoja de enfermería con registro completo de ingresos y egresos.

B. EXCLUSIÓN

- Falla renal previa con tasa de filtrado menor a 50%.
- Antecedente de choque séptico en el último mes.
- Evento de asistolia en el último mes.
- Evento de asistolia durante la fase de reanimación hídrica.

10. TAMAÑO DE MUESTRA

Debido a que se desconocía la magnitud del efecto en población pediátrica y los sujetos de investigación donde inicialmente se describió fueron mujeres embarazadas con preeclampsia, donde la variable de resultado fue la ascitis mostrando la siguiente diferencia de medias 20.14 ± 2.52 versus 15.3 ± 4.50 mm Hg, con lo anterior se calculó el tamaño de muestra por la fórmula de diferencia de medias:

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} - Z_{\beta}) DE}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

Donde:

Z_{α} = valor de z relacionado con $\alpha = 0.05$ (se extrae de tablas de referencia)

Z_{β} = valor de z relacionado con un $\beta = 0.20$ (poder de 80 %).

DE = desviación estándar

μ_1 = media de grupo A

μ_2 = media de grupo B

Desviación estándar de 4.5; $U_1 = 20$; $U_2 = 15.3$, $Z_{\alpha} = 1.96$; $Z_{\beta} = -0.84$

Tamaño de la muestra esperado fue de 73 sujetos.

MUESTREO: El muestreo fue por conveniencia, de casos consecutivos.

11. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tipo	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Unidades de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo.	La registrada al momento del ingreso, basada en el interrogatorio	Cuantitativa razón	Tiempo (Años)
Sexo	De acuerdo a la clasificación por género al momento de nacimiento.	El registrado al momento del ingreso, basada en las características fenotípicas.	Cualitativa nominal	1.Femenino 2.Masculino
Estado nutricional	Condición del organismo que resulta de la necesidad entre las necesidades nutritivas individuales y la ingestión, utilización y absorción de los nutrientes.	Se basó en la medición del estado nutricional a su ingreso, de acuerdo al peso y talla registrados, según desviaciones estándar según gráficas de la OMS.	Cualitativa nominal	1.Normal 2.Desnutrición leve. 3.Desnutrición moderada. 4.Desnutrición severa 5. Sobrepeso 6. Obesidad
Fase del tratamiento oncológico	Se definió como el momento de tratamiento con quimioterapia en el que se encontró el paciente.	Según lo protocolizado por el servicio de hematología.	Cualitativa nominal	1.Inducción a la remisión 2.Intensificación 3.Consolidación 4.Mantenimiento 5.Reinducción 6.Por cursos.
Neutrófilos absolutos	Midió el número de neutrófilos en el torrente sanguíneo de una persona, con valores de normalidad de acuerdo a la edad pediátrica.	Los recabados en los paraclínicos tomados en las primeras 48 horas del ingreso.	Cuantitativa intervalo	Cel.mm ³
Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de fiebre y neutropenia y el inicio de antibiótico	Lapso de minutos que transcurrió entre el diagnóstico y la aplicación de antibiótico	Se contabilizaron los minutos transcurridos entre el diagnóstico por laboratorio de neutropenia y la aplicación del antibiótico.	Cuantitativa de razón	Minutos
Tipo de reanimación hídrica	Terapia en la que se utilizaron diversos líquidos clasificados	Según la terapia hídrica utilizada en	Cualitativa nominal	1.Cristaloide 2.Coloide

	según los estándares internacionales en coloides y cristaloides.	los reportes médicos.		3.Cristaloide y coloide
Número de cargas	Se definió como la cantidad de soluciones empleadas en bolos de cuerdo al tipo de líquido utilizado.	Lo reportado en cantidad de líquido empleado en ml por kilogramo de peso a velocidad ideal de 20 min.	Cuantitativa razón	Número de cargas
Foco de infección	Hizo referencia a la localización de la infección en cierto órgano o sistema del cuerpo o dispositivo dentro del mismo.	Fue lo reportado con evidencia de cultivo microbiológico o estudio de imagen relacionado con la clínica, según lo encontrado en las notas médicas de infectología del expediente clínico.	Cualitativa nominal	1.Piel y tejidos blandos. 2.Abdominal 3.Respiratorio 4.Relacionado a Catéter 5.Bacteremia 6.Sin foco
Índice de Briones (IB) V. Independiente	Fue el resultado de dividir la Presión coloidosmótica calculada (PCOc) entre la Presión Arterial media (PAM), en mmHg.	Se tomó como condición normal un índice mayor a 0,22, previo al inicio de la reanimación hídrica.	Cuantitativo intervalo	mmHg
Resultado de la Terapia de Reanimación Hídrica (TRH) V. Dependiente	Se catalogó como hipotensión a la TAM <65 mmHg, persistente posterior a la administración de cargas de líquido.	Paciente que posterior a la administración de al menos 2 cargas de líquido, persistieron con hipotensión, de acuerdo a las guías de sepsis-3, mantengan PAM menor a 65 mmHg, y que requirieron de vasopresor en las siguientes 24h.	Cualitativa nominal	1.Con falla a la TRH (PAM en mmHg) 2. Sin falla a la TRH (PAM en mmHg)

12. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Para el presente estudio se seleccionaron pacientes con diagnóstico de cáncer con evento de fiebre y neutropenia, que hayan ingresado Unidad de Terapia Intensiva pediátrica (UTIP), localizada en el Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Unidad Médica de Alta Especialidad, Siglo XXI, que cumplan criterios de sepsis o choque séptico:

Se considera que un paciente cursa con sepsis o choque séptico de acuerdo **al tercer consenso para las definiciones sepsis y choque séptico:**

- **Sepsis** se definió como aquellos con infección confirmada o sospechada que tuvieron un aumento agudo en la puntuación pSOFA de 2 puntos o más, 48 horas antes de la infección, o en las 24 horas después de la infección y que reciban terapia antimicrobiana.
- El **choque séptico** se definió como pacientes con sepsis que requirieron un vasopresor y tuvieron un nivel máximo de lactato sérico mayor más de 2 mmol/l (18 mg/dl).

Se revisó la medición de albúmina y globulinas séricas en sangre venosa en las 24 horas relacionadas al choque, así como el registro de la PAM previo al inicio de cargas de la terapia de RH, para calcular el índice de Briones con, la formula siguiente:

$$IB = PCO \text{ (mm Hg)} / PAM \text{ (mm Hg)}$$

Donde:

- La PCO (mm Hg) se calculó a partir de la concentración plasmática de albúmina y globulinas (g/dl) en una muestra de sangre venosa. Se utilizó la fórmula que recomienda la norma oficial del Instituto Mexicano del Seguro Social:

$$PCO \text{ (mm Hg)} = [\text{albúmina sérica}] 5.54 + [\text{globulinas séricas}] 1.43$$

- La PAM (tensión arterial media) se calculó utilizando la fórmula siguiente:

$$PAM = \text{(mm Hg)} = [TAS - TAD / 3] + TAD$$

Dónde: TAS = tensión arterial sistólica (mm Hg)

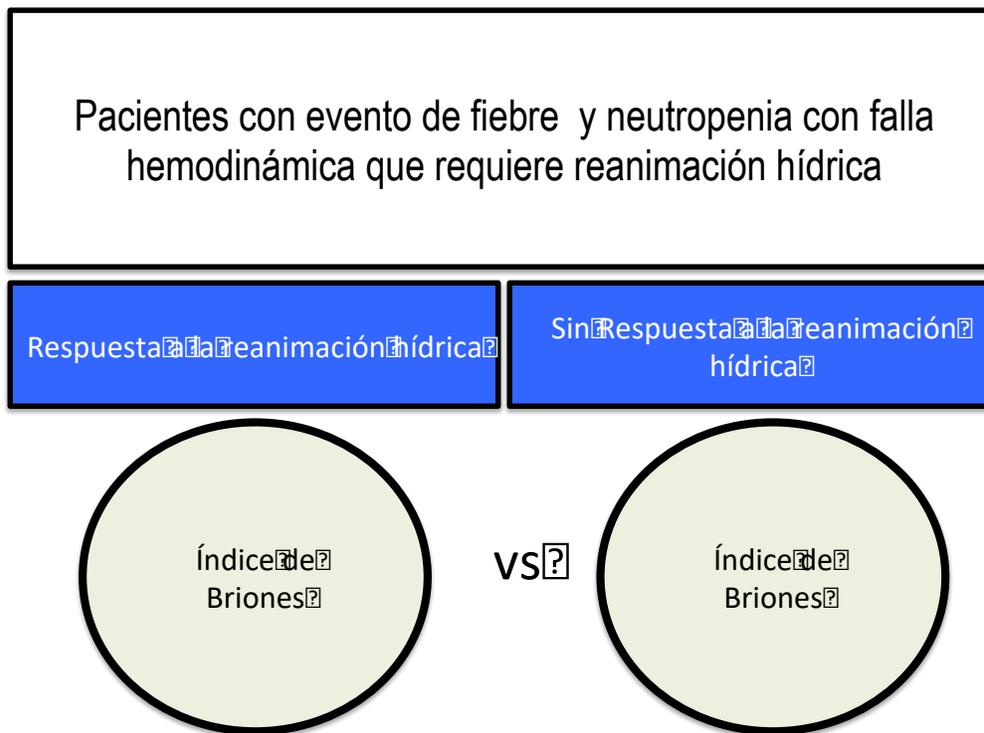
TAD = tensión arterial diastólica (mm Hg)

Tiempo 0 o de inclusión al estudio: al momento de que el paciente con evento de fiebre y neutropenia presenta: hipotensión (PAM menor de los valores para la edad) y que inicia reanimación hídrica (2 a 3 a dosis de 20ml/kg de cargas de cristaloides o albúmina).

El seguimiento de las variables de desenlace fue:

- Para la terapia de Reanimación Hídrica (RH) se consideró como **éxito** a los sujetos con recuperación de la tensión arterial (PAM > 65 mmHg) posterior a la reanimación hídrica, y como **fracaso** aquellos con PAM por debajo de 65 mmHg a las 24 horas o que requirieron vasopresor.

Algoritmo de procedimientos



Diseño de comparación del IB a partir de dos grupos (con y sin respuesta a la reanimación hídrica).

La información fue recolectada por los investigadores, de acuerdo al registro de infectología: de eventos de fiebre y neutropenia en el periodo comprendido de la investigación. Registro con jefes de los pisos de: traslados a la terapia y defunciones de pacientes con cáncer. La información general del paciente: de la hoja de trabajo social (edad, sexo, procedencia, número de seguridad social). La información acerca del cáncer: del reporte de histopatología (para el diagnóstico); fases del cáncer (de la hoja de quimioterapia y de la última consulta de servicio tratante). Información sobre la antropometría: en el registro de la última consulta (del último mes) o del ingreso a piso. Información sobre variables bioquímicas: del expediente electrónico. Información sobre la reanimación: de la hoja de enfermería y expediente físico.

Se realizó un formulario de recolección de datos previamente diseñado, donde se colocaron todos los datos de identificación del paciente, así como su asociación a las variables seleccionadas en el proyecto, una vez completada la población a estudiar se procedió a la revisión para el análisis de los resultados.

13. ASPECTOS ÉTICOS

Debido al carácter científico que conlleva este proyecto de investigación, se respetó al pie de la letra la Ley General de Salud de nuestro país (publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984), de acuerdo al título quinto investigación para la salud en base a los artículos 96, 97, 99, 100, 72, 73 de dicha Ley.

De acuerdo con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008) el principal objetivo de este estudio fue proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participaron en esta investigación.

Según el Reglamento General de Salud en Materia de Salud, en su artículo 17, ésta investigación **se catalogó sin riesgo** ya que fue un estudio que empleó técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo, además de que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio, entre los considerados estuvieron los cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se identificó ni se trató aspectos sensitivos de su conducta, mismas consideraciones que fueron implementadas en nuestro estudio.

Es sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud, y de acuerdo a las recordaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que se dictaminó autorizado con el número de registro institucional: **R-2018-3603-059**.

14. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA: las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes; las variables cuantitativas dependiendo de la distribución de los datos se expresaron en medidas de tendencia central (mediana) y dispersión (rangos).

ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Para realizar prueba de comparación se dividieron los grupos con y sin respuesta a la reanimación hídrica, a partir de los cuales se realizaron las pruebas de hipótesis según las características de las variables con las siguientes pruebas:

- Variables cualitativas: con prueba de Chi cuadrada o exacta de Fisher
- Variables cuantitativas: U de Mann Whitney.

FACTIBILIDAD

Este estudio se considera factible ya que se contó con los recursos humanos dispuestos a llevarlo a cabo y contribuir a la realización del mismo, teniendo la ventaja de ser Hospital de referencia nacional para las enfermedades Oncológicas, por lo que nuestra población fue variada, contando con la infraestructura necesaria para llevar a cabo dicho proyecto.

15. ANALISIS DE RESULTADOS

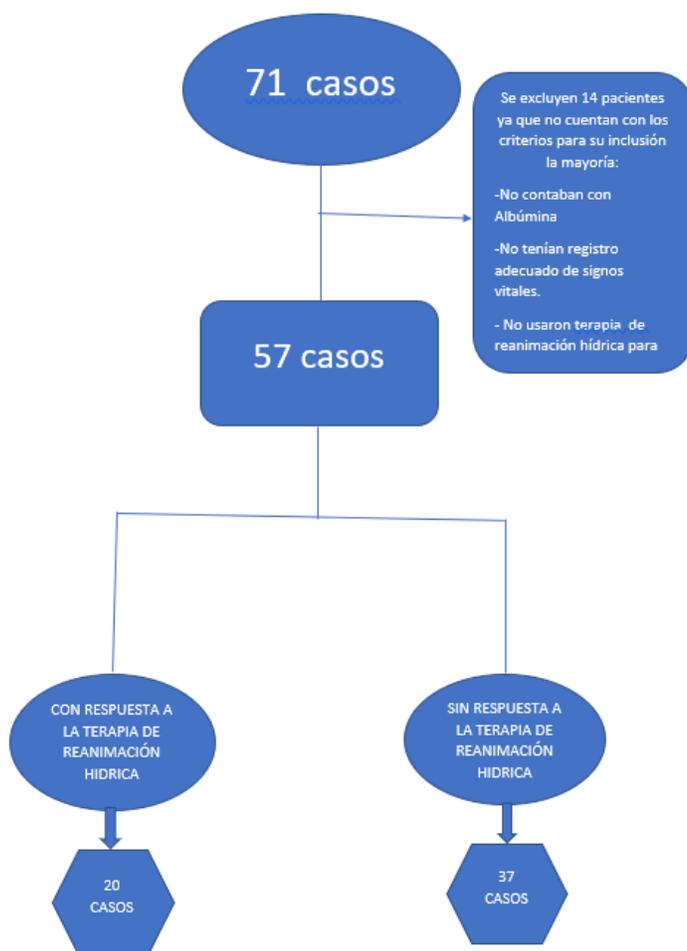


FIGURA 1

Se obtuvo un total de 71 casos de los cuales 14 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, dentro de los más frecuentes: el que no contaban con albúmina, globulinas o proteínas totales necesario para determinar la presión coloidosmótica, otros en los que no se hizo un registro adecuado de los signos vitales, por ejemplo la tensión arterial para determinar la tensión arterial media, datos necesarios en nuestro estudio para determinar el IB, en otros casos, los pacientes no reunieron los criterios de selección. Se conformó una $n=57$ pacientes, a quienes se les realizó IB, dividiéndolos posteriormente en 2 grupos, con y sin respuesta a la RH. Se determinó sin respuesta a la RH a todo paciente que posterior a la administración de al menos 2 cargas de líquido, persistió con hipotensión, de acuerdo a las guías de sepsis-3, manteniendo una PAM menor a 65 mmHg, y que requirió de vasopresor en las siguientes 24h. (Figura 1)

15.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO:

La población de estudio se conformó por 57 pacientes, 36 fueron mujeres (63.2%), 21 hombres (36.8%), de los cuales 36 (63.2%) se encontraron con algún grado de desnutrición,

clasificada según la OMS de acuerdo a las desviaciones estándar, según peso/edad, talla/edad e IMC. De acuerdo a la respuesta a la terapia de reanimación hídrica se realizaron dos grupos en los que la falla a la terapia de reanimación hídrica predominó con 37 casos (64.9%), y solamente 20 (35.1%) presentaron respuesta favorable a dicha terapia. Entre los diagnósticos de cáncer por orden de frecuencia se presentó LLA con 23 casos (40.4%), le siguió en frecuencia el osteosarcoma 11 casos (19.3%), LMA con 10 (17.5%) casos. Según la fase de tratamiento en la que se encontraban los pacientes con leucemias, se presentó mayor porcentaje de evento de neutropenia febril en inducción a la remisión 21.1% (n=12), en menor frecuencia en el resto de las fases de la quimioterapia. Mientras que los tumores sólidos según el ciclo de quimioterapia en el que se encontraban, reportaron 40.40% (n=23). El foco más frecuente encontrado fue a nivel abdominal con 17 casos (29.8%), le siguió en orden de frecuencia foco a nivel respiratorio 12 casos (21.1%), mientras que los pacientes a los cuales no se le encontró un foco específico ocuparon el tercer lugar con 10 casos (17.5%). En cuanto al tipo de terapia de reanimación hídrica indicada para el tratamiento del choque hubo mayor frecuencia según lo establecido por las guías internacionales para el tratamiento del choque séptico, para la terapia con cristaloides, 45 casos (78.9%), siguiendo en frecuencia los coloides, un total de 7 (12.5%), mientras que en 5 pacientes (8.8%) se utilizó terapia combinada (tabla 1).

Tabla 1: frecuencias y porcentajes entre variables.			
Variables		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Mujer	36	63.20%
	Hombre	21	36.80%
Desnutrición	No	21	36.80%
	Sí	36	63.20%
Respuesta a RH	Sin respuesta RH	37	64.90%
	Con respuesta a RH	20	35.10%
Diagnostico de cancer	LLA	23	40.40%
	LMA	10	17.50%
	Osteosarcoma	11	19.30%
	Tumor de Wilms	1	18.00%
	Tumores germinales	4	7.00%
	Tumores SNC	4	7.00%
	Linfomas	1	18.00%
	Rabdomiosarcomas	3	53.00%
Fase del tratamiento	Inducción a la remisión	12	21.10%
	Intensificación	6	10.50%
	Consolidación	3	5.30%
	Mantenimiento	8	14.00%
	Reinducción a la remisión	5	8.80%
	Según ciclo de quimioterapia	23	40.40%
IRA previa	Sí	12	21.10%
	No	45	78.90%
Foco de infección	Piel y tejidos blandos	8	14.00%
	Abdominal	17	29.80%
	Respiratorio	12	21.10%
	Relacionado a CVC	5	8.80%
	Bacteriemia	5	8.80%
	Sin foco	10	17.50%
Tipo de reanimación	Cristaloides	45	78.90%
	Coloides	7	12.30%
	Combinada	5	8.80%

TABLA 1

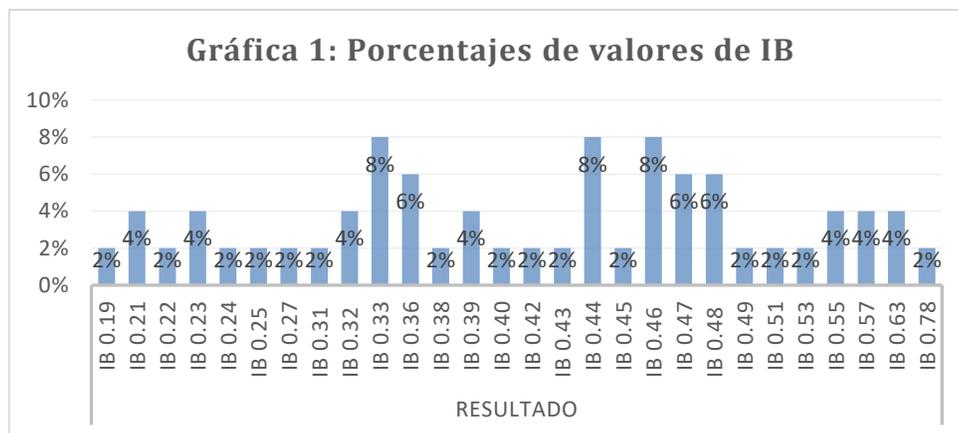
De las variables cualitativas las que presentaron diferencias estadísticas fueron: la desnutrición, en pacientes sin respuesta a la RH se encontraron 25 casos (43.9%) Vs 11 pacientes (19.3%) en pacientes con respuesta a la RH, **valor de p=0.3**. En cuanto a la calidad de las soluciones utilizadas en pacientes sin respuesta a la RH encontramos que en su mayoría se utilizó cristaloides, apegados a las últimas guías del manejo del paciente con choque séptico, un total de 45 pacientes, sin embargo el mayor porcentaje (56.1%) 32 paciente de estos no respondió a la RH, mientras que 13 pacientes (22.8%) presentaron respuesta favorable a la RH, con el uso de coloides en la reanimación el porcentaje casi fue equitativo, ya que 4 pacientes no respondieron a la RH Vs 3 pacientes que respondieron a la RH, en porcentajes 7% y 5.3% respectivamente. En el caso de la terapia combinada la relación se invierte a favor de los pacientes que respondieron a la RH 7% (4 casos) Vs 1 paciente que no respondió a las RH (1.8%), **valor de p=0.06**. (Tabla 2)

Tabla 2. Análisis comparativo entre pacientes con y sin respuesta a la reanimación hídrica					
	Sin respuesta RH		Con respuesta a RH		Valor de p
	n	37	n	20	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Sexo					
Mujer	24	42.10%	12	21.10%	0.7
Hombre	13	22.80%	8	14.00%	
Desnutrición	25	43.90%	11	19.30%	0.3
Diagnóstico					
LLA	13	22.80%	10	17.50%	0.5
LMA	7	12.30%	3	5.30%	
Osteosarcoma	8	14.00%	3	5.30%	
Tumor de Wilms	1	1.80%	0	0.00%	
Tumores germinales	2	3.50%	2	3.50%	
Tumores SNC	4	7.00%	0	0.00%	
Linfomas	1	1.80%	0	0.00%	
Rabdomiosarcomas	1	1.80%	2	3.50%	
Fase de tratamiento					
Inducción a la remisión	6	10.50%	6	10.50%	0.6
Intensificación	3	5.30%	3	5.30%	
Consolidación	3	5.30%	0	0.00%	
Mantenimiento	6	10.50%	2	3.50%	
Reinducción a la remisión	3	5.30%	2	3.50%	
Según ciclo de quimioterapia	16	28.10%	7	12.30%	0.5
IRA previa	8	14.00%	4	7.00%	
Foco de infección					
Piel y tejidos blandos	7	12.30%	1	1.80%	0.5
Abdominal	12	21.10%	5	8.80%	
Respiratorio	7	12.30%	5	8.80%	
Relacionado a CVC	3	5.30%	2	3.50%	
Bacteriemia	2	3.50%	3	5.30%	
Sin foco documentado	6	10.50%	4	7.00%	
Calidad de solución					
Cristaloides	32	56.10%	13	22.80%	0.06
Coloides	4	7.00%	3	5.30%	
Combinada	1	1.80%	4	7.00%	

TABLA 2

15.2 ANÁLISIS BIVARIADO ENTRE SUJETOS CON Y SIN RESPUESTA A LA RH:

De acuerdo a las variables cuantitativas planteadas en el estudio, se encontró que las que tuvieron significancia estadística fueron: el tiempo de inicio de antimicrobianos, en pacientes sin respuesta a la RH mediana de 15 min. Vs mediana de 3 min. en pacientes con respuesta a la RH, **valor de p=0.001**. El comportamiento de la PAM tomada en el evento de choque de paciente sin respuesta a la RH tuvo con mediana de 55 mmHg Vs mediana de 63 mmHg en pacientes con respuesta a la RH, casi sin diferencia entre ambas, **valor de p=0.040**, en contraste con la PAM medida posterior a la administración de por lo menos 2 cargas de líquidos, en paciente sin respuesta la RH la mediana fue de 58 mmHg Vs 78 mmHg, en pacientes con respuesta a la RH, **valor de p=0.040**. En cuanto a la presión coloidosmótica la mediana entre pacientes sin respuesta a la RH fue de 21 mmHg Vs 24 mmHg en paciente en los que si hubo repuesta la RH, **valor de p=0.050**. Con respecto al valor del IB, solamente 6% se encontró por debajo del punto de corte 0.22, y un 2% justo en el punto de corte. (Gráfica 1) En el análisis bivariado los pacientes sin respuesta a la RH tuvieron una mediana de 0.34 Vs mediana de 0.44 en paciente que tuvieron respuesta a la RH, con **valor de p=0.050**. El valor de lactato medido posterior al evento de choque de los pacientes sin respuesta a la RH, fue de 3.4 mmol/L Vs 1.3 mmol/L en pacientes con respuesta a la RH, **valor de p=0.001**. (Tabla 3)



GRÁFICA 1

	Sin respuesta RH n = 20			Con respuesta a RH n= 37			Valor de p
	Mediana	P-25	P75	Mediana	P-25	P-75	
Indice de Briones	0.34	0.25	0.63	0.44	0.33	0.57	0.050
Tiempo de inicio antimicrobianos (min)	15	0	360	3	0	250	0.001
PAM al choque (mm Hg)	55	49	72	63	50	71	0.040
Presión coloidosmótica (mm Hg)	21	15	26	24	20	30	0.050
Neutrofilos absolutos cel/mm3	20	10	790	72	5	150	0.500
Número de cargas	2	2	4	2	1	4	0.100
TAM posterior a las cargas	58	53	67	78	67	94	0.040
Lactato (mmol/l)	3.40	1.20	10.00	1.30	1.00	6.80	0.001
Creat 24h (mg/dL)	0.34	0.25	1	0.3	0.2	0.84	0.500

Prueba de U de Mann Whitney

TABLA 3

16. DISCUSIÓN

Considerando que el estudio original de Viruez-Soto y Briones-Garduño, en el que se refiere que en mujeres sanas no gestantes la **PCO** es de 26.9 mmHg y en pacientes con embarazo normal de 24 ± 4.4 mmHg (nuestras presiones coloidosmóticas fueron bajas, mayor aun en los niños que no respondieron a la **RH**), en pacientes con preeclampsia la **PCO** es de 15.3 ± 4.5 mmHg, el índice de Briones (**IB**), que resulta de la división de la **PCO** sobre la presión arterial media (**PAM**), en el embarazo normal a término es de 0.27 ± 0.02 y en mujeres con preeclampsia es de 0.11 ± 0.03 . El objetivo del trabajo fue comunicar la evolución favorable que acompaña a la administración de albúmina, basada en la **PCO** e **IB**, en la paciente obstétrica críticamente enferma, las cuales presentaban de acuerdo a las diferentes patologías estudiadas **PAM** alta o normal a diferencia de nuestro estudio. Se encontró que el cien por ciento de las pacientes incluidas en el estudio tuvo una evolución favorable, sin eventos adversos atribuibles específicamente asociados a la administración de albúmina, según los hallazgos encontrados el **IB**, dependería en mayor grado de la disminución de la presión arterial media que del aumento de la presión coloidosmótica. (10)

Vázquez Rodríguez JG, publica un estudio relacionado en 2010, en el que se trató de correlacionar la **PCO** plasmática, el **IB** y la ascitis en pacientes con preeclampsia-eclampsia, donde el total de la muestra fue mayor (255 casos), clasificadas en 3 categorías: a) Preeclampsia severa sin Síndrome de HELLP, b) Preeclampsia severa con Síndrome de HELLP, c) Eclampsia, los resultados fueron 148 casos con **PCO** normal (21.54 ± 1.6 mmHg), 77 casos baja (17.55 ± 1.71 mmHg), **p=0.058**, no se encontró diferencias entre las 3 categorías. El índice **IB** total fue de 0.18 ± 0.03 , en 87 casos (36.67%) fue normal (0.22 ± 0.01) y en 138 (61.33%) se encontró bajo (0.16 ± 0.01), **p=0.07**, tampoco hubo diferencias entre las 3 categorías. Se documentó ascitis (627.27 ± 85.21 ml) en 11 pacientes (4.89 %). La **r** de la **PCO** versus índice de Briones fue de 0.55, **PCO** versus ascitis fue de -0.03 y del índice de Briones versus ascitis fue de -0.43 , en conclusión, se encontraron valores bajos de **PCO** en 34.22% de los casos, y del **IB** en 61.33% de los casos, ambos parámetros tuvieron correlación negativa con la ascitis, demostrando una relación inversa del **IB** y presencia de ascitis, expresada como fuga capilar. (24)

Comparado dichas publicaciones con nuestro estudio nuestra población fue más pequeña o similar, 57 casos de pacientes pediátricos donde se trató de establecer la diferencia del **IB** entre pacientes con y sin respuesta a la **RH**, en pacientes con fiebre y neutropenia, que secundariamente desarrollaron un estado de inestabilidad hemodinámica, en donde de acuerdo a un análisis bivariado, se encontró que la **PCO** en pacientes sin respuesta a la **RH** la mediana fue de 21 mmHg (P25 de 15 mmHg - P75 de 26 mmHg), por arriba del valor normal de acuerdo al estudio original (el cual se tomó por arriba de 16 mmHg), mientras que en los pacientes con respuesta a la **RH**, la mediana para la **PCO** fue de 24 mmHg (normal), (P25 20mmHg - P75 30 mmHg), con valor de **p=0.050**. Mientras que el **IB** tuvo una mediana de 0.34 en pacientes sin respuesta a la **RH** (P25 0.33 – P75 0.57), en pacientes con respuesta a la **RH**, la mediana obtenida para **IB** fue de 0.44 (P25 0.33 – P75 0.57), confirmando nuestra hipótesis (los pacientes que no tuvieron respuesta a la **RH**, presentaron **IB** menor que los que si la tuvieron), sin embargo todos dentro de rango de normalidad. Teniendo en cuenta que se tomaron los mismos parámetros en poblaciones diferentes y que el objetivo solo fue comparar

mayor fuga capilar con valores bajos de **PCO** en relación con el **IB**, podemos decir a nuestro favor que a pesar de las grandes desventajas y diferencias desproporcionales si se encontró significancia estadística, por lo que sería a nuestro criterio recomendable realizar un estudio prospectivo de pronóstico en el que, las variables sean medidas en tiempo y forma, se puedan ajustar, para obtener un resultado más fidedigno de este índice y así poder establecer un nuevo punto de corte, y con ello recomendaciones en cuanto a la mejor calidad de las soluciones para ser utilizadas en la RH.

Con respecto a la características de nuestra población la principal diferencia fue el grupo etéreo, que sin duda alguna marca una pauta en cuanto a valores normales de la **PCO** (> de 16 mmHg) y el **IB** (< 0.22 mmHg), ya que fueron nuestro punto de referencia; sin embargo vale la pena aclarar que el comportamiento de las enfermedades en discusión en ambos estudios son totalmente diferentes, por los cambios fisiológicos en el embarazo en cuanto al estado hemodinámico, ya conocido por todos, que hacen que las gestantes sean un grupo especial; mientras que por otro lado nuestros pacientes pediátricos oncológicos comparte otro tipo de características propias a su padecimiento que nos hace sin duda decir que el comportamiento entre ambos grupos de pacientes es totalmente diferente.

Específicamente al hablar de nuestros pacientes oncológicos, cabe mencionar que se encuentran en gran desventaja en cuanto al estado nutricional, en el que probablemente los casos del grupo del estudio original no se encontraban. Dichos pacientes por el tratamiento implementado, así como por el curso natural de la enfermedad, presentan precario estado nutricional, sobre todo en los momentos en los que se encuentran en un proceso séptico, en el que como bien se describió en el 2012 por Dellinger RP, et al; Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock (11), dentro de las múltiples causas de la hipoalbuminemia se encuentra el estado de sepsis, en el que se cree que es secundaria a una desviación para la formación de proteínas de reactantes de fase aguda. Aunado esto al estado nutricional desfavorable, corroborado en nuestra pequeña pero significativa población, en la que 63% de nuestros pacientes sufría algún estado de desnutrición.

Tomando con relevancia lo anterior expuesto y teniendo en cuenta que la albúmina conforma del 80% de las proteínas plasmáticas necesarias para contener la presión coloidal que evita la fuga de líquido intravascular, y al ser esta una variable importante para nuestro IB que sin duda alguna influyó en el resultado final, en el que como ya se había comentado fue una de las principales limitantes para el desarrollo del estudio, ya que no en todos los casos se encontraron los valores precisos de la proteínas implicadas por lo menos 24 horas en relación al choque. Por lo que se implementó una estrategia teniendo en cuenta la vida media de la albúmina, se realizó un rastreo de la albúmina registrada en los 3 meses previos o posteriores al choque, siempre y cuando no se hubiera utilizado en la reanimación con líquidos cargados de albúmina, para no alterar los valores originales. Por lo que probablemente hubo sesgo, ya que no fue en tiempo real la toma de la muestra, pudiendo tener diferencias importantes de valores de albúmina y globulinas, así como de proteínas totales, por lo antes mencionado. Lo cual al correlacionarse en una operación matemática de cociente en donde el divisor (**PCO**) resulto en la mayoría de los casos mayor al dividendo (**PAM**), haciendo que el IB se disparara en valores mayores a lo esperado, cosa que en el estudio original fue a la inversa

ya que todas las pacientes presentaban hipertensión arterial o tensión arterial normal, donde además el autor basado en las fuerzas que rigen el principio de Starling, proponía fuga capilar secundaria al aumento de la presión intraarterial comparada con la presión venosa, aunado a hipoalbuminemia.

A pesar de que en nuestro estudio el IB haya salido mayor al punto de corte 0.22, es evidente que hubo respuesta favorable a la terapia de RH en los paciente con mejor estado nutricional, con IB mayor y con uso de terapia combinada (cristaloide/coloide), en lugar de solo reanimar con cristaloide, lo cual podría ser una opción a considerar en la práctica clínica, en los pacientes con factores de riesgo para presentar hipoalbuminemia o necesidad de reanimación con menor cantidad de líquidos. De acuerdo a estudios publicados, existe evidencia de que no aumenta la mortalidad en pacientes críticamente enfermos reanimados con coloides (albúmina). Así en el estudio de Xu et al, se evaluó la albúmina en comparación con cristaloideos como líquidos para la terapia de reanimación hídrica, en el cual se incluyeron 3658 pacientes con sepsis y 2180 pacientes con choque septicémico. Se demostró que el uso de albúmina llevó a una reducción de la mortalidad por choque séptico a los 90 días (OR, 0.81; IC del 95 %, 0.67–0.97) y se mostró una tendencia hacia la reducción de la mortalidad a 90 días en pacientes con sepsis (OR, 0.88; CI del 95 %, 0.76–1.01; $p = 0.08$). (25)

Jiang et al, realizaron un estudio en el que evaluaron la albúmina en una población que incluyó adultos y niños, con sepsis. Se incluyeron 1931 pacientes. Los resultados obtenidos fueron que el uso de albúmina provocó una menor mortalidad (OR, 0.89; CI del 95 %, 0.80–0.99). (26)

Las fortalezas de este estudio consisten en que es la primera población pediátrica en la que se estudia directamente este índice. Por tratarse de una población de características oncológicas, con seguimiento estrecho en el hospital y bajo un protocolo de asistencia del paciente en estado de choque, se garantiza que el abordaje inicial de acuerdo a las recomendaciones habituales sea estandarizado. El hecho de que los resultados no haya sido totalmente reproducibles con el estudio inicial de las mujeres con preeclampsia, establece una nueva ruta de hipótesis para siguientes estudios. Se sugiere además que la calidad de las soluciones de la reanimación hídrica, pudieran tener un efecto agregado en la respuesta terapéutica.

Debilidades: por tratarse de un estudio retrospectivo esta implícito el sesgo de registro. Hubo datos que no estuvieron presentes en el expediente y el escenario ideal en el que la toma de albumina coincidiera con el estado de choque no siempre estuvo presente. Se reproduce la tendencia de que el IB es aún más bajo en el grupo que no respondió a la RH.

La mejor forma de comprobar el valor pronostico del IB es con un estudio de cohorte, en el cual se puedan ajusta múltiples variables confusoras, además de garantizar el tiempo cero, de las variables pronosticas.

17. CONCLUSIONES

1. La mediana del IB fue estadísticamente más baja en el grupo que no respondió a la terapia de RH.
2. El IB se reportó en la mayoría de los casos mayor al punto de corte (0.22), sin embargo, se evidenció respuesta favorable a la terapia de RH en los pacientes con mejor estado nutricional, con IB mayor y con uso de terapia combinada (cristaloide/coloide), terapia que podría ser una opción a considerar en la práctica clínica, en los pacientes con factores de riesgo de presentar hipoalbuminemia o necesidad de reanimación con menor cantidad de líquidos.

18. BIBLIOGRAFÍA

1. Márquez-González H, Casanova-Bracamontesa L, Muñoz-Ramírez CM, et al. Relación entre sobrecarga hídrica y mortalidad en niños con shock séptico. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):105-113.
2. Guzmán PC, Ruiz JG, Neutropenia febril en Pediatría: ¿qué punto de corte usar?, Vol. 45 No. 3 – 2012
3. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, et al, Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines , *Annals of Oncology*, Volume 27, Issue suppl_5, 1 September 2016, Pages v111–v118
4. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011 February 15;52(4): e56-e93
5. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, MacLaren G, Festa M, Schibler A, Slatern A; Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002-13: a multicentre retrospective cohort study. 2015 Jan;15(1):46-54.
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Van der Poll T, Vincent J, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23; 315 (8) :801-10.
7. Matics TJ, Sánchez-Pinto LN, Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children, *JAMA Pediatr*. 2017.
8. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, Singhi SC, Erickson S, Roy JA, Bush JL, Nadkarni VM, Thomas NJ. Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *All AJRCCM Issues* Vol. 191, No. 10 | May 15, 2015.
9. William D. Mc Ardle, Frank I. Katch, Vitor L. Katch, Concepto de presión coloido-osmótica, Principios de anatomía y fisiología (onceava edición). Julio 15, 2014.
10. Viruez-Soto JA, Briones-Garduño JC, Díaz de León-Ponce MA, Briones-Vega CG. Albúmina en obstetricia crítica. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2015; 29(2): 59-63.
11. Long E, Duke T, Fluid resuscitation therapy for paediatric sepsis. *J Paediatr Child Health*. 2016 Feb;52(2):141-6.
12. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41: 580-637.
13. Domingos- Corrêa T, Lima-Rocha L, Menezes-Souza C, Silva E, Murillo-Santucci CA, Fluid therapy for septic shock resuscitation: which fluid should be used, *Einstein (São Paulo)* vol.13 no.3 São Paulo July/Sep. 2015 Aug 21, 2015.

14. Rodas, A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 Intensive Care Medicine, March 2017, Volume 43, Issue 3, pp 304–377
15. Horowitz IN, MD; Tai K, Hypoalbuminemia in Critically Ill Children, *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161 (11):1048-1052.
16. Maitland Kathryn, Kiguli Sarah, Opoka Robert O, Engorun Charles, et all, Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *N Engl J Med.* 364;26 nejm.org june 30, 2011.
17. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, Fanizza C, Caspani L, Faenza S, Grasselli G, Iapichino G, Antonelli M, Parrini V, Fiore G, Latini R, Gattinoni L; ALBIOS Study Investigators. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10; 370(15):1412-21.
18. Martin K, Weiss SL, Initial resuscitation and management of pediatric septic shock, *Minerva Pediatr.* 2015 Apr; 67(2): 141–158.
19. Choi SJ, Ha EJ, Jhang WK, Park SJ. Association between the lactate/albumin ratio and mortality in pediatric septic shock patients with underlying chronic disease: retrospective pilot study.
20. Qian SY, Liu J . Relationship between serum albumin level and prognosis in children with sepsis severe sepsis or septic shock. , *Minerva Pediatr.* 2016 Jul 13.
21. Byrne L, Van Haren F, Fluid resuscitation in human sepsis: Time to rewrite history? *Annals of Intensive Care* 2017.
22. Davis, Alan L, Carcillo, Joseph A, Aneja, Rajesh K, Deymann, Andreas J, et all, American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Critical Care Medicine:* June 2017 - Volume 45 - Issue 6 - p 1061–1093.
23. E. A. Hoste, K. Maitland C. S, Brudney, R. Mehta, J.-L. Vincent, D. Yates, J. A. Kellum, M. G. Mythen, A. D. Shaw. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 113, Issue 5, 1 November 2014, Pages 740–747.
24. Juan Gustavo Vázquez-Rodríguez, Presión coloidosmótica plasmática, índice de Briones y ascitis en preeclampsia-eclampsia, *Medigraphic, Cir. Cir.* 2010; 78:137-143.
25. Xu JY, Chen QH, Xie JF, et al: Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care* 2014; 18:702.
26. Jiang L, Jiang S, Zhang M, et al: Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e114666.
27. Patel A, Laffan MA, Waheed U, et al: Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 2014; 349:g4561.

19. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre _____

Afiliación _____

Fecha de ingreso _____ Fecha del choque _____

Género: M__ F__

Edad _____

Peso _____ Talla _____

Estado nutricional _____

Diagnóstico de cáncer _____

Fase del tratamiento oncológico _____

Número de neutrófilos absolutos _____

Tiempo transcurrido en minutos entre el diagnóstico de fiebre y neutropenia y el inicio de antiótico _____ min

Foco de infección _____

Tipo de reanimación hídrica: Cristaloides _____ Coloides _____

Número de cargas _____

Lesión renal previa: No _____ Si _____ TFG _____ Grado _____

Resultado del IB: < 0.22 _____ > 0.22 _____ mmHg

Fecha: _____

Albúmina _____ g/dL

Glubulinas _____ g/dL

PCO _____ mmHg

PAM _____ mmHg

Resultado de la TRH: Sin falla _____ Con Falla _____

Requirió vasopresor NO _____ Si _____

PAM <65 posterior a 2-3 cargas con cristaloides _____

Lactato _____ mmol/L



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3603** con número de registro **17 CI 09 015 042** ante COFEPRIS y número de registro ante **CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121**.
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Jueves, 18 de octubre de 2018.**

M.E. BÁRBARA BOLAÑOS TÉLLEZ
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Diferencias del índice de Briones entre pacientes con y sin respuesta a la fase de reanimación hídrica en pacientes pediátricos con evento de fiebre y neutropenia

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro R-2018-3603-059

ATENTAMENTE

DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL