



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TÍTULO DE LA TESIS:

**UTILIDAD DEL PODER CARDÍACO EN LA SOBREVIDA DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CHOQUE SÉPTICO
HOSPITALIZADOS EN LA TERAPIA INTENSIVA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA

HERNÁNDEZ MORFÍN NATALIA

TUTOR DE TESIS:

DRA. CLEOTILDE MIREYA MUÑOZ RAMÍREZ

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Marco Teórico y Antecedentes.	4
3. Planteamiento del Problema.....	17
4. Justificación.....	18
5. Objetivo General y Específicos	19
6. Material y Métodos.....	20
7. Consideraciones éticas	25
8. Resultados.....	26
9. Discusión	37
10. Conclusión	38
11. Bibliografía.....	39
12. Cronograma	43

1. RESUMEN

Objetivo: Determinar la utilidad pronóstica del poder cardíaco en la sobrevida del paciente pediátrico con choque séptico.

Material y métodos: Estudio de Cohorte retrospectivo, retrolectivo y analítico con fines de pronóstico. Se analizaron 83 pacientes pediátricos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría de enero 2018 a mayo 2020. Utilizamos estadística descriptiva, medidas de tendencia central, una estadística inferencial entre pacientes vivos y no vivos con un análisis bivariado utilizando Chi 2 y T de Student; estadística de riesgos con el cociente de riesgos y el riesgo relativo. Además de un análisis de supervivencia graficadas con tablas de Kaplan-Meier y análisis de curva COR (ROC).

Resultados: Se analizaron 83 pacientes; 57.8% (n=48) fueron de sexo femenino, y 42.2% (n=35) sexo masculino. La mortalidad a los 7 días de inicio del choque séptico fue del 19.3% (n=16), al mes de evolución el 28.9% (n=24). En el análisis de supervivencia se encontró que los pacientes con un poder cardíaco inicial con valores menores presentan menor sobrevida que los pacientes con un poder cardíaco arriba de 0.7 ($p < 0.05$). Los pacientes que fallecieron presentaron niveles de lactato mayores a los pacientes que sobrevivieron (media de 5.07 vs 2.46 respectivamente, $p = < 0.000$). Un lactato menor a 4 el riesgo relativo disminuye a 0.375 (95 CI, RR 0.190-0.739, $p=0.008$). El índice de choque con menor puntuación eleva al doble la posibilidad de muerte en un paciente pediátrico con choque séptico (HR 2.052, CI 95 0.968-4.349, $p=0.061$). El choque hipodinámico presentó cuatro veces más la posibilidad de muerte en pacientes con choque séptico (HR 3.97, CI 95 1.38-11.42, $p=0.011$). El poder cardíaco lo evaluamos con el cociente de riesgos a través de su índice de poder cardíaco, en donde observamos un aumento del 10% de la mortalidad en estos pacientes con choque séptico con poderes cardíacos con valores bajos (HR 1.1, CI 95 1.01-1.3, $p=0.02$).

Conclusión: El poder cardíaco es una variable hemodinámica que se puede calcular a través de una gasometría arterial y venosa central en el momento del choque. Esta variable nos indica una función cardíaca que es importante en la respuesta del paciente con el choque séptico. Un poder cardíaco elevado representa mejor función cardíaca, lo que tradujo en este estudio una mejor sobrevida en los pacientes pediátricos con choque séptico. El lactato y el índice cardíaco son otros marcadores que nos ayuda a valorar la mortalidad con significancia estadística.

2. ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una respuesta inflamatoria sistémica a una infección. Se define como una condición que conlleva a una respuesta del hospedero inapropiada, esta involucra una infección con disfunción orgánica. El choque séptico representa la forma más severa de falla cardiovascular con necesidad de inotrópicos y vasopresores para mantener la presión arterial e hipoxia tisular. El choque séptico se clasifica de acuerdo con sus componentes hemodinámicos como hipodinámico o hiperdinámico, y la evolución o pronóstico de cada uno de estos es diferente.

DEFINICIÓN SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO

La sepsis se define si cumple dos o más criterios de la siguiente tabla con sospecha o comprobación del foco infeccioso:

Tabla de signos vitales y resultados de laboratorio de pacientes pediátricos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica:

Edad	Frecuencia cardíaca (latidos minuto)		Frecuencia respiratoria (respiraciones minuto)	Leucocitos ($10^3/mm$)	Presión arterial sistólica (mmHg)
	Taquicardia	Bradicardia			
Recién nacidos (1 día – 1 semana)	> 180	<100	>50	> 34	< 59
Recién nacidos (1 semana – 1 mes)	> 180	<100	>40	>19.5 o < 5	< 79
Lactante (1mes – 1 año)	> 180	<90	>34	>17,5 o <5	< 75
Preescolar (1 año – 5 años)	> 140	-	>22	>15.5 o <6	< 74
Escolar (5 – 12 años)	> 130	-	>18	>13.5 o <4.5	< 83
Adolescente (12 – 18 años)	> 110	-	>14	>11 o >4.5	< 90

El choque séptico se define como una disfunción cardiovascular (hipotensión, dependencia de administración de medicamentos vasoactivos para mantener la presión arterial normal, o dos o más de lo siguiente: llenado capilar prolongado, oliguria, acidosis metabólica, o lactato arterial elevado) que persiste a pesar de administrar ≥ 40 mL/kg de solución salina en una hora. Los criterios para el diagnóstico de choque séptico se representan en la tabla 2. Los criterios de falla orgánica múltiple se observan en la tabla 2.

-Criterios de Choque séptico:

1. Sospecha de infección manifestada por:
 - Hipotermia (temperatura $< 36.0^{\circ}\text{C}$) o
 - Hipertermia (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$)
2. Signos clínicos con perfusión alterada en uno de lo siguiente:
 - Estado mental alterado
 - Llenado capilar > 2 segundos
 - Llenado capilar en flash
 - Pulsos disminuidos
 - Pulsos saltones
 - Extremidades frías, moteadas
 - Gasto urinario (< 1 ml/kg/hora)
3. Hipotensión:
 - Lactantes (0-11 meses): Presión sistólica < 65 mm Hg
 - Niños (12 meses – 12 años): Presión sistólica < 75 mm Hg
 - Adolescentes (13 – 21 años): Presión sistólica < 85 mm Hg

- Criterios de Falla Cardiovascular:

1. Presión sistólica: mmHg
 - < 65 En lactantes
 - < 75 En niños
 - < 85 En adolescentes
2. Frecuencia cardíaca:
 - < 50 o > 220 en lactantes
 - < 40 o > 200 en niños
3. Infusión continua de agentes inotrópicos.
4. pH sérico < 7.20 (con una PaCO₂ normal)

EPIDEMIOLOGÍA DE SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO

En general ocurren 22 casos por 100,000 personas de sepsis en niños; de forma mundial existen más de 1.2 millones de casos de sepsis por año. La mortalidad en general en pacientes con sepsis es del 10%, mientras que la mortalidad en choque séptico excede el 15% (Carcillo et al). De los pacientes que padecen sepsis el 5-30% desarrollan choque séptico. En las guías de la Campaña sobreviviendo a la sepsis “Surviving Sepsis Campaign” (SSC) reportan una mortalidad del 4% al 50% dependiendo de la gravedad de la enfermedad, factores de riesgo y localización geográfica. Implementando estas guías como base para el manejo de la sepsis una reducción en la mortalidad de los pacientes resultando: reducción de la mortalidad en 48 horas (7% vs 14.8%), en la unidad de cuidados intensivos (UTI) (27.2% contra 48.2%) e intrahospitalaria (37.7% vs 54.3%) (SSC). La mayor parte de los pacientes pediátricos que mueren por sepsis sufren de choque refractario o falla orgánica múltiple. La mayor parte de las muertes ocurren en las primeras 48-72 horas de aparición.

La prevalencia varía dependiendo de la definición usada. Los factores de riesgo son sexo masculino, menor edad, niveles de lactato elevados en la admisión, historia de falla cardíaca o enfermedad preexistente. Los factores de riesgo para presentar la cardiomiopatía varían desde factores genéticos, moleculares, estructurales, autonómicos y hemodinámicos (Kakihana).

DEFINICIÓN DE LA FALLA CARDÍACA SÉPTICA

En la actualidad no se ha aceptado un término definitivo de la alteración miocárdica provocada por sepsis. Sin embargo, se ha considerado como una disfunción reversible global, es decir, sistólica, diastólica, derecha e izquierda del corazón (Elio Antonucci, MD a; Kakihana)

La cardiomiopatía séptica o falla cardíaca séptica se describió por primera vez en 1980, como una falla ventricular en la fracción de eyección con dilatación ventricular que ocurría en pacientes que presentaban sepsis. En esa descripción los sobrevivientes de la cardiomiopatía séptica presentaban una media mayor de volúmenes tele diastólicos y tele sistólicos comparado con los no sobrevivientes. Sin embargo, observar estas diferencias actualmente solo describen diferencia en las presiones de llenado, más que en una función miocárdica. Por lo que basarse en la

fracción de eyección del ventrículo izquierdo se ha convertido en un marcador no preciso de la función cardíaca (Beesley et al).

La disfunción ventricular derecha también ocurre en la sepsis. Esta se caracteriza por dilatación o disminución de la fracción de eyección del ventrículo derecho y desarrollo de resistencia vascular pulmonar, causando un síndrome de distres respiratorio. Además, se describe disfunción diastólica. La disfunción diastólica en ventrículo derecho, aún no se ha descrito.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Los diagnósticos diferenciales de la patología estudiada en este protocolo que debemos considerar y descartar son:

Origen cardíaco:

- Corazón con estructura normal:

- **Cardiomiopatía:** Causa más común de falla cardíaca en niños, con corazón estructuralmente normal. La cardiomiopatía dilatada cuenta en el 50-60% de los casos, hipertrófica cuenta del 25-40% de los casos, restrictiva 3%.

- **Miocarditis:** Normalmente por infección viral, sin embargo, puede ocurrir por patógenos no virales o no infecciosos. Causa una disfunción ventricular y falla cardíaca.

- **Isquemia cardíaca:** Es raro en niños, en pacientes con arterias coronarias izquierdas anómalas puede ocurrir. Las vasculitis por Kawasaki se asocian a este proceso.

- **Arritmias:** Bloqueos, arritmia supraventricular y ventricular.

- **Drogas/toxinas:** agentes quimioterapéuticos como antraciclinas.

- Corazón con estructura alterada: Enfermedad congénita cardíaca.

Origen no cardíaco:

- Enfermedad renal crónica

- **Enfermedades respiratorias:** como apnea obstructiva del sueño, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, enfermedad intersticial del pulmón.

- VIH

- Lupus Eritematoso Sistémico

FISIOPATOLOGÍA DE CHOQUE SÉPTICO

La fisiopatología del choque séptico involucra múltiples interacciones entre patógenos y el sistema inmune. El choque séptico se caracteriza por una mala distribución circulatoria asociada a vasodilatación periférica, y cortocircuitos

capilares. Existen dos tipos de choque séptico descritos en pacientes pediátricos, uno es el choque caliente (hiperdinámico) y el choque frío (hipodinámico). En la fase inicial del choque séptico ocurre como hiperdinámico o caliente, donde ocurre un aumento en el gasto cardíaco, bajas resistencias vasculares periféricas y extremidades calientes. En la fase tardía se produce hipotensión, causando choque frío o hipodinámico con gasto cardíaco bajo, mala perfusión, extremidades frías; con su final desenlace la muerte (Clowes Jr GH, Wilson RF).

FISIOPATOLOGÍA DE FALLA CARDÍACA SECUNDARIA

En el choque séptico ocurre una disfunción miocárdica. Este tipo de choque distributivo se caracteriza por una alteración en la distribución circulatoria asociado con una vasodilatación periférica, además de cortocircuitos arteriales y capilares (Kakihana).

La patogénesis de esta disfunción miocárdica es el resultado de interacciones complejas entre alteraciones genéticas, moleculares, metabólicas, estructurales, autonómicas y alteraciones hemodinámicas (Elio Antonucci, MD).

Las alteraciones fisiológicas observadas en la cardiomiopatía séptica se describen a continuación. La disfunción miocárdica presenta una fracción de eyección menor, sin embargo, se ha observado un volumen telediastólico mayor en pacientes sobrevivientes comparado con las personas no sobrevivientes. Con esto se podría interpretar que una dilatación ventricular puede ser un mecanismo compensatorio para mantener el gasto cardíaco adecuado en contra de depresión miocárdica (Parker MM).

En un estudio de 90 pacientes con choque séptico se identificó falla ventricular izquierda global con hipocinesia en 51% de los pacientes en las primeras 48 horas de tratamiento. También encontraron que los pacientes que murieron tenían una fracción de eyección significativamente mayor y un volumen ventricular izquierdo y telediastólico menor que los que sí se recuperaron (Kakihana). Otros estudios encontraron que entre el 24-44% de pacientes tienen disfunción ventricular sistólica izquierda, y 44% un ecocardiograma que muestran disfunción diastólica.

Las alteraciones de la fracción de eyección fueron reversibles, con recuperación de la función cardíaca completa en 7 a 10 días posterior al inicio de la sepsis. Sin embargo, si se reportan tasas de mortalidad mayores en pacientes con depresión miocárdica que en pacientes sin ella (mortalidad de 70-90% comparada con 20%) (Charpentier J; Parrillo JE).

En la fase inicial de la sepsis el volumen latido es bajo por insuficiencia en la precarga y aumento en la permeabilidad vascular por vasodilatación. La taquicardia

compensadora es insuficiente para mantener el gasto cardíaco adecuado, y se elevan los niveles de ácido láctico. Después de administrar cargas, el volumen ventricular telediastólico disminuye (<45%) en los primeros tres días de apoyo hemodinámico. En algunos estudios mostraron mayor depresión cardíaca en pacientes que sobrevivieron en comparación con pacientes que no sobrevivieron. Podría concluirse que una depresión miocárdica profunda definida con una LVEF disminuida representan optimización de precarga y buena adaptación, mientras que una fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal puede ser causado por una precarga persistente deficiente y/o sobre estimulación adrenérgica que sea dañina.

La cardiomiopatía inducida por sepsis se asocia a factores miocárdicos depresores (Parrillo et al), como citocinas (IL-1b, TNF-a, IL-6, proteína cinasa p38) (Kumar et al., Pathan et al.) complemento, disregulación del óxido nítrico, lipopolisacáridos, etc. Se ha demostrado una asociación temporal entre aumento de estrés oxidativo miocárdico y el desarrollo de la cardiomiopatía séptica. Para apoyar estos diferentes estudios usan especies reactivas de oxígeno como modelos para revertir la cardiomiopatía. A nivel celular se acompaña de un aumento de la proteólisis, daño mitocondrial, disregulación de óxido nítrico, regulación a la baja de adrenoreceptores B, y calcio que desencadenan una disfunción miocárdica en la sepsis (Beesley et al).

Estudios recientes en biología molecular de la sepsis mostraron que el sistema inmune hospedero reconoce infección a través de distinguir patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), como lipopolisacáridos, ácido lipoteicoico, flagelina y ADN en bacterias, mananos en hongos, RNA en virus. Estos mediadores se unen a los receptores de re-cognición de patrones (PRRs) como los receptores parecidos a toll (TLRs), que se expresan en la superficie de las células hospederas. Los PRRs son esenciales para iniciar la respuesta inmune de defensa contra patógenos invasores mediante la Re-cognición de los PAMPs. También sirven como receptores para las señales de daño endógeno identificando patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) como potenciales activadores del sistema inmune innato. La respuesta proinflamatoria inducida por la infección se normaliza por citocinas antiinflamatorias. Sin embargo, en la sepsis existe un desbalance y disregulación durante la sepsis, se dice que existe una tormenta de citosinas. Se han identificado 10 TLRs y sus interacciones con los PAMPs para activar vías que producen translocación del factor nuclear kB (NF-kB) y aumento de factores de transcripción. La producción excesiva de productos antimicrobianos, mediadores inflamatorios llevan a una producción de especies de nitrógeno y oxígeno reactivas, superóxido, óxido nítrico, causando lesión adyacente en tejidos y una reacción inflamatoria aumentada. La liberación de DAMPs durante la lesión tisular producen proteínas de choque calórico, histonas, lipoproteínas oxidadas. Otros constituyentes citosólicos también ayudan a iniciar la respuesta inmune del SIRS y un estado

parecido a sepsis. La producción excesiva de DAMPs activan inflamación, crean un círculo vicioso que facilita la disfunción cardíaca, falla orgánica múltiple y muerte.

En la examinación histológica aparece como una inflamación e infiltrado intersticial, con aumento en la deposición de colágeno y acumulación de lípidos intra miocitos y disrupción de la contractilidad. Sin embargo, no son precisas debido a que las biopsias se toman posteriormente y no al momento de la disfunción (Beesley et al).

FACTORES GENÉTICOS

Se han descrito algunos factores genéticos que predisponen o confieren resistencia a la presentación de la cardiomiopatía séptica. Uno de ellos es la deficiencia de sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) aporta cierta resistencia en la sepsis para desarrollar depresión miocárdica (Dos Santos et al.) (Elio Antonucci, MD).

FACTORES MOLECULARES

Existen diferentes tipos de alteraciones moleculares que predisponen a la cardiomiopatía séptica. Uno de ellos son los canales de calcio, la endotoxemia reduce la expresión de receptores de dihidropiridina y canales de calcio, que disminuyen la contractilidad. Además, Stengl et al., demostraron que niveles disminuidos de canales de calcio tipo L causaba un acortamiento en la repolarización cardíaca, causando disminución en el potencial de acción de los miocitos. El óxido nítrico tiene un efecto directo en los miocitos, afecta la permeabilidad mitocondrial, con subsecuente disfunción de esta (Kirkeboen KA). La endotelina-1 (ET-1) no se ha descrito cuál es su papel en la disfunción miocárdica, sin embargo, se han encontrado niveles elevados en esta patología (Sharma et al). También la administración de anticuerpos monoclonales anti-TNF se describió una mejoría en la función ventricular en pacientes con choque séptico (Vincent et al), sin embargo, no se ha observado un aumento en la sobrevida de estos pacientes (Abraham E; Bujak M). Los receptores tipo Toll (TLRs) participan en la inducción de la respuesta inmune innata y en la cascada inflamatoria. En un estudio donde indujeron disfunción miocárdica, se reportó que el TLR-4 jugaba un importante papel en la producción de este (Kimmoun and Levy (28)). Las especies reactivas de oxígeno pueden facilitar alteraciones estructurales en el miocardio (apoptosis o necrosis). (Elio Antonucci, MD).

ALTERACIONES METABÓLICAS:

ISQUEMIA

En las etapas tempranas de la sepsis y choque séptico se caracterizan por alteraciones en la circulación que se relacionan con depleción de volumen y vasodilatación. Esto causa un desbalance en el aporte-demanda de oxígeno en los tejidos, y la función cardíaca se reduce. Teorías sugieren que la isquemia miocárdica global por estas alteraciones son las responsables de la disfunción miocárdica en la sepsis. Sin embargo, Cunnion et al, encontraron en un estudio que el flujo en las coronarias era el mismo o mayor. Sin embargo, se cuestiona debido a que la microcirculación sí presenta cambios durante la sepsis y disrupción endotelial. Se encuentran cambios endoteliales, depósitos de fibrina, endotoxemia, migración de neutrófilos que se relacionan con la elevación de troponinas encontradas en la falla cardíaca. Sin embargo, este tema continúa en debate sin conclusiones (Cunnion et al, Parrillo et al).

Groeneveld et al, mostraron alteración en la distribución del flujo sanguíneo en las coronarias, sin alteraciones en el flujo sanguíneo del resto del cuerpo. Esto se ha asociado con isquemia focal, por disminución del trabajo miocárdico para mejorar el aporte de oxígeno en otras partes del cuerpo (Elio Antonucci, MD).

DEPRESIÓN MIOCÁRDICA DIRECTA EN LA SEPSIS

La atenuación de la respuesta adrenérgica a nivel miocárdico por una regulación de los receptores B-adrenérgicos y de vías de señalización. Estos cambios se median por sustancias como citocinas y óxido nítrico. Otro mecanismo es el daño en el miocardio o muerte inducido por toxinas, complemento, DAMPs y otros no identificados (Brealey et al). Las especies reactivas de oxígeno actúan como inhibidores competitivos de la Citocromo C oxidasa, que produce una interrupción en la fosforilación oxidativa, generando la depresión miocárdica (Elio Antonucci, MD).

DEPRESORES MIOCÁRDICOS

Toxinas bacterianas están involucradas en la patogénesis de la inflamación sistémica. Un factor de depresión miocárdica (FDM) se descubrió en modelos experimentales animales en choque hemorrágico. (Parrillo et al), unieron el grado de disfunción miocárdica séptica con el efecto del suero en pacientes sépticos, que se encontró con una disminución en la velocidad del miocardio. A pesar de que la

mayoría no se han identificado, la IL-1B y TNF-alfa son cardio presivos, que mejoran los parámetros cardiovasculares, disminuyen fiebre, acidosis láctica, cambios hemodinámicos.

DIAGNÓSTICO DE LA CARDIOMIOPATÍA SÉPTICA

El diagnóstico se puede hacer con catéteres que miden la presión, o con variables ecocardiográficas, que se desarrollan para evaluar la disfunción cardíaca en sepsis. El índice de performance miocárdico (MPI “Tei Index”) se basa en cómo trabaja el ciclo cardíaco y cuanto tarda en actividad isovolumétrica, un puntaje bajo de MPI se asocia a mejor función cardíaca. Una mejora en tu puntaje de MPI en las primeras 24 horas de admisión disminuye la mortalidad de un 17% vs 47%. Otra variable para realizar el diagnóstico es el rendimiento cardíaco ajustado (ACP) en un radio que predice el gasto cardíaco, un resultado anormal de ACP predice la mortalidad a 30 días (Beesley et al).

Los marcadores como péptido natriurético B o troponina no apoyan el diagnóstico de una enfermedad crítica y no reflejan la miocardiopatía séptica.

PODER CARDÍACO

El poder cardíaco es una estimación para valorar la función mecánica del corazón. Evalúa la función o “poder” del corazón, se cuantifica en watts. Un poder cardíaco en adultos mayor de 1 watt es un valor adecuado, menor a éste sería anormal. El poder cardíaco se determinó en 1969, en esa época no se logró su aplicación en el área de cardiología.

Se puede definir como un índice de reserva e indicador de la capacidad funcional del corazón. Debido a que la capacidad de reserva del miocardio se podría correlacionar con el pronóstico del choque, en estudios anteriores se ha utilizado como criterio con el objetivo de predecir la evolución de un estado de choque, sobre todo un choque cardiogénico. Se calcula como: Poder cardíaco (watts) = (Presión arterial sistémica media – presión arterial media de la aurícula derecha) x el gasto cardíaco x 2.2167x0 a la menos tres.

LACTATO

Los niveles de lactato proveen de valor indirecto de marcadores de tejidos con hipoperfusión Niveles aumentados de lactato no son específicos, sin embargo, al obtenerse fácil y rápido pueden proveer una orientación al abordaje. En pacientes pediátricos se reporta en estudios observacionales que niveles elevado de lactato se asocian con peores desenlaces del choque séptico (Bai Z; Schlapbach LJ). En unidades de terapia intensiva niveles elevados de lactato mayores a 2 mmol/L con hipotensión y requerimientos de vasopresores la mortalidad fue del 32% comparado con niveles menor de 2 mmol/L con mortalidad del 16.1% (Bai Z). Otros estudios

muestran que niveles de lactato arriba de 4 mmol/L son consistentes en su asociación con mortalidad (Schlapbach LJ). Reducir los niveles de lactato a valores normales dentro de 2-4 horas de la presentación, disminuye riesgo de disfunción orgánica persistente (RR 0.47; 95% CI, 0.29-0.78) (Scott HF).

TRATAMIENTO DEL CHOQUE SÉPTICO

El tratamiento del choque séptico es amplio, incluye diferentes intervenciones que varían del inicio con terapia hídrica, vasopresores, protección de la vía aérea como intubación, accesos vasculares centrales, antibióticos, etc.

En la reanimación de pacientes en choque séptico se recomienda inicio de manejo con terapia hídrica. En caso de no existir hipotensión, se podrían iniciar líquidos de mantenimiento. En el estudio FEAST reporta que, en caso de no presentar hipotensión, y mantener con líquidos de mantenimiento disminuye la mortalidad 48 horas posterior a evento RR 0.72 (95% CI, 0.57-0.9). Pero en caso de hipotensión se puede administrar 40-60ml/kg en bolo (10-20 ml/kg por bolo) en la primera hora, valorando marcadores de gasto cardíaco y se suspenden si ocurren signos de sobrecarga hídrica. Siempre mantener monitorización continua, y revaloración de llenado capilar, frecuencia cardíaca, presión arterial, llenado capilar, nivel de consciencia y gasto urinario. Se deberán obtener acceso vascular alternativos si no se logra acceder a vía periférica, el acceso intraóseo es recomendado por el "Pediatric Advanced Life Support" (PALS). O en lugares que puedan usar un ultrasonido para acceder a catéteres periféricos o centrales. En caso de sobrecarga hídrica se deberá discontinuar la administración de líquidos, esto se valora escuchado crepitantes, aumento del patrón respiratorio, dificultad para respirar, incluso radiografía con edema pulmonar, hepatomegalia, etc. Se prefiere el uso de cristaloides, a comparación de albúmina para la reanimación en pacientes pediátricos con choque séptico o disfunción orgánica asociada a sepsis. Esta recomendación no se basa de acuerdo con desenlaces, sino a costo y disponibilidad de la albúmina. En el estudio FEAST comparan la administración de albúmina humana comparada con solución salina al 0.9% (RR, 1.02; 95% CI, 0.8-1.28), mostró que no hay diferencias con la mortalidad. No existen estudios aleatorizados controlados en pacientes pediátricos que comparen solución salina al 0.9% comparado con Ringer lactato u otros líquidos más balanceados. En estudios observacionales se identifica que el uso de líquidos más balanceados como el Ringer lactato, disminuye la mortalidad (OR, 0.79; 95% CI, 0.65-0.95), pero no disminuye la lesión renal aguda. En artículos de adultos se ha visto mejoría con Ringer lactato que con solución salina al 0.9% porque previene estados de acidosis hiperclorémica e inflamación sistémica. No se recomienda el uso de almidón, estudios clínicos aleatorizados muestran aumento en mortalidad, coagulopatía y lesión renal aguda.

Para el uso de antibióticos se recomienda iniciar en menos de una hora del reconocimiento del choque séptico. Existe una probable reducción de la mortalidad al realizar esta acción (OR, 0.79; 95% CI, 0.55-1.08). Se deben iniciar antibióticos de amplio espectro para cubrir los patógenos probables. Se puede iniciar con ceftriaxona para sepsis adquirida en la comunidad. Pero ajustar en caso de factores de riesgo específicos por paciente (hospitalización reciente, inmunocompromiso, falla orgánica, historia de colonización de algunos patógenos, uso de antibióticos recientes). Se puede agregar vancomicina en pacientes con sospecha de *Staphylococcus aureus* methicillino-resistente (MRSA) o historia de resistencia del neumococo. Por lo que la indicación de cuál antibiótico administrar deberá ajustarse a patología del paciente. A las 48 horas se deberá reevaluar el antibiótico dependiendo si crecieron organismos en los cultivos o si no se identifica evaluar conforme a la clínica, factores de riesgo, tipo de infección etc. Se recomienda control del foco de infección, si es posible realizar procedimientos, hacerlos. En caso de que el foco de infección sean accesos intravasculares, retirar o evaluar riesgo beneficio de esto.

En el manejo y monitoreo hemodinámico no se han establecido metas de presión arterial para pacientes pediátricos. Se sugiere que se encuentre entre el 5 y 50 percentil para la edad. Para el monitoreo hemodinámico se puede incluir el gasto cardíaco, el índice cardíaco, resistencias vasculares sistémicas y la saturación venosa central de oxígeno. Se recomienda evaluar al paciente para definir su tipo de choque "Caliente" o "Frío" basado en la temperatura de extremidades, llenado capilar, intensidad de los pulsos, presión diastólica, presión de pulso. Dependiendo de el tipo de choque se especifican estrategias diferentes (vasopresores para choque caliente o inotropos para frío).

Estudios observacionales muestran poca correlación al medir el índice cardíaco y resistencias vasculares sistémicas en el monitoreo avanzado (Tibby SM, Brierley J). Esto debido a que muchos pacientes con choque "Caliente" basado en examinación clínica tienen disfunción miocárdica. Esto complica el abordaje terapéutico dirigido solamente con la clínica.

Se recomienda no dejar toda la elección del abordaje con signos clínicos, y si es posible utilizar monitoreo hemodinámico avanzado. Este monitoreo incluye medición de la presión arterial invasivo, USF Doppler de la aorta torácica ascendente y descendente, Ecocardiograma, medición de la saturación venosa central de oxígeno (Scvo2). En cuanto a la saturación venosa central, existe solamente un ensayo clínico aleatorizado que apoya el uso protocolizado de abordaje con una Scvo2 mayor al 70%, con una disminución de mortalidad (RR, 0.3; 95% CI, 0.13,0.69) de una mortalidad basal de 39%. Pero no existen ensayos clínicos aleatorizados de lata

calidad para poder investigar otras variables hemodinámicas para guiar la terapia en pacientes pediátricos.

Se recomienda usar el lactato sérico, adicionalmente a la evaluación clínica, para guiar la reanimación de los pacientes. Niveles elevados de lactato sugieren reanimación incompleta. Aunque no sea un medidor directo el estado de hipoperfusión tisular, se asocia con peores desenlaces en los pacientes. Sólo existe un estudio pediátrico observacional de reanimación guiada con lactato con 77 pacientes con sepsis. En el que se reporta que si se normaliza el lactato existe una disminución del riesgo de disfunción orgánica múltiple (RR, 0.46; 95% CI, 0.29-0.73, con un RR ajustado, 0.47; 95% CI, 0.29-0.78) (Scott HF).

El uso de medicamentos vasoactivos en pediatría, con pacientes con choque séptico, se prefiere iniciar con adrenalina o norepinefrina en vez de dopamina, como tratamiento de primera línea. Sin embargo, en caso de que no se encuentre disponible norepinefrina o adrenalina, se puede iniciar con dopamina. Se puede iniciar medicamentos vasoactivos posterior a administración de 40-60 ml/kg de líquido para la reanimación, en pacientes con persistencia de perfusión anormal o si se desarrolla sobrecarga hídrica. Se puede iniciar de forma periférica o intraósea, mientras no se consiga acceso central. En cuanto a los inodilatadores (milrinona, dobutamina y levosimendán), no existen ensayos clínicos aleatorizados en pacientes pediátricos con choque séptico y persistencia de hipoperfusión tisular y disfunción cardíaca. Pero reportes de caso (Proulx F) si han mostrado mejoría de la función cardíaca.

No se recomienda el uso de hidrocortisona intravenoso para tratar pacientes con choque séptico si la reanimación hídrica y terapia vasopresora son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica. Se sugiere iniciarla en caso de que no se restaure.

El cortisol disminuye la recaptura de norepinefrina directamente, además de que mejora la viabilidad del calcio en miocardio y células de músculo liso, promoviendo la contractilidad miocárdica y vasoconstricción. El cortisol ayuda a inhibir la producción de prostaciclina y óxido nítrico endógeno, resultando aumento del tono vascular. (312) . Disminuye la fuga capilar y aumenta receptores beta adrenérgicos en el corazón. Sin embargo, pueden ocurrir efectos adversos potenciales en el tratamiento con corticosteroides como hiperglicemia, debilidad neuromuscular por catabolismo, infecciones adquiridas en los servicios de salud.

El calcio es un electrolito esencial en diferentes procesos, especialmente en la contractilidad miocárdica y el tono vascular. En niños la hipocalcemia se reporta en 75% de los niños críticamente enfermos, y esta se asocia a disfunción orgánica. No

existen estudios en niños para evaluar los efectos de la suplementación de calcio en estas hipocalcémias.

TRATAMIENTO DE LA CARDIOMIOPATÍA SÉPTICA

No existen recomendaciones basadas en evidencia del manejo de la cardiomiopatía séptica. Normalmente se aplica un abordaje para manejar la enfermedad de base, la sepsis. En estudios donde intentaron aumentar el gasto cardíaco a niveles supranormales (índice cardíaco $> 4.5\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$) no han mejorado desenlaces (Hayes et al., Gattinoni et al.). En otros estudios con tratamientos de terapia dirigida por metas en las primeras 6 horas en las emergencias (Rivers et al.) no fueron reproducibles en estudios multicéntricos (Mouncey et al., Yealy et al., Peake et al.). La dobutamina no se recomienda de rutina para la sepsis basada solamente en la saturación de oxígeno venoso central menor a 70%. El levosimendan funciona como un inotrópico y un lisitropo, se mostró en series con un posible beneficio aumentando el índice cardíaco, sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado (n=516), no mostró disminución en la mortalidad (Gordon et al.). Un estudio piloto con esmolol, sugirió beneficio en la mortalidad (Morelli et al.) pero no se han reproducido sus resultados (Beesley et al).

Tratamiento con antibiótico adecuado, acompañado de extracción del foco infeccioso son el único tratamiento causal de la sepsis. El tratamiento para la disfunción miocárdica incluye tratamiento apropiado para la infección y optimizar los parámetros hemodinámicos. El antibiótico adecuado e inicio temprano del mismo disminuye de manera importante los PAMPs. En caso de existir hipovolemia la reposición de líquidos es importante, sin embargo, con cuidado y moderación para no causar un edema pulmonar debido a la permeabilidad existente en los vasos sanguíneos y la disfunción del ventrículo izquierdo. La terapia de soporte incluye una resucitación con líquidos dirigida por metas, vasopresores e inotrópicos, transfusión sanguínea, ventilación mecánica y soporte renal. La terapia dirigida por metas ha mostrado reducir la mortalidad en pacientes con sepsis, mayor si se implementa en las primeras 6 horas de admisión. Estabilizar la presión arterial lo más pronto posible para lograr perfusión orgánica. La norepinefrina es el vasopresor de elección cuando no hay respuesta a líquidos. Sin embargo, estos esfuerzos no normalizan la hemodinamia en un 10-20% de los pacientes con choque séptico, indicando mayor probabilidad de disfunción cardíaca (Rivers et al).

Los pacientes con depresión miocárdica que requerirán inotrópicos para lograr mantener adecuada perfusión tisular y mejorar la hemodinámica. En la campaña de “Surviving Sepsis (SSCG 2012)” recomiendan como primera opción la dobutamina. Una vez regulado el problema del volumen, el gasto cardíaco puede aumentarse con inotropos. La administración temprana de catecolaminas puede ser necesaria

para revertir el choque, y mejorar la perfusión orgánica, la administración prolongada, con dosis elevadas, puede ser dañina y exacerbar el daño miocárdico. Barraud et al, mostraron que los medicamentos sensibilizantes de calcio como Levosimendan, mejoraba la contracción cardíaca, la relajación y el llenado, mientras que los inotropos dependientes de adenosina monofosfato cíclica (cAMP) como milrinona y dobutamina no lo hacían. En contraste la milrinona y dobutamina mejoran la lesión sistólica, sin embargo, no restauran la función diastólica.

PRONÓSTICO DE LA CARDIOMIOPATÍA SÉPTICA

El pronóstico no está claro, en una revisión sistemática de estudios que analizaron la mortalidad en pacientes con sepsis severa o choque séptico, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo no fue un factor predictor de mortalidad, ni sensible ni específico (Berrios et al.). En un estudio con ecocardiografía se evaluó la LVEF como predictor de mortalidad a los 28 días, en total fue del 30%, sin embargo, no se correlacionó con la LVEF sino con la Strain (Palmieri et al.). La función diastólica se evaluó como indicador pronóstico de la sepsis en un estudio de 262 pacientes para evaluar la mortalidad. No se logró identificar la disfunción cardíaca. En otro estudio se logró asociar con aumento de mortalidad una disfunción diastólica grado 1, y no con grado 2 o 3 (Brown et al.).

Los marcadores séricos como troponina o BNP sí se asocian con un aumento en la mortalidad de la sepsis, pero su efecto se correlaciona con la severidad de la enfermedad. La procalcitonina también funciona como marcador cardíaco para mortalidad (Beesley et al).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad la sepsis y el choque séptico es de importancia relevante para la morbi-mortalidad en pacientes pediátricos. La mortalidad en general en pacientes con sepsis es del 10%, mientras que la mortalidad en choque séptico excede el 15% (Carcillo et al), varía dependiendo de la localización geográfica hasta un 40%. De los pacientes que padecen sepsis el 5-30% desarrollan choque séptico. Existen dos tipos de choque séptico descritos en pacientes pediátricos, uno es el choque caliente (hiperdinámico) y el choque frío (hipodinámico). La falla hemodinámica o cardíaca del estado de choque séptico es una complicación grave en pacientes con sepsis y choque séptico. Hay poca evidencia sobre la evolución y desenlaces comparando los diferentes perfiles hemodinámicos del choque séptico. No se ha valorado la utilidad del estado hemodinámico del choque y la variable del poder cardíaco para determinar la supervivencia del choque séptico.

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Pregunta: ¿Cuál ES la utilidad pronóstica del poder cardíaco para mortalidad y supervivencia en el choque séptico según el estado hemodinámico (hiperdinámico o hipodinámico)?

PICO

P- Pacientes con choque séptico sin cardiopatía congénita

I - Perfil hemodinámico y poder cardíaco

C - 4 grupos de comparación

O – Supervivencia y Mortalidad

T – En 7 días y 1 mes de evolución

4. JUSTIFICACIÓN

En este estudio de cohorte se describió los desenlaces de los pacientes pediátricos hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría con choque séptico dentro de la terapia intensiva, dependiendo de sus variables hemodinámicas. Se buscó determinar cuáles factores de riesgo y variables hemodinámicas y gasométricas se asociaron con mayor mortalidad y supervivencia de estos pacientes. Con el fin de determinar cuál variable de los pacientes se puede asociar y determinar para evaluar el pronóstico de los pacientes.

5. OBJETIVO GENERAL

- Determinar la utilidad del poder cardíaco en el pronóstico de la sobrevida en niños con choque séptico.

5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la frecuencia de presentación de estado de choque hiperdinámico o hiperdinámico.
- Asociar el poder cardíaco y su relación con la mortalidad.
- Evaluar otras determinantes que afectan la mortalidad y sobrevida de pacientes con choque séptico
- Determinar las principales causas o focos de origen de la sepsis.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Clasificación de la investigación:

Estudio de Cohorte retrospectivo, retrolectivo y analítico con fines de pronóstico.

b) Universo de estudio:

1. **Población de estudio:** Expedientes de pacientes menores de 18 años, cualquier sexo, sin cardiopatía congénita que tengan choque séptico.
2. Se definió estado de choque séptico de acuerdo con los criterios de la campaña de sobreviviendo sepsis ("Surviving Sepsis Campaign").
3. **Criterios de Inclusión:** Expedientes de pacientes menores a 18 años, ambos sexos, que cumplan con los criterios diagnósticos de choque séptico, que su tratamiento del choque séptico sea en fase inicial en el Instituto Nacional de Pediatría, que al momento del choque séptico se tomó gasometría arterial y gasometría venosa central, y que cumplan con las determinaciones o variables que se buscan en este protocolo y que presenten una línea central.
4. **Criterios de Exclusión:** Pacientes con cardiopatía como diagnóstico de base o como una comorbilidad, ejemplos: cardiopatías congénitas, dilatadas, hipertróficas, miocarditis, o cualquier miocardiopatía, pacientes que padezcan cualquier enfermedad con hipertensión pulmonar, pacientes sin gasometría arterial y gasometría venosa central al momento del choque, pacientes que cumplan con menos del 80% de información en sus expedientes.
5. **Tiempo 0:** Al momento de que ingresa a las UTI y se toman las determinaciones del perfil hemodinámico.

c) Explicación de selección de los sujetos que participaran en la investigación.

Se seleccionarán los pacientes que cumplan con los criterios anteriores para poder realizar una investigación con una base de datos completa, clara y con los menos sesgos posibles, para lograr un resultado más acercado a la realidad.

Exposición: Se agruparon variantes a estudiar según el perfil hemodinámico, estos se definieron a partir de las diferencias Arteriovenosas (Dif av) uno como hiperdinamia aquel valor menor de 3, e hipodinamia mayor de 5, y el valor del poder cardíaco (PC).

Poder cardíaco: El valor del poder cardíaco refleja un estado de falla cardíaca en el paciente. Un valor menor del poder cardíaco refleja peor estado funcional del corazón. En el estudio definimos diferentes puntos de corte para el poder cardíaco y su relación con el pronóstico del paciente. El poder cardíaco se obtuvo con la siguiente fórmula: Tensión arterial media por gasto cardíaco entre 451 $((TAM \times GC) / 451)$.

Variables para medir como desenlace:

- Tiempo de supervivencia
- Mortalidad

Seguimiento: Se garantizó diariamente hasta cumplir el mes del inicio del choque séptico.

Desenlace: Se consideró como desenlace la mortalidad atribuida al choque séptico durante los primeros 7 días y al primer mes desde el inicio del choque séptico.

Fuentes de información:

- Censo de la terapia
- Expediente físico información
- Variables de hemodinamia con gasometría venosa central y arterial del ingreso

d) Tabla de variables

Las variables que se incluyeron en el presente estudio se enumeran a continuación

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Diagnóstico de base	Patología que el paciente ya presentaba antes de desarrollar choque séptico y falla cardíaca	Nominal	1 = Infectológica 2 = Oncológica 3 = Neurológica 4 = Reumatológica 5 = Cardiológica

Oportunidad Diagnóstica	Del griego <i>día</i> que significa a través de, <i>gnosis</i> <i>sinónimo</i> de conocimiento y el sufijo <i>tico</i> que es relativo a. Es el procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, recabando datos clínicos, de imagen y laboratorio para interpretarlos y llegar a una conclusión	Nominal	1=Diagnóstico Oportuno 2= Diagnóstico Tardío
Edad del paciente	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Intervalo	Años, meses, días
Fecha de nacimiento	Fecha de nacimiento del paciente estudiado	Intervalo	Fecha
Sexo del paciente	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el género	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Comorbilidades	Se considerará a cualquier patología que el paciente padezca, que no sea el choque séptico ni la falla cardíaca	Nominal	1 = Presentes 2 = Ausentes
Comorbilidades presentes	En caso de presentar comorbilidades en la variable anterior se describe cuál comorbilidad padece el paciente según la clasificación CIE-10	Nominal	Se clasificará por CIE-10
Fecha de Ingreso al INP	Fecha en que el paciente Ingresa al hospital	Intervalo	Fecha
Fecha de Egreso del INP	Fecha en la que el paciente Egresas del Hospital	Intervalo	Fecha
Días de estancia hospitalaria	Días en los que el paciente se encuentra dentro del hospital	Intervalo	Número
Fecha de ingreso UCI	Fecha en la que el paciente ingresa a la unidad de cuidados intensivos	Intervalo	Fecha
Fecha de egreso UCI	Fecha en la que el paciente sale de la Unidad de Cuidados Intensivos	Intervalo	Fecha
Fecha del Choque séptico	Fecha en que el paciente presenta choque séptico	Intervalo	Fecha
Ventilación mecánica	Describir si el paciente estuvo con ventilación mecánica	Nominal	0 = Ausente 1 = Presente
Medicamentos inotrópicos: -Dopamina -Norepinefrina -Epinefrina	Tipo de medicamentos administrados	Nominal	1-Dopamina 2-Norepinefrina 3-Epinefrina 4-Vasopresina 5-Milrinona

-Vasopresina -Milrinona			
Días con Choque séptico	Número de días que el paciente presentó choque séptico	Intervalo	Número
Origen de la sepsis: -Bacteriemia -Tracto urinario -Pulmonar -Tejidos blandos -SNC	Origen de la sepsis refiere al foco infeccioso que originó el cuadro de sepsis o choque séptico	Nominal	1.- Bacteriemia 2.-Tracto urinario 3.- Pulmonar 4.-Tejidos Blandos 5. SNC
Microorganismo aislado: -Gram negativo -Gram positivo -Anaerobios -Hongos	Microorganismo aislado en la muestra de cultivo que se tomó del paciente, y es el causante del foco infeccioso	Nominal	1-Gram negativo 2-Gram positivo 3-Anaerobios 4-Hongos
Gasto cardíaco	Gasto cardíaco del paciente al momento del diagnóstico del choque séptico	Intervalo	Valor numérico real
Diferencia AV	Diferencias arterio venosas al momento del diagnóstico del choque séptico	Intervalo	Valor numérico real
Presión venosa central	Presión venosa central del paciente al diagnóstico del choque séptico	Intervalo	Valor numérico real
<u>Gasometría arterial y venosa:</u> -pH - HCO ₃ -Lactato - Déficit de base	Determinación numérica del valor del marcador bioquímico previamente descrito al diagnóstico del choque séptico	Intervalo	Valor numérico real
Poder cardíaco	Poder cardíaco se define como la tensión arterial media por el gasto cardíaco entre 451 ((TAM x GC)/451) al diagnóstico del choque séptico	Intervalo	Valor numérico real
Saturación venosa central Sat V O ₂	Determinación de la saturación venosa central al diagnóstico de choque séptico	Intervalo	Valor numérico real
<u>Signos vitales:</u> -Frecuencia cardíaca - Frecuencia respiratoria - Tensión arterial (sistólica, diastólica, media) -Temperatura	Signos vitales al ingreso de la terapia intensiva	Intervalo	Valor numérico real al ingreso
Defunción - Defunción general - A los 7 días - A los 15 días	Desenlace del paciente en el que muere a pesar de tratamiento médico y patología	Nominal	0 = Defunción 1 = Vive

- Al mes			
Mejoría	Desenlace del paciente en el que presenta mejoría de la sintomatología a pesar de tratamiento médico y patología	Nominal	0 = Mejoría 1 = NO mejoría
Curación	Desenlace del paciente en el que se cura de la patología que presentaba de base.	Nominal	0 = Curación 1 = NO curación

e) Tamaño de la muestra:

El tamaño de la muestra de este estudio se basa en pacientes con diagnóstico de Choque séptico ingresados a la Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría de enero 2018 a mayo 2020.

f) Análisis o plan estadístico:

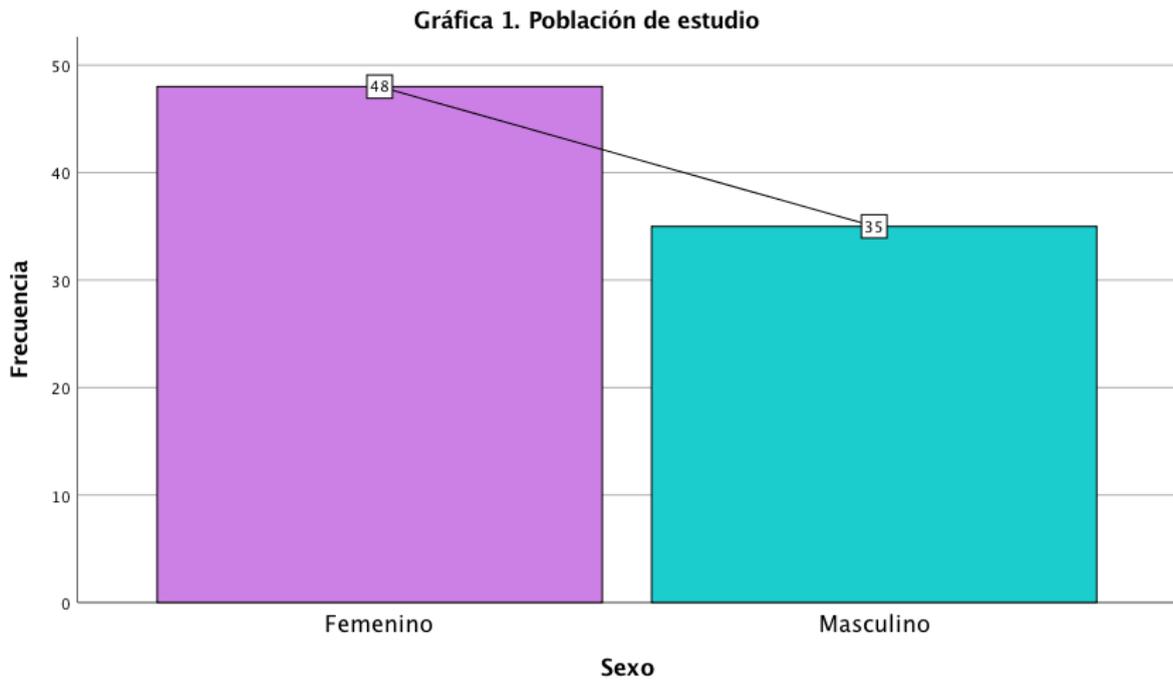
El análisis se hizo en una base de datos con la información de los pacientes en un formato de tabla de variables. El programa estadístico empleado fue el SPSS versión 25. Se realizó una estadística descriptiva, donde las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes, las variables cuantitativas en su distribución paramétrica o no paramétrica, y se expresaron en medias de tendencia central (promedio y mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartil). Además, se realizó una estadística inferencial entre los pacientes vivos y los pacientes no vivos al día 7 y al mes de evolución de su choque séptico, con un análisis bivariado; utilizando para las variables cualitativas la Chi 2 o exacta de Fisher, y para variables cuantitativas la prueba de t de Student o U de Mann-Whitney. Para el análisis de supervivencia se realizó con prueba Cox, representada en una tabla de Kaplan-meier y Curva COR (ROC). Se utilizó como variable de riesgo el cociente de riesgos (Hazard ratio). Para ajustar la confusión se utilizarán análisis de regresión logística.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

De acuerdo con la ley general de salud en materia de investigación en el artículo 17, por tratarse de una investigación que obtendrá los datos a partir de revisión de expedientes se clasifica como una investigación sin riesgo. La confidencialidad de los pacientes se salvaguardó con la asignación alfanumérica que permitirá guardar la identidad. No se requiere el consentimiento informado de los pacientes.

8. RESULTADOS:

Se analizaron 83 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión para el estudio. De los 83 pacientes 57.8% (n=48) fueron de sexo femenino, y 42.2% (n=35) sexo masculino (gráfica 1). Se clasificaron por edades, el 18.2% (n=15) menores de un año, 37.3% (n=31) de 1 año a menores de 10 años y 44.5% (n=37) de 10 años a menores de 18 años (gráfica 2). De estos pacientes el 85% (n=71) presentaron comorbilidades, el 56.6% (n=47) presentaba algún tipo de inmunosupresión, el 42.4% (n=35) padecía alguna neoplasia (Tabla 1).



Gráfica 2. Edad en años

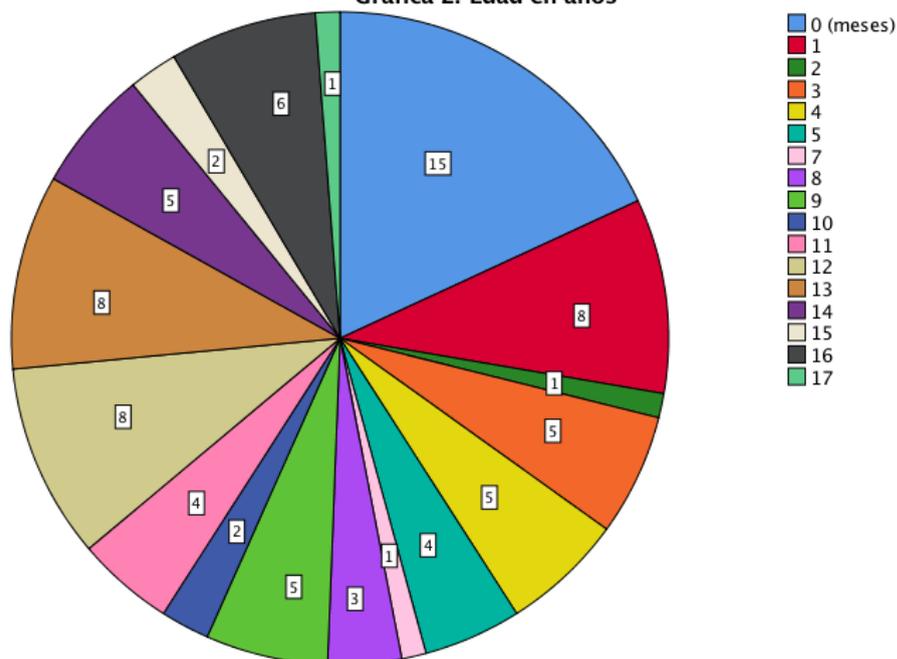


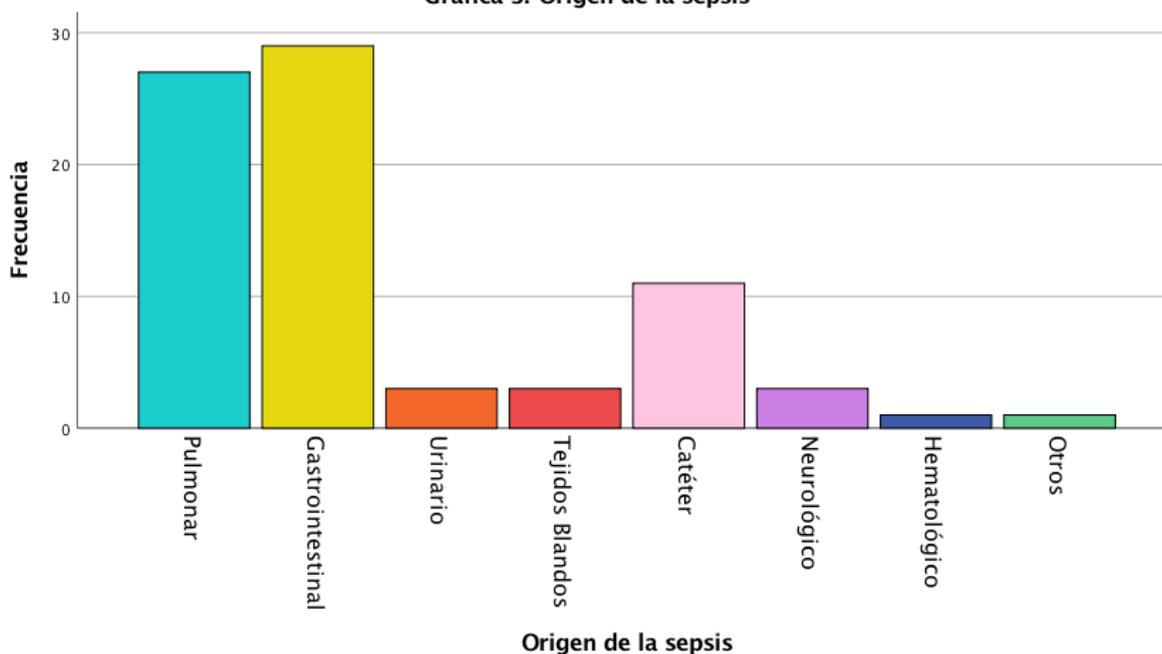
Tabla 1. Variables Demográficas

Variable	100% (N =83)
Sexo:	
Femenino	57.8% (48)
Masculino	42.2% (35)
Edad:	
Menores de 1 año	18.2% (15)
De 1 año a menores de 10 años	37.3% (31)
De 10 años a menores de 18 años	44.5% (37)
Tipo de Choque séptico:	
Hipodinámico	63.9% (53)
Hiperdinámico	36.1% (30)
Poder Cardíaco	
Anormal	75.6% (62)
Normal	24.4% (20)
Comorbilidades:	
Presentes	85.5% (71)
Ausentes	14.5% (12)
Inmunosupresión general:	
Si	56.6% (47)
No	43.4% (36)
Presencia de algún tipo de neoplasia:	
Si	42.4% (35)
No	57.8% (48)
Uso de Cortico esteroides crónico:	
Si	14.5% (12)
No	85.5% (71)
Ventilación mecánica:	
Sí se utilizó	92.8% (77)
No se utilizó	7.2% (6)
Medicamentos inotrópicos:	
Sí se utilizaron	91.6% (76)
No se utilizaron	8,4% (7)
Adrenalina:	N= 76
Si	75% (57)
No	25% (19)

Norepinefrina:	N= 76
Si	77.6% (59)
No	22.4% (17)
Milrinona:	N= 76
Si	13.2% (10)
No	86.8% (66)
Dobutamina:	N= 76
Si	15.8% (12)
No	84.2% (64)
Vasopresina:	N= 76
Si	3.9% (3)
No	96.1% (73)
Levosimendan:	N= 76
Si	1.3% (1)
No	98.7% (75)
Ecocardiograma:	
Si se realizó	65.1% (54)
No se realizó	34.9% (29)
Defunción:	
Si	28.9% (24)
No	71.1% (59)
Defunción menor de 7 días:	
Si	19.3% (16)
No	80.7% (67)
Defunción menor a 1 mes:	
Si	28.9% (24)
No	71.1% (59)

El foco infeccioso, causal del origen de la sepsis en nuestra población se clasificó dependiendo de qué órgano o tejido afectaban. Encontramos que la mayoría tuvo un origen gastrointestinal y pulmonar, 34.9% (n=29) y 32.5% (n=27) respectivamente; seguidos de origen hematológico o por vías y accesos vasculares centrales en un 14.5% (n=12) de los casos. Las infecciones de origen por sistema nervioso central, urinario y de tejidos blandos fueron 3.6% (n=3) cada una. No se determinó el origen de la sepsis en un 7.2% (n=6). La causa o foco del origen de la sepsis no fue significativa al hacer la comparación de las personas que sobrevivieron con las que fallecieron ($p= 0.226$) (gráfica 3).

Gráfica 3. Origen de la sepsis



Origen de la sepsis:	P = 0.226
Pulmonar	32.5% (27)
Gastrointestinal	34.9% (29)
Urinario	3.6% (3)
Tejidos Blandos	3.6% (3)
Catéter/hematológico	14.5% (12)
Sistema nervioso central	3.6% (3)
No determinado	7.2% (6)

Para evaluar el perfil hemodinámico de nuestros pacientes utilizamos las variables que se obtienen a través de la gasometría arterial y venosa central al momento en que presentaron el choque séptico. Clasificamos el tipo de choque séptico que presentaron al inicio (hiperdinámico o hipodinámico). Calculamos el valor del poder cardíaco de nuestros pacientes (un valor más elevado se asocia a una función y reserva cardíaca mejor). Por tipo de choque séptico encontramos 63.9% (n=53) pacientes con choque hiperdinámico, y 36.1% (n=30) con choque hipodinámico. En cuanto al poder cardíaco encontramos que 24.4% (n=20) presentaron un valor

mayor a 0.86 watts, clasificándose como un poder cardíaco normal; y un 75.6% (n=62) con un valor menor a 0.86 watts, clasificándose como poder cardíaco anormal (Tabla 1).

En el tratamiento del choque séptico de estos pacientes, el 92.8% (n=77) requirió ventilación mecánica, en el 91.6% (n=76) se utilizó al menos un medicamento inotrópico. La mayoría de los pacientes requirió manejo con adrenalina y norepinefrina, el 75% (n=57) utilizó adrenalina, y el 77.6% (n=59) norepinefrina. Mientras que con otros medicamentos la frecuencia de uso fue: milrinona 13.2% (n=10), dobutamina 15.8% (n=12), vasopresina 3.9% (n=3), levosimendan 1.3% (n=1). Al 65.1% (n=54%) de los pacientes se le logró realizar un ecocardiograma para evaluar la función cardíaca (Tabla 1).

En la tabla 2 se muestran la frecuencia y porcentaje de pacientes con defunción o sin defunción dependiendo de variables demográficas y hemodinámicas. En la Tabla 3 encontramos las medianas y percentiles de los valores hemodinámicos de la población de nuestro estudio, separadas en pacientes que presentaron como desenlace defunción y en los pacientes que no presentaron defunción.

La mortalidad general de todos los pacientes a los 7 días de inicio del choque séptico fue del 19.3% (n=16), al mes de evolución el 28.9% (n=24) (Tabla 1). Al analizar la mortalidad de los pacientes dependiendo del tipo de choque séptico que presentaron, se encontró mayor mortalidad en pacientes con choque hipodinámico (p= 0.241). Los pacientes con poder cardíaco menor a 0.7 presentaron mayor mortalidad (p= 0.283) (Tabla 2).

No se encontró significancia estadística en la mortalidad de los pacientes dependiendo si presentaban comorbilidades, neoplasia o inmunosupresión (Tabla 2). Los pacientes que fallecieron presentaron niveles de lactato mayores a los pacientes que no fallecieron (media de 5.07 vs 2.46 respectivamente, p = <0.000) (Tabla 3).

Tabla 2. Variables demográficas y hemodinámicas.

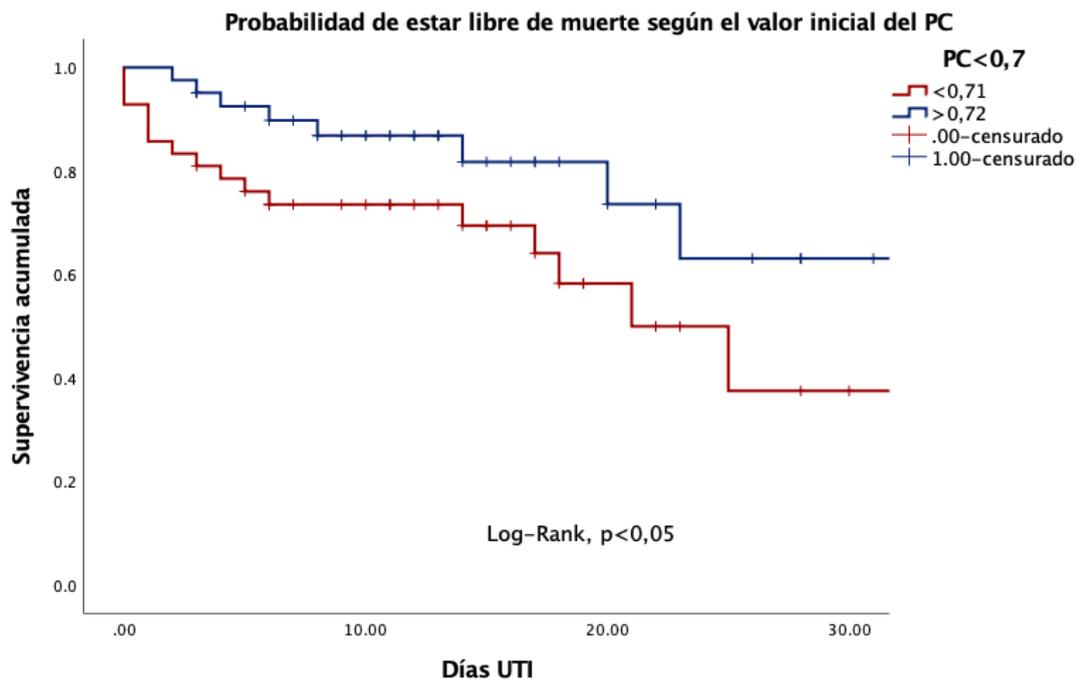
		DEFUNCIÓN (SI/NO)				p
		No		Si		
		N	%	N	%	
Tipo de Choque séptico:	Hipodinámico	40	67.80%	13	54.20%	0.24 1
	Hiperdinámico	19	32.20%	11	45.80%	
Lactato mayor a 4	No	52	88.10%	13	61.90%	0.00 8
	Si	7	11.90%	8	38.10%	
Poder Cardíaco	>0.7	26	44.10%	16	66.70%	0.28 3
	<0.7	33	55.90%	8	33.30%	
Comorbilidades	No	9	15.30%	3	12.50%	0.74 6
	Si	50	84.70%	21	87.50%	
Inmunosupresión	No	26	44.10%	10	41.70%	0.84 1
	Si	33	55.90%	14	58.30%	
Neoplasia	No	35	59.30%	13	54.20%	0.66 6
	Si	24	40.70%	11	45.80%	
Uso de inmunosupresores	No	50	84.70%	21	87.50%	0.74 6
	Si	9	15.30%	3	12.50%	
Ventilación mecánica	No	6	10.20%	0	0.00%	0.10 5
	Si	53	89.80%	24	100.00%	
% uso de líquidos	No	1	1.70%	0	0.00%	0.78
	Si	58	98.30%	24	100.00%	
Uso de Medicamentos inotrópicos	No	7	11.90%	0	0.00%	0.78
	Si	52	88.10%	24	100.00%	
Adrenalina	No	15	28.80%	4	16.70%	0.25 4
	Si	37	71.20%	20	83.30%	
Norepinefrina	No	15	28.80%	2	8.30%	0.04 6
	Si	37	71.20%	22	91.70%	
Milrinona	No	47	90.40%	19	79.20%	0.17 9
	Si	5	9.60%	5	20.80%	
Dobutamina	No	43	82.70%	21	87.50%	0.59 3
	Si	9	17.30%	3	12.50%	
Vasopresina	No	52	100.00%	21	87.50%	0.00 9
	Si	0	0.00%	3	12.50%	
Levosimendan	No	51	98.10%	24	100.00%	0.49 4
	Si	1	1.90%	0	0.00%	

Tabla 3. Medianas de variables hemodinámicas de pacientes con choque séptico.

	DEFUNCIÓN (SI/NO)						p
	No			Si			
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
Diferencias							
arteriovenosas	5.706	3.579	7.353	4.288	2.925	6.795	0.768
Poder Cardíaco	0.657	0.548	0.79	0.774	0.597	0.973	0.151
Tensión arterial media:	54	47	64	52	43.2	59	0.759
Gasto Cardíaco	5.494	4.824	6.212	6.738	5.288	8.706	0.002
Talla (cm)	128.5	79	148	120	95.5	135	0.041
Frecuencia cardíaca	144	122	165	143	121	161	0.971
Presión arterial sisólica	80	70	91	76	61	89	0.135
Presión arterial media	54	47.7	64	52	43.2	59	0.796
pH arterial	7.37	7.32	7.4	7.33	7.27	7.41	0.059
paO2 arterial	115	77	173	95.55	62.8	126.1	0.117
paCO2 arterial	32.3	30	36.4	34.8	27.15	40.8	.032
Sat O2 arterial	97	93.5	98.6	96.05	91.2	97.9	0.005
Hb arterial	11.3	9.9	12.9	9.5	6.55	11.65	0.028
Hematocrito	33	29	38	28	21	35	0.118
pH venosa	7.34	7.29	7.41	7.285	7.23	7.39	0.064
paO2 venosa	44.7	39	53	42.2	37.9	45.85	0.059
paCO2 venosa	37.4	33.6	42	41.25	30.6	49.3	0.087
Sat O2 venosa	74.5	68	83	71.9	61.95	77.05	0.289
Hb venosa	11.3	10	13	9.1	7.05	11.8	.070
Contenido arterial de O2	18.199	16.175	20.728	14.848	11.462	18.911	0.360
Contenido venoso de O2	12.959	10.483	15.457	9.687	8.533	12.297	0.800
Poder Cardíaco	0.657	0.548	0.79	0.774	0.597	0.973	0.150
Índice de Choque	1.739	1.517	2.156	1.782	1.565	2.331	0.214
Lactato	5.07	-	-	2.46	-	-	<0.000

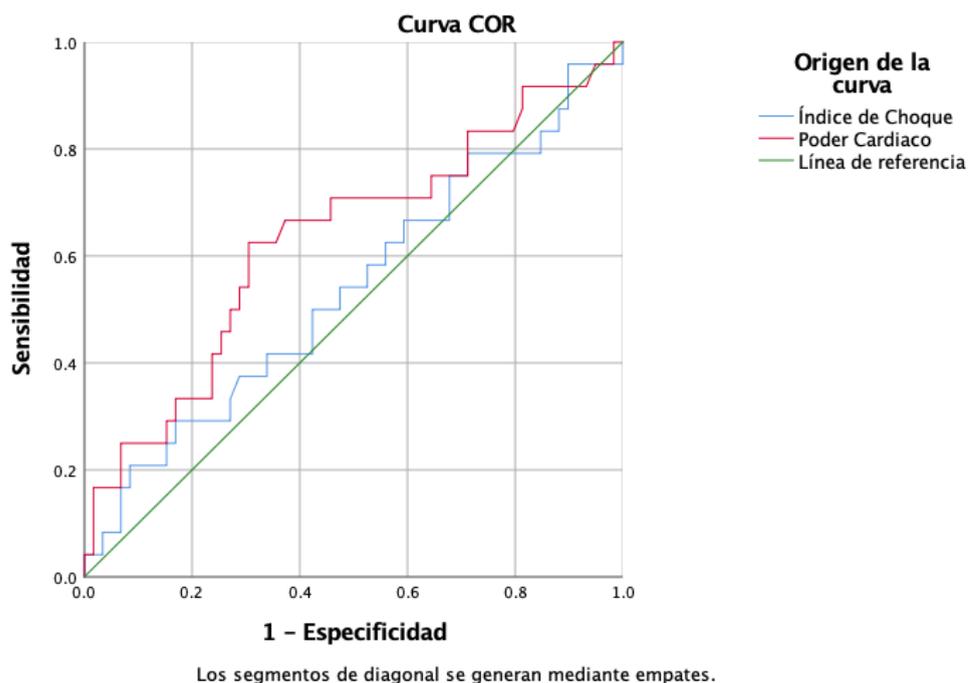
De forma posterior se realizó un análisis de supervivencia, para lograr estimar la utilidad del poder cardíaco en pacientes pediátricos con choque séptico, esquematizado en gráficas de Kaplan-Meier y curva COR (gráficas 4 y 5). En la gráfica 4, encontramos esquematizada la supervivencia de los pacientes con poder cardíaco arriba o debajo de 0.7 al mes de evolución. Los pacientes con un poder cardíaco inicial menor a 0.7 presentan menor sobrevivencia que los pacientes con un poder cardíaco arriba de 0.7 ($p < 0.05$).

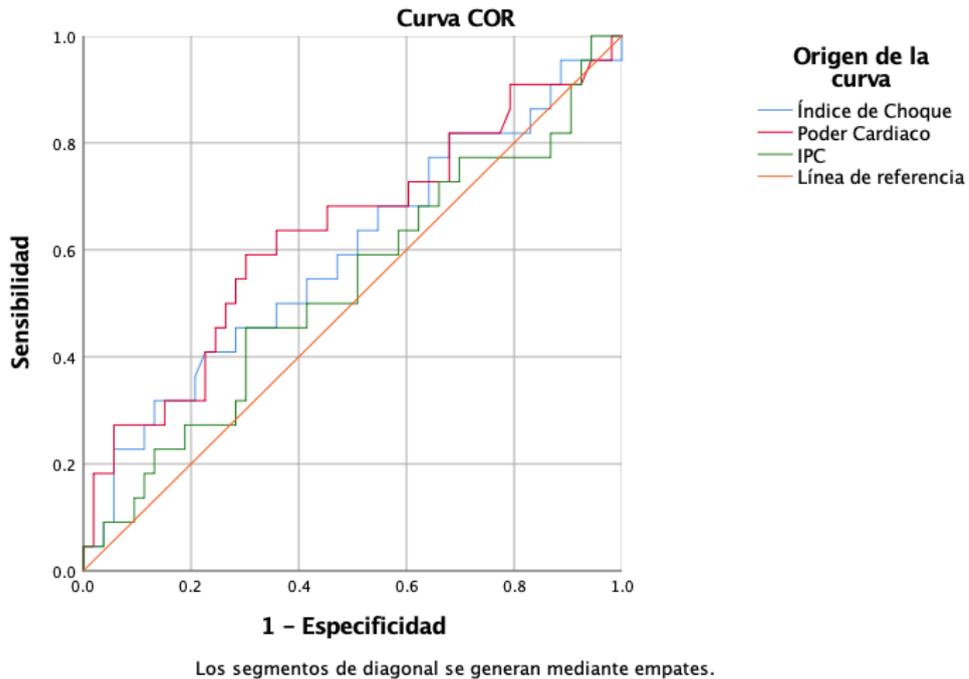
Gráfica 4. Probabilidad de estar libre de muerte según el valor inicial del poder cardíaco.



En la gráfica 5, se representa la curva COR (o ROC) que representa la sensibilidad y especificidad del poder cardíaco, del índice cardíaco (Gasto cardíaco/Superficie corporal total) y el índice del poder cardíaco. Se observan por arriba de la línea de no discriminación, lo que significa que sí tienen utilidad en el paciente con el choque séptico.

Gráfica 5. Curva COR o ROC para índice de choque, poder cardíaco e índice del poder cardíaco.





Se analizó el cociente de riesgos (Hazard ratio) de las variables que evaluamos para poder determinar su utilidad en la sobrevida y mortalidad de nuestros pacientes (Tabla 4). Encontramos que entre más elevado se encuentre el índice de choque, se eleva el doble la posibilidad de muerte en un paciente pediátrico con choque séptico (HR 2.052, CI 95 0.968-4.349, $p=0.061$). En este estudio el choque hipodinámico presentó cuatro veces más la posibilidad de muerte en pacientes con choque séptico (HR 3.97, CI 95 1.38-11.42, $p=0.011$). El poder cardíaco lo evaluamos con el cociente de riesgos a través de su índice de poder cardíaco, en donde observamos un aumento del 10% de la mortalidad en estos pacientes con choque séptico con poderes cardíacos con valores bajos (HR 1.1, CI 95 1.01-1.3, $p=0.02$).

Variable	HR	IC-95%		p
Índice de Choque	2.052	0.968	4.349	0.061
Choque hipodinámico	3.97	1.38	11.422	0.011
Índice poder cardíaco	1.1	1.01	1.3	0.02

Tabla 4. Cociente de riesgos.

Posterior evaluamos el riesgo relativo (RR) de variables independientes para evaluar el riesgo de mortalidad al presentar esta característica. Encontramos los siguientes riesgos relativos: comorbilidades 1.065 (95 CI, RR 0.743-1.526, p=0.746), neoplasia 1.063 (95 CI, RR 0.801-1.411, p=0.666), inmunosupresión 1.029 (95 CI, RR 0.781-1.354, p=0.841). Al evaluar niveles de lactato pusimos dos niveles de corte; un lactato mayor a 2 presenta un riesgo relativo de 1.269 (95 CI, RR 0.970-1.660, p=0.075); y si paciente presenta un lactato menor a 4 el riesgo relativo disminuye a 0.375 (95 CI, RR 0.190-0.739, p=0.008) (Tabla 5).

Tabla 5 Riesgo relativo para defunción

Variable	RR	IC- 95%		p
Comorbilidades	1.065	0.743	1.526	0.746
Neoplasia	1.063	0.801	1.411	0.666
Inmunosupresión	1.029	0.781	1.354	0.841
Lactato mayor a 2	1.269	0.970	1.660	0.075
Lactato menor a 4	0.375	0.190	.739	0.008

Se analizó a los pacientes con defunción, con el fin de evaluar cuáles eran sus características. Encontramos que la media de días de estos pacientes en su estancia en la Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UTIP) fue 8.25 días (p=<0.000). La media de niveles de lactato de estos pacientes es una media de 5.98 mmol/L (p= 0.001), media de bicarbonato de 18.8 mEq/L (p=<0.000) y déficit de base -6.233 UI (p=0.001), con un índice de choque (Frecuencia cardiaca/ Tensión arterial sistólica) medio de 1.941 (p=<0,000) (Tabla 6).

Tabla 6. Características de pacientes que presentaron defunción.

Pacientes con defunción por choque séptico	Media	p
Tipo de Choque séptico:		0.046
Hiperdinámico N= 11	9.69 (días)	
Hipodinámico N= 13	39.7 (días)	
Tiempo de estancia en UTIP	8.25 (días)	<0.000
Tiempo de Choque a egreso hospitalario	8.3 (días)	<0.000
Lactato	5.98 (mmol/L)	0.001
Déficit de Base	-6.233 (UI)	0.001
HCO₃	18.8 (mEq/L)	<0.000

9. DISCUSIÓN:

La mortalidad reportada para el choque séptico varía del 4 al 50%, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, factores de riesgo y localización geográfica (SSC). En este estudio se reportó una mortalidad general del 28.9% que se encuentra dentro de lo reportado. Sin embargo, representa un número importante y elevado de mortalidad. La sepsis ocurre en el 2% de todos los pacientes hospitalizados, y en el 10% de pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (Dummitt et al).

El objetivo de este estudio fue determinar la utilidad del poder cardíaco para la sobrevida de un paciente pediátrico con choque séptico. Encontramos que un poder cardíaco más elevado aumenta la sobrevida de nuestros pacientes pediátricos con choque séptico. En el cociente de riesgos observamos que sí se encuentra más bajo aumenta la mortalidad de estos pacientes. Este resultado se correlaciona a que un poder cardíaco con valor elevado representa una mejor función y reserva cardíaca, que apoya el mejor pronóstico de nuestros pacientes.

Estos resultados pueden estar sesgados por un número reducido de población que se incluyó en el estudio. Por lo que no es una determinante al extrapolarlo a poblaciones con mayor número de participantes; sin embargo, si podemos afirmar que en este estudio fue significativo. Otro punto es que el poder cardíaco es un marcador de estado cardíaco en un momento preciso, y el estado de choque séptico es un proceso continuo, que cambia dependiendo de la terapéutica e intervenciones administradas (terapia hídrica, soporte orgánico como intubación, diálisis, accesos venosos centrales, vasopresores, etc.); y mecanismos intrínsecos y fisiopatológicos del choque séptico. Por lo que esta variable hemodinámica no determina totalmente la mortalidad, pero nos puede orientar para lograr realizar una evaluación del paciente, y de forma posterior realizar intervenciones adecuadas al paciente. Estas intervenciones serían las que están directamente relacionadas a la mortalidad, por lo que podríamos utilizarlo como marcador indirecto, siempre y cuando se realizaran estas medidas adecuadas.

Al analizar el lactato sérico de gasometrías arteriales de nuestros pacientes con choque, se logró determinar significancia como un valor indirecto de mortalidad. Entre más elevado el lactato mayor mortalidad de nuestros pacientes, al contrario de si es disminuido bajaba el riesgo de mortalidad. Estos resultados se asocian con otros estudios (Bai Z; Schlapbach LJ) reportados en la guía de la campaña sobreviviendo a la sepsis "Surviving Sepsis Campaign" (SCC); donde reportan mortalidad del 32% con lactato arriba de 2 mmol/L, y mortalidad del 16.1% con niveles menores a 3 mmol/L. Por lo que en este estudio esta determinante o variable si fue de utilidad para valorar la mortalidad de nuestra población.

Lo que observamos en este estudio y en la revisión de la literatura es que la detección temprana e inicio de tratamiento adecuado son la clave para los desenlaces de los pacientes. Más que lograr determinar la mortalidad por alguna variable hemodinámica, bioquímica y clínica; debemos utilizarlas para guiarnos en la detección temprana e inicio del manejo con el fin de así cambiar y lograr mejores desenlaces.

10. CONCLUSIÓN:

El poder cardíaco es una variable hemodinámica que se puede calcular a través de una gasometría arterial y venosa central en el momento del choque. Esta variable nos indica una función cardíaca que es importante en la respuesta del paciente con el choque séptico. Un poder cardíaco elevado representa mejor función cardíaca, lo que tradujo en este estudio una mejor sobrevida en los pacientes pediátricos con choque séptico. El lactato y el índice cardíaco son otros marcadores que nos ayuda a valorar la mortalidad con significancia estadística. Se necesitan futuros estudios con una mayor población para poder determinar si realmente existe o no su utilidad como predictor de mortalidad. Entonces estos marcadores se deberán utilizar como determinantes para el inicio del manejo terapéutico de nuestros pacientes. Estas variables no nos ayudan a predecir que desenlace tendrá nuestro paciente, pero ayudan a puntualizar qué tipo de tratamiento necesita. Y dependiendo del tratamiento que reciba nuestro paciente será el desenlace que presente.

11. BIBLIOGRAFÍA:

1. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the management of septic shock and sepsis-Associated organ dysfunction in Children, February, 2020 (SSC).
2. Kakihana et al. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *Journal of Intensive Care* (2016) 4:22
3. Beesley et al. Septic Cardiomyopathy, *Critical Care Medicine*, XXX, 2017, Volume XX.
4. Elio Antonucci, MD a, et al. Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *Journal of Critical Care* 29 (2014) 500–511
5. Clowes Jr GH, Vucinic M, Weidner MG. Circulatory and metabolic alterations associated with survival or death in peritonitis: clinical analysis of 25 cases. *Ann Surg*. 1966; 163:866–85.
6. Wilson RF, Chiscano AD, Quadros E, Tarver M. Some observations on 132 patients with septic shock. *Anesth Analg*. 1967; 46:751–63.
7. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984; 100:483–90.
8. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004; 32:660–5.
9. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med*. 1990; 113:227–42.
10. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, et al. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest* 1985; 76:1539–1553
11. Kumar A, Thota V, Dee L, et al: Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 1996; 183:949–958

12. Pathan N, Franklin JL, Eleftherohorinou H, et al: Myocardial depressant effects of interleukin 6 in meningococcal sepsis are regulated by p38 mitogen-activated protein kinase. *Crit Care Med* 2011; 39:1692–1711
13. Dos Santos CC, Gattas DJ, Tsoporis JN, et al. Sepsis-induced myocardial depression is associated with transcriptional changes in energy metabolism and contractile related genes: a physiological and gene expression based approach. *Crit Care Med* 2010; 38:894–902.
14. Stengl M, Bartak F, Sykora R, et al. Reduced L-type calcium current in ventricular myocytes from pigs with hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2010; 38:580–7.
15. Kirkeboen KA, Strand OA. The role of nitric oxide in sepsis: an overview. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:275–88.
16. Sharma AC, Motew SJ, Farias S, et al. Sepsis alters myocardial and plasma concentrations of endothelin and nitric oxide in rats. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29:1469–77.
17. Vincent JL, Bakker J, Marécaux G, et al. Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients. Results of a pilot study. *Chest* 1992; 101:810–5.
18. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor α in patients with sepsis syndrome: a randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Am Med Assoc* 1995; 273:934–41.
19. Bujak M, Frangogiannis NG. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease. *Arch Immunol Ther Exp* 2009; 57:165–76.
20. Kimmoun A, Levy B. Treatment of myocardial dysfunction in sepsis: the toll-like receptor antagonist approach. *Shock* 2011; 36:633–4.
21. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation*. 1986; 73:637–44.
22. Groeneveld AB, van Lambalgen AA, van den Bos GC, et al. Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 1991; 25:80–8.

23. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002; 360:219–23.
24. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717–1722.
25. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025–1032.
26. Palmieri V, Innocenti F, Guzzo A, et al: Left ventricular systolic longitudinal function as predictor of outcome in patients with sepsis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: e003865.
27. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al; ProCess Investigators: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1683–1693.
28. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al: Microvascular effects of heart rate control with esmolol in patients with septic shock: A pilot study. *Crit Care Med* 2013; 41:2162–2168.
29. Benjamin Dummitt et al: Using survival analysis to predict septic shock in ICU patients. *Journal of Critical Care* 48 (2018) 339-344.
30. Bai Z, Zhu X, Li M, et al: Effectiveness of predicting in-hospital mortality in critically ill children by assessing blood lactate levels at admission. *BMC Pediatr* 2014; 14:83
31. Schlapbach LJ, MacLaren G, Festa M, et al; Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes & Resource Evaluation (CORE) and Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Paediatric Study Group: Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. *Intensive Care Med* 2017; 43:1085–1096
32. Scott HF, Brou L, Deakyne SJ, et al: Lactate clearance and normalization and prolonged organ dysfunction in pediatric sepsis. *J Pediatr* 2016; 170:149–155.e1

33. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, et al: Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants. *Arch Dis Child* 1997; 77:516–518
34. Brierley J, Peters MJ: Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. *Pediatrics* 2008; 122:752–759
35. Proulx F, Gauthier M, Nadeau D, et al: Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 1994; 22:1025–1031

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Actividades	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar
Búsqueda bibliográfica								
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema								
Justificación, Objetivos (General y Específicos)								
MATERIAL Y METODOS								
Entrega de protocolo a grupo académico								
Plan de análisis								
Recolección de la información								
Procesamiento de la información								
Análisis de la información								
Redacción de la Tesis								
Presentación de tesis								