



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Valor pronóstico de la diferencia de iones fuertes (DIF) y la brecha de iones fuertes (BIF) para persistencia de disfunción orgánica medida mediante escala PELOD2, a las 72 horas en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico que ingresan al servicio de urgencias del HIMFG

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

DIANA AIDEE GUERRERO RESENDIZ

TUTOR:

D. EN C. RODRIGO VAZQUEZ FRIAS
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX NOVIEMBRE 2023



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.

INDICE

Resumen.....	3
Introducción.....	6
Definición de Choque Séptico.....	6
Diagnóstico y manejo.....	9
Disfunción orgánica y mortalidad por sepsis grave y choque séptico.....	11
Acidosis Metabólica.....	16
Valor Pronóstico del método de Stewart.....	20
Marcadores de Pronóstico de Sepsis	23
Score PELOD2.....	24
Planteamiento del problema.....	28
Pregunta de Investigación.....	28
Justificación.....	29
Hipótesis.....	29
Objetivos.....	31
Material y Métodos.....	31
Diseño Metodológico.....	31
Criterios de Selección.....	32
Descripción general del estudio.....	32
Variables.....	33
Análisis e interpretación de la información.....	36
Tamaño de muestra.....	37
Consideraciones éticas.....	38
Factibilidad	38
Control de Calidad.....	39
Resultados.....	40
Discusión.....	47
Conclusión.....	49
Limitaciones.....	49
Bibliografía.....	50
Anexo I. Definiciones de sepsis.....	55
Anexo II: Hoja de resucitación (anverso).....	55
Anexo III: Hoja de resucitación (reverso).....	56
Anexo IV: Algoritmo de manejo sepsis y choque séptico.....	57
Anexo V: Algoritmo de manejo: líquidos y agentes vasoactivos.....	58
Anexo VI: PEWS Escala pediátrica de alerta temprana.....	59
Anexo VII: Carta de consentimiento informado.....	60
Anexo VII: Carta de asentimiento informado.....	63

RESUMEN

Antecedentes. La sepsis y el choque séptico son emergencias médicas. De acuerdo con el reporte de la Campaña de Sobreviviendo a la Sepsis del 2020, se refiere que la sepsis en el paciente pediátrico tiene una mortalidad que va del 4 al 50% dependiendo de la gravedad de la enfermedad, factores de riesgo y localización geográfica, siendo además la principal causa de falla orgánica múltiple (FOM). La interpretación habitual del desequilibrio ácido base en los pacientes con choque séptico se realiza habitualmente con la fórmula de Henderson Hasselbach. La acidosis metabólica es frecuentemente encontrada en pacientes con sepsis grave y choque. Varios estudios han demostrado que la cantidad de acidosis metabólica medida por el exceso de base estándar (EB) al ingreso hospitalario y su evolución a lo largo de los primeros días de cuidados intensivos está correlacionada con el resultado clínico. Sin embargo, se ha visto en otros estudios que puede documentarse al paciente sin desequilibrio ácido base mediante el método tradicional. La teoría ácido base de Stewart, ha sido empleado en otras patologías de pacientes adultos gravemente enfermos con un potencial valor pronóstico de mortalidad; sin embargo, no existen estudios que evalúen el valor pronóstico del desequilibrio ácido base, medido mediante la diferencia de iones fuertes aparente (DIFa) y la diferencia de iones fuertes efectiva (DIFe) y la brecha de iones fuertes (BIF) al ingreso de los pacientes, para predecir persistencia o incremento en la disfunción orgánica, medido esto último mediante un score de disfunción orgánica (PELOD2) en pacientes pediátricos con choque séptico.

El síndrome de falla orgánica múltiple (FOM) es un buen candidato como marcador de gravedad de la enfermedad ya que la FOM es la principal causa de muerte en las unidades de terapia intensiva pediátrica y de adultos; y por ende ser una variable de desenlace cuando la mortalidad no puede ser el objetivo primario dada en algunos lugares su baja incidencia. En el 2022 se reportaron 20 defunciones en el servicio de urgencias de los cuales 6 fueron por choque séptico, es decir el 30%.

Pregunta de investigación: En pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico que son atendidos en el servicio de urgencias del HIMFG: ¿Cuál es la utilidad de la diferencia de iones fuertes y la brecha de iones fuertes, para pronosticar gravedad (persistencia de disfunción orgánica) medida a las 72hrs mediante el score PELOD2?

Objetivos: General: Evaluar la capacidad del DIF y BIF como predictores de persistencia de gravedad medido por escala PELOD2 en pacientes pediátricos con choque séptico y sepsis grave en el servicio de urgencias del HIMFG. Específico: Determinar el grado de asociación entre el DIF medido al ingreso con la persistencia de disfunción orgánica medido mediante escala PELOD2 a las 72 h en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico. Determinar el grado de asociación entre el BIF medido al ingreso con la persistencia de disfunción orgánica medido mediante escala PELOD2 a las 72 h en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico.

Primario: Calcular el RR ajustado por variables confusoras, del DIF y BIF para pronosticar persistencia de gravedad mediante score PELOD2 en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico. Secundario: Comparar el estado ácido base por el método tradicional de Henderson Hasselbach versus el método de Stewart en pacientes con sepsis grave o choque séptico en el servicio de urgencias del HIMFG.

Comparar la capacidad del DIF inicial contra el lactato inicial como marcadores de persistencia de disfunción orgánica en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico que ingresan al servicio de urgencias del HIMFG.

Comparar la capacidad del BIF inicial contra el lactato inicial como marcadores de persistencia de disfunción orgánica en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico que ingresan al servicio de urgencias del HIMFG.

Hipótesis General: En pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico que son atendidos en el servicio de urgencias de HIMFG, el DIF y BIF tendrán una adecuada capacidad para predecir la persistencia de disfunción orgánica.

Específicas:

La presencia de un DIF < 40 al ingreso incrementará más de 2.5 veces el riesgo de persistencia de disfunción orgánica medido mediante escala PELOD 2 a las 72 h en pacientes pediátricas con choque séptico o sepsis grave que ingresar al servicio de urgencias del HIMFG.

La presencia de un BIF > 2 al ingreso incrementará más de 2.5 veces el riesgo de persistencia de disfunción orgánica medido mediante escala PELOD 2 a las 72 h en pacientes pediátricas con choque séptico o sepsis grave que ingresar al servicio de urgencias del HIMFG.

La presencia de un DIF < 40 al ingreso incrementará más de 2.5 veces el riesgo de persistencia de disfunción orgánica en comparación con niveles de lactato arriba de 2mmol/l , medido mediante escala PELOD 2 a las 72 h en pacientes pediátricas con choque séptico o sepsis grave que ingresar al servicio de urgencias del HIMFG.

La presencia de un BIF > 2 al ingreso incrementará más de 2.5 veces el riesgo de persistencia de disfunción orgánica en comparación con niveles de lactato arriba de 2mmol/l , medido mediante escala PELOD 2 a las 72 h en pacientes pediátricas con choque séptico o sepsis grave que ingresar al servicio de urgencias del HIMFG.

Diseño: Estudio por sus componentes: observacional, analítico, longitudinal, de tipo cohorte prospectiva. Método de selección de la muestra: No probabilístico, consecutivo. **Universo:** Pacientes pediátricos que ingresan al servicio de urgencias con choque séptico. **Criterios de Inclusión:** Pacientes mayores de un mes y menores de 18 años, cualquier sexo, que ingresen a través del servicio de urgencias del HIMFG, pacientes que cuenten con al menos fiebre en las últimas 24-72hrs y cualquiera de los otros criterios de respuesta inflamatoria sistémica con sospecha o confirmación de foco infeccioso + disfunción cardiovascular, que amerite la administración de restitución hídrica, Con consentimiento informado post reanimación. **Criterio de exclusión:** Paciente con manejo previo por sepsis o choque séptico en otra unidad, previo a su llegada al hospital. Pacientes con cualquiera de los siguientes: lesión renal crónica, tubulopatías, cetoacidosis diabética, edema pulmonar, choque hemorrágico, politrauma, postquirúrgicos, terminales, con hepatopatía crónica y con antecedente de paro cardiorrespiratorio en los últimos 6 meses.

Criterios de Eliminación: Paciente en quien no se realizó tratamiento de sepsis grave y/o choque séptico de acuerdo con las guías de la SCCM, paciente que ingresa y dentro de las primeras 24hrs ingresa a hemodiálisis, paciente con recolección de datos incompletos o que fallece antes de la toma de laboratorios para corroborar estado ácido base y datos de disfunción orgánica.

Descripción general del estudio: Ingresa paciente a urgencias donde se detectó sepsis grave y/o choque séptico, cumpliendo criterios antes mencionados por el Colegio Americano de Medicina Crítica: TIEMPO CERO DE COHORTE. Se tomaron los valores de las muestras tomadas como parte del manejo inicial estándar de tratamiento: pH, HCO_3 , EB, lactato, anion gap, Na, K, Cl, CO_2 (con gasómetro ABL800/FLEX dentro de los primeros 3 minutos posteriores a su toma), y albúmina y calcio (laboratorio central). Se apuntaron datos en hoja de resucitación. Dentro de las primeras 24 horas se dio a conocer al familiar la carta de consentimiento informado para que los datos de laboratorio de su hijo participaran en el estudio. Esto se realizó en oficina de urgencias por el médico tratante o residente de urgencias de mayor jerarquía (durante la guardia). Si el paciente estaba en condiciones de asentir (neurológica y hemodinámicamente estable) se le solicitó también autorización. Se repitieron estudios a las 2 horas de haberse iniciado el manejo de sepsis/choque.

A las 72hrs se recabaron nuevamente parámetros de estudios biometría hemática (cuenta leucocitaria, cuenta plaquetaria), gasometría arterial (paO_2 , paCO_2 , lactato), función renal (creatinina) así como también se tomaron variables clínicas como Glasgow, reacción pupilar y tensión arterial media para

el cálculo de PELOD2, cálculo realizado por el investigador. Con base en estos resultados se calculó DIFa, DIFe y BIF.

Se recolectaron variables de cada paciente a través del expediente clínico electrónico y se llevó en hoja de recolección en sistema SPSS y el análisis de resultados se realizó por investigadora principal y segundo investigador.

Variable de resultado: Persistencia de Gravedad medida mediante Score PELOD-2, Variables demográficas: sexo, edad, tiempo de estancia en urgencias, tiempo de estancia hospitalaria, intubación endotraqueal, uso de aminas, tipo de amina, reanimación hídrica (volumen), lactato inicial, choque refractario a aminas, score PELOD. Independientes: Diferencia de iones fuertes aparente, diferencia de iones fuerte efectiva, brecha de iones fuertes. Confusoras: enfermedad de base y comorbilidades, tiempo de evolución de estado de choque séptico. Ética: riesgo mínimo, se solicita consentimiento informado postreanimación. **Resultados:** Se incluyeron 123 pacientes en el estudio. Las patologías de base que predominaron en nuestra población fueron oncológicas (67%). En cuanto al score de PEWS, se encontró que casi el 90% de la población de manera inicial presentaba scores menores de 4. El inicio de líquidos se realizó con una mediana de 15 minutos, presentando respuesta favorable al manejo de líquidos el 55% de la población, ameritando apoyo aminérgico el 46%. Se registraron las siguientes disfunciones orgánicas: cardiovascular 46%, pulmonar 25%, y renal 22%. La mortalidad registrada a 27 días fue de un 7% aunque en urgencias se presentaron 3 defunciones. Estos tres pacientes fueron eliminados del estudios ya que fallecieron antes de las 72horas. En cuanto a los valores gasométricos, se observaron solamente diferencias estadísticamente significativas en las mediciones basales en la diferencia de iones fuertes efectiva, (45.7vs36.6 p:<0.0001 y en la brecha de iones fuertes (11.8svs-10.2, p: <0.001). En las mediciones a las 2horas tanto en la diferencia de iones fuertes aparente, efectiva y brecha de iones fuertes se encontró una diferencia entre ambos grupos. En cuanto al riesgo relativo no hubo una asociación entre el lactato inicial y persistencia de gravedad con un OR1.16[IC95% .511-2.65]. Los pacientes con un lactato anormal a las 2 horas tuvieron 2.4 veces el riesgo de persistir con disfunción orgánica a las 72horas. [IC95% 1.05-5.81]. Con valores anormales de BIF iniciales, existe 6.28 veces el riesgo de presentar gravedad [IC95% 2.61-15]. En cuanto al OR no hubo una asociación entre el BIF a las 2 horas y persistencia de gravedad con un OR0.64 [IC95% .263-1.56]. **CONCLUSION:** La brecha de iones fuertes inicial a la llegada del paciente y el lactato dos horas posteriores a la llegada y al manejo inicial son los marcadores pronóstico con mayor asociación a persistencia de gravedad en pacientes con sepsis grave y choque séptico en el servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

INTRODUCCION

La sepsis es la causa de hasta 300,000 ingresos a servicios de urgencias y de un 2-11% de los ingresos a unidades de cuidados críticos. La sepsis es la principal causa de falla orgánica múltiple y mortalidad en unidades de cuidados intensivos tanto adultos como pediátricos. De acuerdo con el último reporte de la Campaña de Sobreviviendo a la sepsis recientemente publicada en febrero del 2020, se refiere que la sepsis en el paciente pediátrico tiene una mortalidad que va del 4 al 50% dependiendo de la gravedad de la enfermedad, factores de riesgo, y localización geográfica. [1]

En el artículo publicado en JAMA del 2019: Tasas Globales de letalidad en la sepsis grave. Choque séptico, una revisión sistemática con metaanálisis de todos los estudios prospectivos de mortalidad por sepsis grave o choque séptico en niños desde 1982 hasta 2016 a nivel mundial, que incluye países de bajos recursos y países desarrollados se encontró mortalidad de 31.7% (IC al 95% 27.3% – 36.4%) en países en vías de desarrollo y 19.3% (IC al 95% de 16.4% - 22.7%) en países desarrollados. [2]

El costo en el cuidado de sepsis grave se estima es de hasta 16.7 millones de dólares al año tan sólo en Estados Unidos. [3] La sepsis con disfunción cardiovascular o choque séptico es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial con más de 8 millones de muertes anuales. [4]. En México de acuerdo con lo reportado por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), es una de las veinte principales causas de mortalidad en adultos y niños con 3.805 muertes registradas anuales. [5]

De acuerdo con el estudio SPROUT realizado en 26 países donde se midió la prevalencia en 128 sitios en pacientes menores de 18 años con sepsis grave (569 pacientes), se encontró que en más de la mitad de los pacientes (52.6%) se encuentran más de dos comorbilidades, siendo las más frecuentes la respiratoria y la gastrointestinal. [6]

DEFINICIÓN DE CHOQUE SEPTICO.

La definición y manejo de la sepsis ha presentado una evolución significativa en las últimas 3 décadas, incluyendo la sepsis, sepsis grave y choque séptico, gracias al avance en el entendimiento de su fisiopatología. Existe ya una amplia evidencia que señala que las manifestaciones de sepsis ya no pueden ser solo atribuidas a un agente infeccioso y la respuesta inmune montada, sino también a las alteraciones significativas presentadas a nivel de la coagulación, inmunosupresión y la disfunción orgánica. Sepsis deriva del griego “descomposición” y fue documentada desde hace más de 2700 años en los poemas de Homero, posteriormente fue utilizada en los trabajos de Hipócrates y Galeno siglos después. En los 1800 la “teoría del Germen” surge dando reconocimiento a microorganismos como posibles productores de la sepsis. Finalmente fue hasta una conferencia de la ‘Society of Critical

Care Medicine' en 1991, que Roger Bone y colaboradores establecieron las bases del primer consenso de la definición de sepsis. [7] (Ver Anexo 1. Tabla Definiciones de Sepsis). En la conferencia de consenso de 1991 se realizaron las primeras definiciones enfocadas en ver a la sepsis como la presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica con infección. La sepsis complicada por disfunción orgánica adquirió el nombre de sepsis grave que puede progresar a choque séptico definido como hipotensión persistente inducida por sepsis a pesar de restitución hídrica adecuada.

TABLA 1. RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA, CRITERIOS EN POBLACION PEDIATRICA

CRITERIOS
Temperatura corporal (R, O, V, E) >38.3oC o <36oC
Taquicardia >2DE para la edad. (<1ª Bradicardia <p10
Frecuencia Respiratoria>2DE
Cuenta leucocitaria > o < para la edad, Bandemia>10%

*Obligado: Fiebre o leucocitosis. R:rectal, O:oral, V:vesical, E:esofágico [8]

Hoy en día se define como una infección que compromete la vida secundaria a una desregulación entre la infección y el huésped. La sepsis no es una enfermedad específica, es más bien un síndrome en el cual no se suele reconocer la patobiología de manera inicial. Actualmente puede ser identificado gracias a una constelación de signos y síntomas clínicos en un paciente con una sospecha de infección, ya que además no se cuenta con un *gold* estándar específico.

En el 2015 en el 3er consenso internacional de Definiciones para Sepsis y Choque séptico (SEPSIS 3), se abandona el término sepsis grave y se estipula que el choque séptico se caracteriza por la presencia de sepsis junto con alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas las cuales pueden incrementar la mortalidad, utilizando el score SOFA (Sepsis Organ Failure Assessment). A un puntaje de score más alto de SOFA, mayor probabilidad de muerte. Dichas recomendaciones reconocen la necesidad de tener parámetros clínicos accesibles que proveen de información significativa en cuanto a la gravedad de la enfermedad y que puedan además guiar el manejo. La última definición en la población adulta de choque séptico se basa en 3 variables independientes que son hipotensión, necesidad de terapia vasopresora e hiperlactatemia (>2mmol/L) como los principales protagonistas del choque séptico. [9]

TABLA 2. PUNTUACION SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) [10]

Sistema	SCORE				
	0	1	2	3	4
Respiración					
PaO ₂ /FIO ₂ ^{a,b} (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	<200 con soporte respiratorio	<100 con soporte respiratorio
Coagulación					
Plaquetas (10 ³ /μl)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hígado					
Bilirrubinas (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	> 12,0
Cardiovascular					
PAM o su manejo	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina <5 o dobutamina (cualquier dosis)*	Dopamina 5,1-15 o epinefrina ≤0,1 o norepinefrina ≤0,1*	Dopamina >15 o epinefrina >0,1 o norepinefrina >0,1*
Sistema Nervioso Central					
Escala de coma de Glasgow	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Renal					
Creatinina (mg/dL)	1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	> 5,0
Gasto urinario (mL/día)				< 500	< 200

PaO₂: Presión arterial de oxígeno FIO₂: Fracción inspirada de oxígeno PAM Presión arterial media

*Dosis de catecolaminas se dan en μg/kg/min por lo menos 1 hora

Adaptado de Singer et al. [9]

Sin embargo, posterior a la revisión de la literatura, en las guías de la International Pediatric Sepsis Consensus Conference de la Society of Critical Care Medicine (SCCM) del 2017, el comité sigue prefiriendo DEFINIR el choque séptico en **población pediátrica** mediante variables clínicas, hemodinámicas y de oxigenación. Idealmente, el choque séptico debe de ser diagnosticado por signos clínicos que pueden incluir hipo e hipertermia, alteración del estado de alerta, vasodilatación periférica, (choque hiperdinámico o caliente) o vasoconstricción con llenado capilar mayor a 2 segundos (choque frío) ANTES de que el paciente presente hipotensión. La reversión de estas alteraciones hemodinámicas utilizando la terapia recomendada por SCCM/PALS se asocia a un 40% en la reducción del OR de mortalidad sin importar el estado hemodinámico al momento de la presentación del paciente. [11]

Existen diferentes estudios como el de Sankar Jhuma y colaboradores en el 2019, en el cual se evalúa la proporción de pacientes pediátricos que cumplen con la definición de SEPSIS3 y la de la SCCM del 2017. En este artículo se demostró que, en una UTIP de tercer nivel con una muestra de 216 pacientes, solo 104 (48% IC95% [42-44] lograban cumplir la definición de SEPSIS3. Aquellos que habían esperado a cumplir ambas definiciones y es entonces cuando se les había iniciado manejo, tuvieron una proporción más baja de resolución del choque (61 vs 82%, RR 0.73; IC 95% [0.62-0.88] y un mayor riesgo de falla orgánica múltiple (85% vs 68%; 1.24; 1.07-1.45) a las 24 horas. [12]

En febrero del 2020 se publicaron las nuevas guías de la campaña sobreviviendo a la sepsis por la Sociedad de Medicina Crítica donde se define al choque séptico como una infección grave que genera disfunción cardiovascular (hipotensión, necesidad de agentes vasoactivos, alteración en la perfusión) y sepsis asociada a disfunción orgánica como aquella infección grave que lleva a disfunción orgánica

cardiovascular y/o No cardiovascular. Se menciona también en esta publicación que la evidencia utilizada para la realización de sus guías se refiere a la nomenclatura utilizada desde 2005 en donde la sepsis grave se define como: 1) la presencia de 2 o más datos de respuesta inflamatoria sistémica 2) infección invasiva confirmada o sospechada, 3) disfunción cardiovascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda o dos o más disfunciones orgánicas no cardiovasculares y el choque séptico definido como un subtipo de sepsis con disfunción cardiovascular incluyendo hipotensión tratado con agentes vasoactivos, o alteraciones en la perfusión. Sin embargo, para propósito de estas últimas guías, los estudios que definen sepsis como una infección grave que lleva a un compromiso orgánico que puede comprometer la vida, fueron incluidos, aunque sus criterios para definir sepsis no hayan sido los mismos que los referidos en las guías del 2005. [1]

DIAGNOSTICO Y MANEJO

El choque séptico se sospecha en población pediátrica con la triada de alteración del estado de alerta (irritabilidad, llanto inconsolable, somnolencia pobre interacción con los padres, letargia). El diagnóstico clínico se realiza cuando se tiene una sospecha de infección manifestada por hipo o hipertermia y 2) signos clínicos de alteración en la perfusión tisular (taquicardia, alteración del estado de alerta, llenado capilar retrasado o inmediato, disminución de los pulsos o pulsos amplios, extremidades frías y con cambios de coloración, y oliguria ($GU < 1 \text{ml/kg/hr}$). No es necesaria la presencia de hipotensión para el diagnóstico clínico de choque séptico. [11] La terapia en los servicios de emergencias debe dirigirse a la restauración del estado de alerta, frecuencia cardiaca dentro de parámetros para la edad, y la perfusión tisular (llenado capilar $> 2 \text{s}$), pulsos palpables y presión arterial mantenida acorde a la edad del paciente.

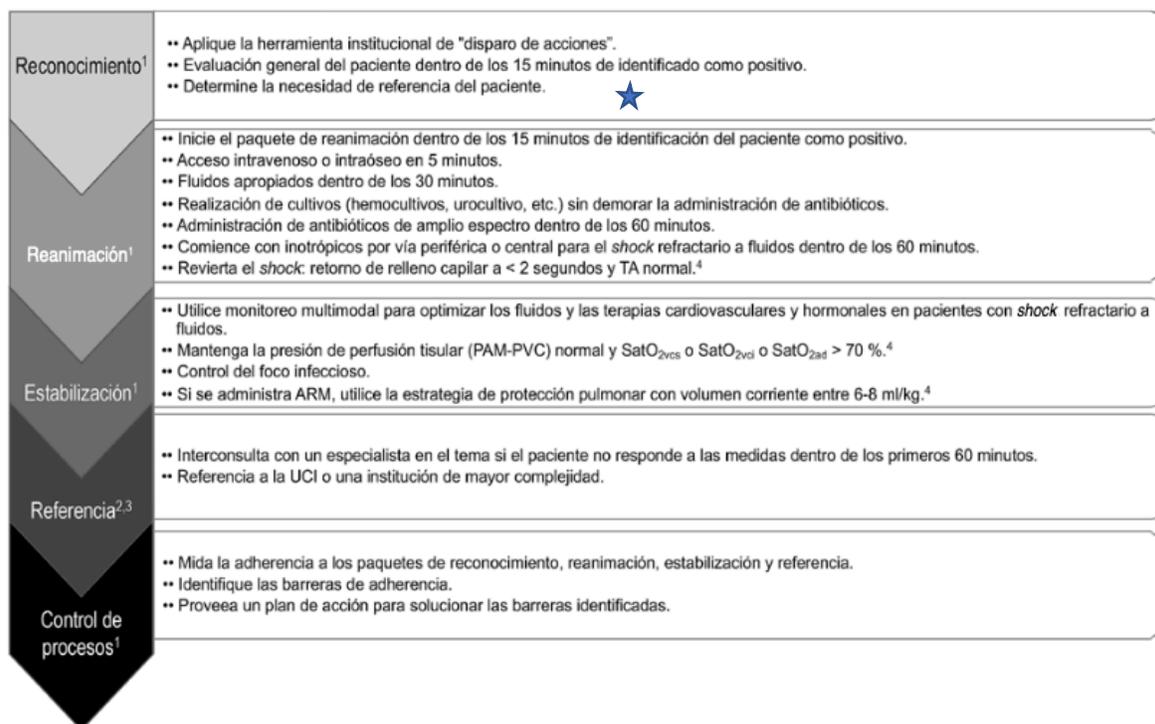
Carcillo reporta que:

- La recuperación del estado de choque exitosa en los primeros 75 min tiene un aumento de más de 9 veces el momio de la supervivencia (9.49)
- Por cada hora más que persistiera el estado de choque el momio de mortalidad era más del doble cuando la resucitación estaba acorde con los lineamientos, se observó una menor mortalidad (8% vs 38%).

-Seguir los lineamientos mostró una supervivencia del 93% (un incremento de más de 6 veces el momio de supervivencia). [13]

En las guías publicadas por el Colegio Americano de Medicina Crítica (ACCM *American College of Critical Care Medicine*) en el 2017 se refiere se deberá contar en cada institución con paquetes de atención guiado por objetivos:

Figura 1. Paquetes de medidas del choque séptico en pediatría y sus elementos para el reconocimiento, reanimación, estabilización referencia y medición de los procesos. [9]



★ Además: Reconocer alteraciones del sensorio y de la perfusión, administrar oxígeno y mantener vía aérea permeable y evaluar la necesidad de intubación endotraqueal, monitoreo hemodinámico no invasivo (determinación seriada de la presión arterial, oximetría de pulso, electrocardiograma continuo, temperatura, flujo urinario) y determinar la glucemia y la calcemia. [9] Se recomienda que cada institución desarrolle su herramienta de manejo para optimizar el cumplimiento del manejo dentro de la primera hora. (Ver Anexo 2, 3 Y 4).
 TA: tensión arterial; SatO_{2vcs}: saturación de oxígeno en vena cava superior; SatO_{2vci}: saturación de oxígeno en vena cava inferior; SatO_{2ad}: saturación de oxígeno en aurícula derecha; ARM: asistencia respiratoria mecánica; PAM: presión arterial media; PVC: presión venosa central; UCI: unidades de cuidados intensivos. ¹ Paquetes de medidas sugeridas por el ACCM;¹⁷ • ² Proceso sugerido por el NICE;¹⁴ • ³ Extraído del "código sepsis";³⁶⁻³⁸ ⁴ Paquetes de medidas sugeridos por Han y cols.³⁵

En el tratamiento del estado de choque se continúa el seguimiento mediante variables hemodinámicas que incluyen la presión de perfusión (TAM –tensión arterial media – PVC –presión venosa central) y gasto cardiaco. La meta del manejo del choque es mantener una presión de perfusión adecuada, por arriba del punto crítico en el cual el flujo sanguíneo ya no puede mantener la perfusión en los distintos

órganos. Además, el choque debe tratarse de acuerdo con la medición de gasto cardiaco y consumo de oxígeno. [11]

De manera aislada, cualquiera de los parámetros mencionadas puede subestimar o supraestimar la gravedad de la enfermedad y, por ende, su tratamiento.

Existen marcadores de laboratorio como la troponina y el lactato que permiten monitorear la función cardiaca y la entrega de oxígeno. El lactato está recomendado como parte del paquete de atención en choque séptico en adultos tanto para el diagnóstico como para el monitoreo de la respuesta al manejo. Sin embargo, en la literatura en adultos el choque se sigue definiendo con la presencia de hipotensión y recomienda la medición del lactato para definir choque en pacientes adultos normotensos. En estudios pediátricos, la hiperlactatemia inicial correlaciona con mortalidad y la tendencia a disminuir del lactato con el tiempo parece correlacionar con mejoría del estado de choque. Sin embargo, estos estudios tienen tamaños de muestra pequeñas. La elevación del lactato además por otras razones que no sean hipoxia tisular dificulta su utilidad para predecir un pronóstico y una respuesta a una terapia. Por esto, hasta las guías del 2017, el comité recomendaba el reconocimiento temprano de choque séptico con examen clínico y no estudios de laboratorio. [1]

En las guías del 2020 de la SSC, que son las últimas, no se da una recomendación formal sobre el uso de los niveles de lactato en sangre para estratificar a los pacientes con sospecha de choque séptico o sepsis asociada a disfunción orgánica, con alto o bajo riesgo de choque séptico o sepsis. Sin embargo, refieren que, en su práctica, si se puede obtener rápidamente el nivel de lactato, se realice durante la evaluación de choque séptico o sepsis asociada a disfunción orgánica. [1]

DISFUNCIÓN ORGÁNICA Y MORTALIDAD POR SEPSIS GRAVE Y CHOQUE SÉPTICO

La prevalencia y la mortalidad del choque séptico en el paciente pediátrico ha sido comparable a la de los adultos sin embargo esta varía dependiendo de la región estudiada: Norteamérica de 7.7% (95% CI 6.9-8.5%), Europa 6.2% (5-7.6%), Asia 15.3% (11.7-19.5), en sudamérica fue del 16.3% (12.1 al 21.3%) y en África del 23.1% (13.5 – 35.2%). [6] En el 2014 Ruth y cols. reportan la cohorte retrospectiva multicéntrica más grande hasta la fecha de pacientes con sepsis grave/choque séptico (43 hospitales en EUA) en terapia intensiva encontrando una prevalencia de un 7.7% (49153), con incrementos anuales durante el periodo de estudio, asociado a un incremento en la prevalencia de

comorbilidades. A pesar de este incremento en comorbilidades se ha observado una reducción de un 37% en la mortalidad por sepsis grave a través del tiempo de estudio, siendo de un 14.4%. [14]

En el estudio de Schlapbach y cols. publicado en el 2017, en una cohorte prospectiva binacional multicéntrica de pacientes menores de 16 años ingresados a UTIP en Australia y Nueva Zelanda se estudió la mortalidad a 30 días de ingreso a UTIP. Se incluyeron 1697 pacientes en 4 años. La mortalidad fue de 8.5% (144/1697) si el diagnóstico al ingreso era de sepsis/choque séptico y de 15.1% (113/748) para choque séptico. En total 132/144 (91.7%) de las muertes por sepsis/choque séptico ocurrieron en la UTIP. De estos pacientes la mediana de tiempo desde su ingreso a UCI a muerte fue de 1.9 días (36.8%) es decir 53/144 murieron dentro de las primeras 24hrs y el 50% (73/144) murieron dentro de las primeras 48hrs. [15]

Similar a lo reportado por Cvetkovic y cols. en el 2015 donde en Reino Unido, se reportan 627 pacientes, incluidos neonatos hasta niños de 16 años de edad, con sepsis o choque séptico ingresados anualmente a unidades de terapia intensiva, de los cuales se refiere una mortalidad de 21% (130, CI, 18-24%) en el primer año, con una mortalidad reportada de 71 de 130 muertes (55%, 46-63%) dentro de las primeras 24hrs de ingreso en terapia intensiva, de las cuales el 26% fueron incluso antes de la entrada a la UTIP y donde la mayoría de las muertes tempranas por sepsis reflejaron una resucitación no satisfactoria de la falla orgánica múltiple. [16]

Aunque los últimos estudios en adultos refieren una disminución en la mortalidad con el paso del tiempo, predominantemente en países desarrollados, la sepsis grave y el choque séptico suelen complicarse frecuentemente con la presencia de falla orgánica múltiple (FOM). Antes de 1985, ante la disyuntiva de cuándo seguir apoyando a un enfermo con falla multiorgánica, el D.r Knaus y su grupo consideraron indispensable contar con información objetiva de los pacientes con FOM, para lo cual diseñaron un estudio multicéntrico y prospectivo con 5677 pacientes, de los cuales 2719 presentaron al menos falla de un órgano. De los resultados más sobresalientes que encontraron fue que la mortalidad estaba asociada a un incremento en el número de órganos afectados y su duración (1 a 7 días): si la falla de un solo órgano persistía por 3 días, la mortalidad era del 34%; en caso de 2 órganos afectados 66%; y, ≥ 3 órganos, del 93%. Desde entonces, estas proporciones halladas hace más de 35 años, se siguen manejando por diferentes autores. Claramente, el grado de falla orgánica es un factor determinante en el pronóstico de sepsis. [17]

Typpo y colaboradores en el 2009, utilizando uno de los conjuntos de datos clínicos más grande hasta la fecha (44,693 admisiones a UTIP de 28 hospitales) y definiciones consensuadas para insuficiencia orgánica, encontraron la presencia de falla orgánica múltiple en el día uno en 18.6%. teniendo peores resultados funcionales con mayor mortalidad (10% vs 1.2%, $p < 0.001$) y una estancia más prolongada en la UCIP (3.6 vs 1.3, $p < 0.001$) que los niños que no tienen FOM en el día. Uno. Los menores de un año tuvieron la mayor incidencia de falla orgánica múltiple en el día uno (25.2% vs 16.5%, $p < 0.001$). [18]

Leteurtre y colaboradores realizan un estudio prospectivo del grado de disfunción orgánica múltiple mediante el uso del score PELOD2 en una serie de pacientes consecutivos ingresados a 9 unidades de terapia intensiva pediátrica, con mediciones de este en los días 1,2,5,8, 12, 16, y 18 con la mortalidad en la UTIP como desenlace primario. Se incluyeron 3669 pacientes con una mortalidad de 6.1%, mediana de estancia en UTIP de 3 días. La mediana del PELOD 2 fue más alta en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes ($p < 0.0001$). Además, entre los 796 pacientes que NO tuvieron FOM en el día uno, 186 (23.3%) presentaron falla orgánica múltiple posteriormente durante su estancia en la terapia intensiva pediátrica. (mortalidad 4.9 % vs. 0.3 % en los 610 sin FOM $p < 0.0001$). Entre los 1261 pacientes con FOM en el día 1, el síndrome empeoró en 157 (12.4 %) y se mantuvo sin cambios o mejoría en 1104 (87.6 %) (mortalidad 22.9 % vs. 6.6 %; $p < 0.0001$). [19]

La falla de un órgano lleva a disfunción, o falla de otros órganos. Esta interdependencia es especialmente evidente durante la falla cardiovascular la cual disminuye el flujo sanguíneo, lo cual exagera la disoxia tisular, la disfunción mitocondrial, y la disfunción metabólica de los tejidos. No es de sorprender entonces que el colapso cardiovascular sea el penúltimo eslabón de la muerte por choque séptico. [20]

En el 2015, el estudio SPROUT, realizado en 128 centros en 26 países se encontró la presencia de disfunción orgánica múltiple en el 67% de los pacientes durante el reconocimiento de un cuadro de sepsis grave (cardiovascular y respiratorio principalmente), y que 30% progresaba o presentaba una nueva disfunción en los siguientes 7 días. [6]

Muchos sobrevivientes de un evento de sepsis cursan con complicaciones a largo plazo como debilidad, delirio, daño pulmonar agudo, deterioro en sus funciones habituales, depresión, y alteraciones también a nivel social. La mayoría de los estudios longitudinales en estos pacientes se enfocan entonces, en la calidad de vida, sin embargo, existen pocos estudios que evalúen la

persistencia de disfunción orgánica en estos sobrevivientes. La revisión de Guirgis y colaboradores en el 2014, encontró la presencia de disfunción orgánica persistente (28-90 días), y a largo plazo (mayor a 90 días) después de sepsis grave, siendo infra reportadas, citando 5 estudios con amplia variabilidad en la disfunción orgánica persistente donde: 8-9% fue pulmonar, 7-8% renal, 3-7% hepático y 2-5% neurológico.

Interesantemente, el estudio más reciente de esta revisión (2009) tenía el mayor grado de disfunción orgánica en su población (47%), sugiriendo una disminución en la mortalidad, pero a expensas de un incremento en la disfunción orgánica. [3]

En el 2017, Kudo y colaboradores encontraron en su estudio prospectivo multicéntrico de 573 pacientes que la mortalidad intrahospitalaria era de 19.4%, con una incidencia independiente de coagulación intravascular diseminada (CID), SDRA y lesión renal (AKI) de 58.4%, 36.4% y 31.8% respectivamente y una mortalidad asociada a la presencia de esas complicaciones de 58.4%, 36.4% y 31.8% respectivamente. Posterior a su modelo de regresión logística encontraron en CID un OR 2.71 95% IC 1.45-5.27, y de AKI estadio 3 (OR 1.98, 95%IC (1.07-3.63) de asociación con mortalidad intrahospitalaria. [21]

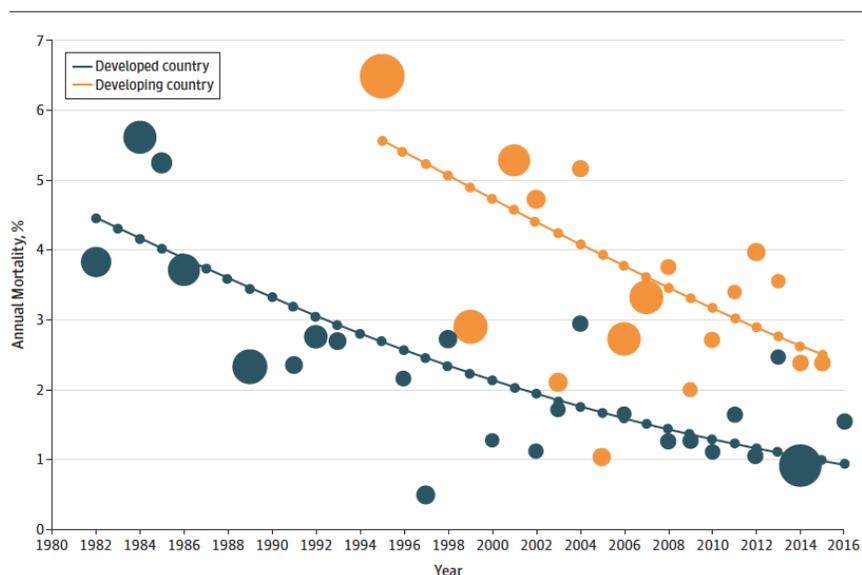
La información sobre los factores predictivos tempranos de mortalidad y morbilidad en la sepsis es limitada en los países en desarrollo. Hoy en día la mayoría de los estudios clínicos de sepsis utilizan la mortalidad a corto plazo como variable de desenlace, comúnmente a 28 días. Sin embargo, la mortalidad en este tiempo arbitrario ha sido cuestionado en cuanto a si es el más apropiado especialmente en población pediátrica. [22]

En una revisión realizada por Menon y cols. Se evaluaron las diferentes variables de desenlace en ensayos clínicos controlados en pacientes pediátricos con choque séptico realizados en unidades de terapia intensiva desde 1986-2016. Se seleccionaron 19 de 321 artículos identificados para revisión. La mortalidad (a los 28 días seguida de 14 días) fue la variable de desenlace más comúnmente reportada en 8 de 14 estudios (57%), seguido de duración de choque (4/14, 29%) seguido de falla orgánico múltiple (1/14; 7%). De los 19 artículos solo tres cumplieron los criterios de factibilidad. Con base en esto, es importante considerar las limitaciones de tener mortalidad como una variable dependiente. Para empezar, no todas las intervenciones en sepsis impactan en la mortalidad. Además, enfocarse solo en mortalidad, implicaría que las intervenciones que no disminuyen la mortalidad no son importantes. [23]

Los problemas en utilizar mortalidad como variable desenlace son la sobreestimación de la mortalidad esperada y el impacto anticipado de la intervención, así como también una capacidad de reclutamiento insuficiente que no permite completar un adecuado tamaño de muestra. [22]

El Dr. Bobby Tan junto con una serie de colaboradores realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en el 2019 en pacientes pediátricos con sepsis grave y choque séptico para elucidar la tasa de casos/fatalidad (TCF). Se incluyeron 94 estudios con 7561 pacientes en total. Se evidencia una mayor TCF en países en desarrollo (31.7% [IC95% 27.3%-36.4%]) que en países desarrollados (19.3% [IC95% 16.4%-22.7%]; $P < 0.001$). El metaanálisis muestra gran heterogeneidad entre grupos. Los continentes que tienen principalmente países en vías de desarrollo reportaron TCF más altos. (OR ajustado: Africa, 7.89 [IC 95%, 6.02-10.32]; $P < .001$; Asia, 3.81 [IC 95%, 3.60-4.03]; $P < .001$; América del Sur, 2.91 [IC 95%, 2.71-3.12]; $P < .001$) que Norte América. El choque séptico se asoció a una mayor TCF que la sepsis grave (OR ajustado, 1.47 [95%CI, 1.41-1.54]). Edades más tempranas también son un factor de riesgo: (OR ajustado, 0.95 [95%CI, 0.94-0.96] por cada incremento de año en edad). [24]

Figura 2. Patron de Tasa de Casos/Fatalidad desde 1982-2016 de todos los Estudios Incluidos [2]



En el 2022 se reportaron 20 defunciones en el servicio de urgencias de los cuales 6 fueron por choque séptico, es decir el 30%. En una tesis realizada del 2015 al 2017 en la unidad de terapia intensiva pediátrica del HIMFG, se encontraron 67 pacientes (13.7%) de pacientes ingresados con el diagnóstico de choque séptico; de estos se encontró mortalidad del 20% en pacientes con choque séptico refractario y 11.5% de choque séptico no refractario a aminas. [25]

Entonces, los marcadores fisiológicos pueden ser buenos sustitutos de mortalidad, tales como tiempo de reversión de choque, choque libre de aminas, o los scores de disfunción orgánica. Un estudio reciente demostró que los pacientes pediátricos con choque séptico desarrollan una nueva disfunción orgánica o progresión de la que tienen a su ingreso hasta en un 30% y dos de los 7 estudios valorados por Menon muestra una diferencia entre grupos sugiriendo su valor potencial como variable de desenlace. Además, disminuir la duración del tiempo de choque o minimizar la disfunción orgánica seguramente tendrán un beneficio importante en la disminución del uso de recursos, tiempo de estancia en terapia intensiva y hospitalaria, disminución de costos por hospitalización, los cuales todos son valiosos. [23]

ACIDOSIS METABOLICA

La acidosis metabólica es uno de los trastornos ácido base que ocurre con mayor frecuencia en pacientes con choque séptico. Y es una de las alteraciones que se asocia con mayor morbilidad y mortalidad. [26]

Existen tres abordajes para realizar la valoración de un desequilibrio ácido base:

1. Abordaje fisiológico: Utiliza la ecuación de Henderson Hasselbach, donde se considera que el pH arterial depende exclusivamente de un balance entre el CO₂ (componente respiratorio) y la concentración de HCO₃ plasmática (componente metabólico).
2. Con base en el exceso de base: este abordaje tiene similitudes con el previo, pero utiliza el exceso de base en lugar del bicarbonato para definir el componente metabólico. El exceso de base es una figura calculada que se deriva del PaCO₂ y el pH arterial. Es estimado dependiendo de cuántos ácidos o cuántas bases son necesarias para ajustar el pH nuevamente en 7.40, mientras se corrige también la tensión arterial de CO₂ a 40mmHg. Su cálculo asume que en el plasma existe un nivel de proteínas plasmáticas y de electrolitos dentro de la normalidad. [27]

Puede ser también con base en el anion gap observado, el cual también ignora el rol de los principales buffers (excepto HCO₃) dentro del plasma, como es el caso de las proteínas plasmáticas y los fosfatos no orgánicos. Por lo tanto, cuando existen anomalías electrolíticas y a nivel de las proteínas, la interpretación de los trastornos ácido base puede ser confuso. Un ejemplo es la presencia de hipoalbuminemia en pacientes críticamente enfermos como es el caso de pacientes con choque séptico en quienes se requiere de un ajuste del Anion Gap para mejor su uso. [28]

Los métodos tradicionales son entonces el 1 y el 2. Estos permiten darnos una idea del trastorno, sin embargo, dan poca información del porqué del problema.

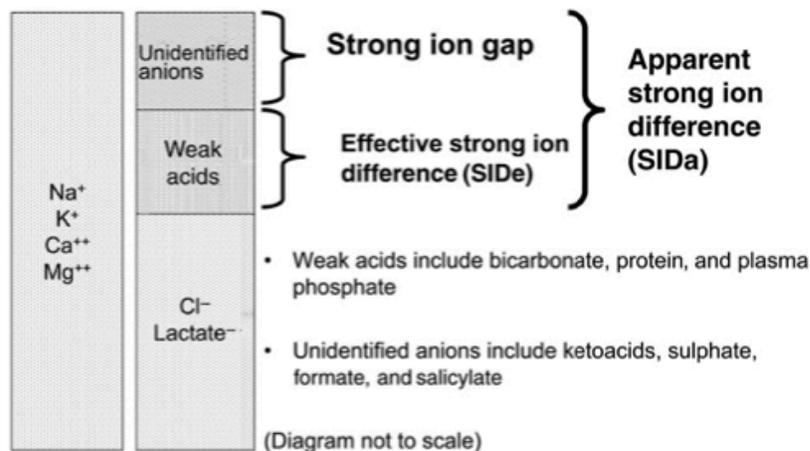
3. Abordaje físico químico (método de Stewart):

Para empezar, el teorema de Stewart se base en las siguientes leyes de la química:

(Ver Figura 2 y 3)

- Ley de la conservación de masa: En toda reacción química la masa se conserva, esto es, la masa total de los reactivos es la masa total de los productos. De esta manera la masa no se crea ni se destruye, se transforma a otras formas de materia o de energía.
- Ley de acción de masas: Toda sustancia incompletamente disociada alcanza un equilibrio de disociación. El equilibrio se da cuando las reacciones de izquierda a derecha se complementan con las reacciones de derecha a izquierda, es decir, las moléculas siguen reaccionando al mismo ritmo, pero por cada molécula que reacciona en una dirección hay otra que reacciona en la dirección opuesta. El punto en que se logra este equilibrio (constante de equilibrio, K) está determinado por las características de las moléculas y del medio en el que están disueltas.
- Ley de Electroneutralidad del agua: En una solución acuosa la suma de todos los iones de carga positiva (cationes), debe ser igual a la suma de todos los iones de carga negativa (aniones), y esto debe ser siempre de cero. El incremento de cargas positivas (cationes) producirán incrementos en la disociación natural del agua para compensar con la creación de iones hidroxilo (OH⁻). De modo opuesto el incremento de cargas negativas (aniones) aumentará la disociación para elevar la concentración de hidrogeniones (H⁺). [29]

FIGURA 2. Ley de Electroneutralidad. [30]



El modelo propone que son las siguientes variables **independientes** las que determinan el nivel de pH plasmático principalmente al cambiar el grado de disociación del agua [H₂O] en hidrogeniones [H] y iones hidroxilo [OH]: **Diferencia de iones fuertes aparente (DIFa)**. Los iones fuertes son aquellos que se disocian completamente en una solución acuosa, representa el balance de la carga neta de los iones capaces de disociarse completa o casi completamente. Se calcula de la siguiente manera:

$$\text{DIFa} = (\text{Na} + \text{K} + \text{Mg} + \text{Ca}) - (\text{Cl} + \text{Lactato})$$

El valor fisiológico de la DIF es de 40-42 mEq. La ecuación anterior representa la DIF aparente la cual no representa en términos fisicoquímicos el comportamiento de todas las variables que intervienen en una solución tan compleja como es el plasma.

PaCO₂. Presión arterial de Dióxido de carbono

Concentración de ácidos débiles totales (ADT). Dicha concentración representa todos los buffers (excepto bicarbonato), principalmente albúmina sérica y fosfato, y globulinas. En el método de Stewart un incremento en los ADT resultaría en acidosis metabólica y su disminución en alcalosis metabólica. [31]

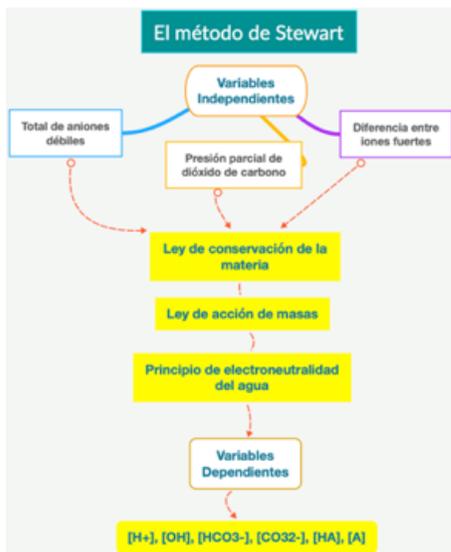
Diferencia de Iones fuertes Efectiva (DIFe). La diferencia de iones fuertes que al calcularse toma en cuenta la electroneutralidad es la DIF efectiva (DIFe). Esta es calculada gracias a la suma de HCO₃, ácidos débiles (albumina y fosfato). Es determinada con la siguiente fórmula:

$$[\text{HCO}_3] + [\text{albumina}] \times (0.123 \times \text{pH} - 0.631) + 2 \times [\text{fosfato}] \times (0.309 \times \text{pH} - 0.469)$$

Albúmina g/l, Fosfato mmol/

Brecha de Iones Fuertes. Aunque la ley de electroneutralidad requiere que en el cuerpo el DIFa y el DIFe sean iguales, no se logra realizar la medición de la concentración de todos los iones fuertes y débiles en el plasma lo cual crea una brecha. Esta diferencia o brecha ha sido denominada brecha de iones fuertes (BIF) para distinguirla de la brecha aniónica (Anion Gap). Esta brecha de iones fuertes debe ser cercana a cero, algunas bibliografías mencionan debe ser +/- 2 mEq. [28] Un valor positivo de BIF representa aniones No medidos (sulfatos, cetonas, citrato, piruvato, acetato, gluconato, etc), los cuáles deberían de ser incluidos para la medición del pH. [32]

FIGURA 3. Teoría Ácido Base de Stewart



De acuerdo con este modelo, ni el pH ni el bicarbonato (que son variables dependientes) pueden alterarse a menos que uno o más de las variables independientes cambien. Entonces, la valoración de los trastornos con componente metabólico de la fisiología ácido base depende del análisis de la diferencia de iones y los ácidos débiles totales. De acuerdo con Stewart, la acidosis metabólica ocurre si la diferencia de iones disminuye o si los ácidos débiles totales (ADT) incrementan. Al contrario, la alcalosis metabólica se desarrolla si la DIF incrementa y el ADT disminuye. [29]

Este método permite cuantificar los componentes individuales de los trastornos ácido base, así como también permite valorar una posible patogenia.

Tabla 5. Clasificación de alteraciones ácido base con la teoría ácido base de Stewart

	ACIDOSIS	ALCALOSIS
I. Respiratorio	↑ PCO ₂	↓ PCO ₂
II. No Respiratorio (metabólico)		
1. SID Anormal		
a. H ₂ O: exceso/déficit	↓ SID, ↓ Na ⁺	↑ SID, ↑ Na
b. Desbalance de iones fuertes		
b.1 Exceso de cloro / déficit	↓ SID, ↑ Cl	↑ SID, ↓ Cl
b.2 Exceso de aniones no identificados	↓ SID, ↑ Ac NI
2. Ácidos débiles no volátiles.		
2.a Albúmina sérica	↑ Alb	↓ Alb
2.b Fosfato inorgánico	↑ Pi	↓ Pi

VLADIMIR FENCL, "Diagnosis of Metabolic Acid–Base Disturbances in Critically Ill Patients," American Journal Respiratory Critical Care Medicine, vol. 162, pp. 2246-2251, 2000.

Utilizando evaluaciones fisicoquímicas, estudios bajo el método tradicional (Hendersson Hasselabch) no han permitido siempre identificar alteraciones ácido base en los pacientes críticamente enfermos y pocos estudios han sido publicados utilizando el método Stewart en población adulta dentro de las primeras fases del estado de choque.

Uno de estos es el realizado por Mallat y colaboradores en el 2012, donde en un año en una población de 30 pacientes adultos en terapia intensiva médica y quirúrgica, con choque séptico y menos de 24hrs de evolución, se calculó la DIF y la brecha de iones fuertes (BIF) a su llegada a la unidad de terapia intensiva. Se encontró ADT elevados en 23% de los pacientes a pesar de valores de exceso de Base y bicarbonato normales principalmente secundario a hipercloremia y ácidos no medibles. Menciona como limitantes de su estudio la muestra pequeña, y que no pudieron tomar en cuenta el manejo de urgencias de resucitación dado previo al ingreso a UTIP. [33]

VALOR PRONÓSTICO DE BIOMARCADORES EN SEPSIS

El realizar una medición de marcadores ácido base, como ha sido previamente utilizado el lactato en pacientes al ingreso a servicios de urgencias o terapia intensiva, se ha considerado un predictor fuerte de disfunción orgánica y mortalidad. Treziack y colaboradores demostraron que los niveles de lactato inicial de más de 4mmol/l se asocian a incrementos en la probabilidad de muerte a corto plazo. [34] Sin embargo, una sola medición de lactato es una variable estática. Pudiera ser más útil su tendencia o depuración durante el manejo. Zhang en el 2014 realizó una revisión sistemática con la hipótesis de que esta depuración de lactato es un predictor de mortalidad encontrando un RR para mortalidad de 0.38 (95% CI, 0.29-0.50), con una sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad de 0.75 (95% IC, 0.58-0.87) y 0.72 (95% CI 0.61-0.80) respectivamente en pacientes adultos. [35]

En el 2014, Wang y colaboradores realizaron una cohorte prospectiva en su unidad de terapia intensiva en China con el fin de validar si la relación lactato-albúmina es un factor pronóstico independiente para falla orgánica múltiple y para mortalidad en pacientes con sepsis grave y choque séptico especialmente una concentración de lactato mayor a 4mmol/L. De una muestra obtenida en un año de 54 pacientes, se encontró que la relación Lactato/albumina (OR 5.5; p = 0.033; 95% CI, 1.1~26.1), una relación PaO₂/FiO₂ (OR, 0.4; p = 0.043; 95% CI, 0.2~1.0) y un score de APACHE II (OR, 2.6; p = 0.049; 95% CI, 1.0~6.6) fueron predictores significativos de FOM, al realizar un control de las otras variables; no así, la reserva venosa, la depuración del lactato, el balance de líquidos y los niveles de lactato como factores pronóstico de falla orgánica múltiple al día 1. [17][4]

Existe evidencia reciente que sugiere que las alteraciones en el DIF aparente (DIFa) o en la brecha de iones fuertes (BIF) se asocian a la gravedad de la inflamación, sugiriendo que el estado ácido base abordado a través de la teoría ácido base de Stewart podría ser superior a otros marcadores ácido base al predecir mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Zampieri realizó un estudio unicéntrico, de tipo cohorte prospectiva, en un hospital de tercer nivel durante un periodo de dos años. En este midió múltiples mediadores inflamatorios en plasma y evaluó la asociación con variables ácido base. Se midieron 15 mediadores inflamatorios con múltiples interleucinas (IL1 β , IL2, IL4, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL17, TNF, IFN α , factor de crecimiento vascular endotelial, (VEGF), quimiocina CXC motif ligand (CXCL)1, y proteína quimioattractora de monocito (MCP)1. En total se incluyeron al estudio 44 pacientes, y se encontró que el DIFa se asociado negativamente con IL10 e IL 17, siendo independiente de la gravedad de la enfermedad, con tanto el BIF y el DIFa asociados con incremento en la inflamación. [27]

En el 2016 en el Hospital Infantil de México, el Dr Diego Garay realizó una comparación del abordaje clásico y el abordaje físico químico para el análisis de gasometrías arteriales en pacientes de UTIP siendo un estudio de tipo prospectivo observacional. Realizaron un análisis descriptivo de 985 gasometrías de 87 pacientes (*gasometrías x paciente*: 11) encontrando: pH 7.41 (6.96-7.67), lactato 2.4 (0.1-16), HCO₃ 21.94 (3.5-48.3), DIFa 29.85 (-0.02-61.79), DIFe 22.73 (3.98-49.64), BIF 7.12 (-25.73 – 41.98). En cuanto a su análisis estadístico: n87, utilizando la 1ª gasometría al ingreso encontraron 60% más diagnóstico de acidosis mediante modelo de Stewart p: <0.001. Sin embargo, como limitaciones se encuentran que es un estudio observacional y con solo dos pacientes con choque séptico en los cuales los niveles de DIFa se encontraban por debajo de 28. [36]

Entre los estudios que comparan los parámetros resultantes del método de Stewart contra los parámetros habituales tales como anion gap, exceso de base, o lactato en poblaciones críticamente enfermas, en el 2013, Moviati y cols. realizaron un estudio prospectivo observacional en 3 unidades de terapia intensiva en pacientes adultos ingresados por múltiples patologías. En este se tomaron niveles de pH al ingreso, el día que los niveles de pH estaban dentro de rangos normales (en días 3 al 5 de estancia en terapia intensiva) y al egreso de esta. Se calculó bicarbonato, exceso de base, DIFa, DIFe y Anion Gap incluyéndose 312 pacientes en el estudio y se dividieron de acuerdo con resultados en 3 grupos: Un grupo con 137 pacientes con equilibrio ácido base (EB y PaCO₂ normal), 75 con acidosis metabólica con EB \leq 2 y 74 pacientes con alcalosis metabólica (EB \geq 2). Veintiséis paciente se excluyeron porque a los 3 a 5 días tenían un componente respiratorio (PaCO₂ anormal), pero fueron

considerados para el análisis de regresión. En el grupo catalogado como sin desequilibrio ácido base se encontraron niveles de DIFa menores a valores normales 36.6 ± 3.6 mEq/l, en la mitad de los sujetos, esto secundario a hipercloremia. Secundariamente se observó que los niveles de la brecha de iones fuertes (la diferencia entre DIFa – DIFe) persisten elevados en comparación con sujetos sanos, pudiendo traducir hipoperfusión o disfunción hepática. [37]

Szrama y Smuszkiewicz en el 2016 analizaron los gases arteriales de 43 pacientes sépticos adultos en terapia intensiva desde su ingreso hasta su egreso de esta, categorizándolos de acuerdo con los valores de exceso de base comparándose entonces el método tradicional contra el modelo de Stewart. Se encontró que, a pesar de contar con valores de exceso de base dentro de parámetros normales, existía una acidosis representada por disminución en la DIF, concluyendo que pueden encontrarse alteraciones ácido base “escondidas” bajo valores normales de exceso de base y pH, sin embargo, no se estudió su asociación con mortalidad. [38]

En el 2016, Gucyetmez y Korkut estudiaron retrospectivamente la relación entre DIFsL –sin lactato- (definido como $Na + K + Ca - Cl$), DIFa ($Na + K + Ca - Cl - lactato$) y mortalidad al ingreso a terapia intensiva incluyendo una muestra de 1609 adultos. Se dividieron en 3 grupos de acuerdo a la presencia de valores de DIFsL (SIDsL < 38 mmol/L, un SIDsL normal 38-40 mmol/L, y SIDsL 40 mmol/L), encontrando que entre los factores que afectaron mortalidad posterior al análisis de regresión logística multivariada un incremento en la mortalidad de 2.55 veces (1.003-6.47) con valores de SIDsL bajos ($p:0.049$), con limitaciones el hecho de que sea retrospectivo, la ausencia de toma de magnesio y albúmina, por lo que no se pudo realizar un análisis de Stewart más completo. [39]

En el 2016 Ho Kwok M y colaboradores realizaron un estudio unicéntrico en un hospital de tercer nivel en población adulta, tipo cohorte donde estudiaron el valor pronóstico del BIF contra otros marcadores ácido base, por su cuenta o en combinación con un score de mortalidad, esto con un solo valor al ingreso a las unidades de terapia intensiva. En este estudio se encontró que el valor pronóstico del BIF (con lactato) es (AUROC 0.631 95% IC [0.611-0.652]) fue modesto e inferior a la concentración de lactato (AUROC 0.701, 95% IC [0.682-0.721]) en el paciente críticamente enfermo. El BIF sin lactato es aún más bajo (AUROC 0.591, IC95% 0.50-0.54).

Sin embargo, es importante mencionar que de 6878 pacientes se encontró una mortalidad de 13.4% (924 pacientes). De estos solo 436 presentaba choque séptico, de los cuales 112 de 324 fallecieron. Es una sola medición del paciente, realizada a la llegada a terapia intensiva, la mitad de los pacientes

además postquirúrgicos, por lo que realmente no toma en consideración el manejo que estos pacientes pudiesen haber tenido y su repercusión en marcadores de ácido base. [27]

Recientemente (2018), Satoshi Kimura y colaboradores realizaron una revisión de la literatura en búsqueda de estudios previos donde se compara el abordaje ácido base con el método tradicional y el de Stewart, comparando su valor diagnóstico o pronóstico. Ellos mencionan, y se puede evidenciar en la búsqueda de la literatura para la base de este protocolo,

que existe discordancia en general al realizar el diagnóstico de alteraciones ácido base, en parte porque el cálculo de cada variable difiere para empezar desde su definición, y su fórmula. Menciona también que existen diferencias en los resultados al ser procesados con gasómetro o en laboratorio central. Así mismo algunos estudios no refieren incluso valores de referencia. [31]

LACTATO COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE SEPSIS

Las concentraciones de lactato reflejan el balance entre la producción de este y su depuración. Durante la glucólisis en un estado en reposo, la mayoría de la glucosa es convertida en piruvato. El piruvato es metabolizado a través de una vía aeróbica en Acetil-CoA por la piruvato deshidrogenasa (PDH) para entrar al ciclo del ácido tricarboxílico, que es la principal fuente de energía en el metabolismo celular. Durante un evento de estrés, la demanda de oxígeno tisular es mayor a la disponibilidad de este lo cual lleva a hipoxia celular. Esta hipoxia celular induce un cambio del metabolismo aeróbico al anaeróbico en donde la PDH es inhibida dando origen a la formación de piruvato en lactato por medio de la lactato deshidrogenasa (LDH). Un evento de sepsis así como otros estados inflamatorios, aceleran la glucólisis llevando a una sobreproducción de lactato. Normalmente el hígado remueve 70% del lactato. Cuando el flujo hepático disminuye a un 25% de lo habitual, la capacidad de metabolizar el lactato se encuentra disminuido, así como su depuración. [40]

En el 2016, el equipo de trabajo de la Sociedad de Cuidados en Medicina Crítica y la Sociedad Europea de Medicina de Terapia Intensiva publicaron el 3er consenso internacional de definiciones para choque y choque séptico (Sepsis3) en el que se menciona que los pacientes ADULTOS con choque séptico pueden estar clínicamente identificados por un requerimiento de vasopresores para mantener una presión arterial media de 65mmHg o mayor y un nivel de lactato sérico superior a 2 mmol/l (>18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia. Esta combinación se asocia con tasas de mortalidad hospitalaria superiores al 40%. [9]

En niños, varios estudios observacionales han demostrado una asociación de niveles elevados de lactato en sangre con resultados adversos en el shock séptico. Sin embargo, el umbral óptimo para

definir “hiperlactatemia” aún no está claro. En un estudio de la UCIP, la tasa de mortalidad infantil con hipotensión que requiere vasopresores con lactato superior a 2 mmol/L fue del 32,0% en comparación con el 16,1% si el lactato fue menor o igual a 2 mmol/L. Otros estudios mencionan niveles por arriba de 4mmol/L asociados a mortaildad. [1]

En una cohorte prospectiva en 77 niños en urgencias, la normalización del lactato (segundo lactato <2mmol/L) dentro de las primeras 2-4 horas posterior a su presentación, se asocio a una disminución en el riesgo de persistencia de disfunción orgánica (RR ajustado, 0.47; 95% IC (0.29-0.78). Sin embargo, la depuración del lactato, definido por los autores como una disminución del lactato sérico mayor al 10% entre la primera y la segunda medida en pacientes con una medida inicial mayor a 2mmol/L, no se asoció a una disminución en el riesgo de persistencia de disfunción orgánica (RR 0.70, 0.35-1.41). [41] Sin embargo, no hay ensayos clinicos aleatorizados que den información clara sobre su evaluación y manejo en niños.

SCORE PELOD2

Describir la gravedad de una enfermedad en un paciente críticamente enfermo es de suma importancia. En estudios clínicos, puede utilizarse un marcador lo suficientemente acucioso que indique la gravedad de la enfermedad como una medida o variable de desenlace. El síndrome de falla orgánica múltiple es un buen candidato como marcador de gravedad de la enfermedad ya que la FOM es la principal causa de muerte en las unidades de terapia intensiva pediátrica y de adultos. [42]

En la actualidad existen varias definiciones de falla orgánica múltiple. En la UTIP, la relación entre el número de disfunciones orgánicas, como variable cuantitativa, y la mortalidad es mejor que entre la ausencia y presencia de FOM, como variable dicotómica y mortalidad. [43]

Los scores de FOM en adultos fueron desarrollados utilizando mortalidad como variable dependiente. Basado en esto es que se crearon: PMODS (pediatric multiple organ dysfunction score), PELOD (pediatric logistic organ dysfunction score), SOFA (pediatric sequential organ failure assessment).

El PELOD fue creado en 1999 y es hasta ahora el score más utilizado cuando se intenta describir la gravedad de pacientes pediátricos con falla orgánica múltiple. Las variables tomadas en cuenta en su segunda versión, es decir el PELOD2, (una calibración del PELOD original) son casi todas las del PELOD original (la escala de coma de Glasgow, reacción pupilar, FC, TAS, creatinina, PaO₂/FiO₂, PaCO₂, ventilación mecánica, leucocitos totales, cuenta plaquetaria, AST, tiempo de protrombina, INR) y el P-MODS, (lactato, PaO₂/FiO₂, bilirrubina, fibrinógeno, y BUN). [42]

Así mismo se agrega la TAM ya que se ha considerado un buen marcador de perfusión orgánica en población adulta. [44]

Se retiraron finalmente las variables de AST, INR, fibrinógeno, BUN, bilirrubina, TAS y se dejó TAM para describir disfunción cardiovascular. La disfunción hepática solo se asocia a mortalidad en PELOD solo en 0.1% y no predijo muerte por el score PMODS. [44]

El PELOD 2 incluye 10 variables que involucran 5 disfunciones orgánicas. Para cada variante el nivel de gravedad va de 0 a un máximo de 6. Al calcular el score, calcula un porcentaje de riesgo de muerte. Se toman en cuenta las siguientes consideraciones:

- Si una variable es medida más de una vez en 24h, el peor valor es el que se toman en cuenta para el cálculo del score.
- En disfunción neurológica Se tomará el valor más bajo obtenido en la escala de coma de Glasgow. Si el paciente está sedado, estime el valor de Glasgow antes de la sedación.
- Reacción pupilar: si no están reactivas deben estar >3 mm.
- En disfunción cardiovascular: La FC y la TAM deberán de ser registradas durante periodos donde no haya agitación o llanto.
- Disfunción respiratoria: PaO₂ solo valores arteriales, Pao₂/FiO₂: se considera normal en pacientes con cardiopatía congénita. Paco₂ puede ser obtenida de muestra arterial, capilar o venosa.
- Ventilación mecánica con mascarilla no es considerada ventilación mecánica invasiva. [42]

La medición diaria de este tipo de scores ha probado ser de gran utilidad. En el estudio realizado por Leteurtre se encontró que el SCORE de PELOD2 se encontraba ampliamente relacionado a mortalidad, siendo significativamente más alto ($p < 0.0001$) en no sobrevivientes que en sobrevivientes (media 14.9 [DE6.1] vs media 4.2 [DE 3.2]). Las disfunciones respiratorias y neurológicas son los marcadores más importantes, correspondiendo a 48% y 39% de la varianza con respecto al riesgo de mortalidad.

A diferencia de la primera versión, el PELOD2 tiene una distribución distinta, es un score continuo que puede tener un valor que va desde 0 a 33 puntos.

TABLA 6. Puntaje máximo de cada disfunción en el score PELOD2

Disfunción	Valor máximo en cada disfunción
Neurológico	9
Respiratorio	8
Cardiovascular	10
Renal	2
Hematológico	4

Existe evidencia de que estos scores de falla orgánica múltiple (PELOD, SOF, MOD) pueden ser una herramienta útil en investigación clínica utilizándolos como variable de desenlace cuando la mortalidad no puede o no se desea sea el objetivo primario, lo cual cobra mayor importancia en unidades de terapia intensiva pediátrica en comparación con UTI de adultos. [45]

En el caso del PELOD2 se observa que a scores entre 8 y 10 la mortalidad hay un incremento marcado en la probabilidad de mortalidad iniciando en un 10%. [42]

TABLA 7: SCORE PELOD2 VARIABLES [46][41]

Disfunción de órganos y variables ^a	Puntos y niveles de severidad						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurológico^b							
-Puntaje coma Glasgow	≥ 11	5 a 10			3 a 4		
-Reacción pupilar	Ambos reactivos					Ambos fijos	
Cardiovascular^c							
-Lactato (mmol/L)	< 5	5-10.9			≥ 11,0		
-Presión arterial media (mmHg)							
0 a < 1 mes	≥ 46		31-45	17-30			≤ 16
1 a 11 meses	≥ 55		39-54	25-38			≤ 24
12 a 23 meses	≥ 60		44-59	31-43			≤ 30
24 a 59 meses	≥ 62		46-61	32-44			≤ 31
60 a 143 meses	≥ 65		49-64	36-48			≤ 35
≥ 144 meses	≥ 67		52-66	38-51			≤ 37
Renal							
-Creatinina (umol/L)							
0 - < 1 mes	≤ 69		≥ 70				
1 a 11 meses	≤ 22		≥ 23				
12 a 23 meses	≤ 34		≥ 35				
24 a 59 meses	≤ 50		≥ 51				
60 a 143 meses	≤ 58		≥ 59				
≥ 144 meses	≤ 92		≥ 93				
Respiratorio^d							
-PaO2/FiO2	≥ 61		≤ 60				
-PaCO2	≤ 58	59-94		≥ 95			
-Ventilación invasiva	No			Yes			
Hematología							
-Leucocitos (109/L)	> 2		≤ 2				
-Plaquetas (109/L)	≥ 142	77-141	≤ 76				

Logit (mortality) = -6.61 -t- 0.47 x PELOD-2 score.

Probability of death = 1/(1 -t- exp [-logit(mortality)]).

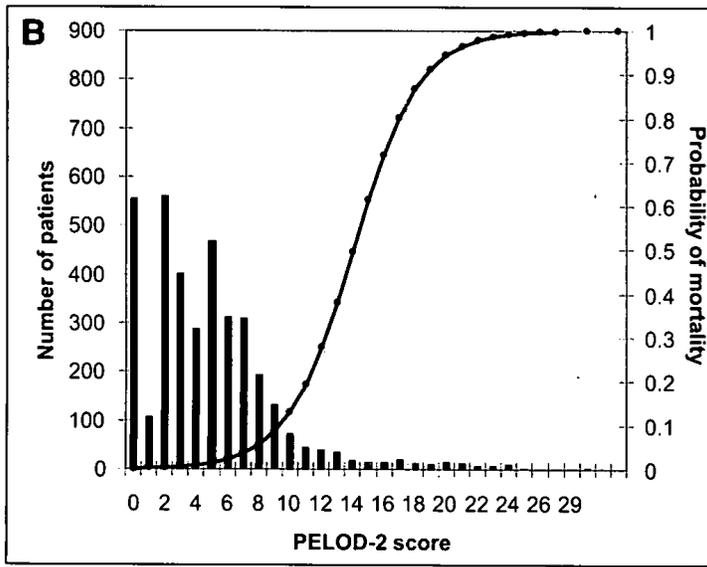


Figura 4. Relación entre score PELOD2 y probabilidad de muerte. Imagen obtenida de Leteurtre Stephane PELOD2: An update of the Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La interpretación del desequilibrio ácido base en los pacientes con choque séptico se realiza habitualmente mediante el método tradicional, mediante el abordaje de Henderson Hasselbach que determina el estado actual del paciente.

Sin embargo, otro método, el teorema de Stewart, ha sido empleado en otras patologías de pacientes gravemente enfermos y en pacientes adultos, con un potencial valor pronóstico; sin embargo, poco estudiado en población pediátrica con choque séptico.

No existen estudios que evalúen el valor pronóstico del desequilibrio ácido base, medido mediante la diferencia de iones fuertes (DIFa y DIFe) y la brecha de iones fuertes (BIF) al ingreso de los pacientes, para predecir la persistencia o incremento en la disfunción orgánica (gravedad), medido esto último mediante un score de disfunción orgánica (PELOD2) en pacientes pediátricos con choque séptico. Esto a pesar de que se ha visto que en otros estudios puede documentarse sin desequilibrio ácido base mediante el método tradicional.

Es por lo anterior que nos hicimos la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACION

- En pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico que son atendidos en el servicio de urgencias del HIMFG:
¿Cuál es la utilidad de la diferencia de iones fuertes y la brecha de iones fuertes, para pronosticar gravedad (persistencia de disfunción orgánica) medido a las 72hrs mediante el score PELOD2?

JUSTIFICACION

La sepsis grave y choque séptico son una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. El reconocimiento temprano, su evaluación y tratamiento son cruciales para el desenlace del paciente dado que la mayoría de los pacientes que mueren de sepsis sufren de choque refractario y/o falla orgánica múltiple.

Hasta el momento, las investigaciones realizadas abordando los trastornos ácido base en pacientes críticamente enfermos bajo el modelo de Stewart, son muy heterogéneas entre sí tanto en criterios de inclusión, como en variables a tomar en cuenta para los cálculos pertinentes con respecto al estado ácido base. Sobre la diferencia de iones fuertes, y la brecha de iones fuertes, reportan una sola medición tardía (generalmente al ingreso a terapias intensivas), es decir posterior al inicio del tratamiento en otras unidades (urgencias, quirófano, hospitalización), y sin enfocarse en los cambios posibles posteriores al manejo instituido y a la evolución del trastorno, además de que pocos son específicamente realizados en pacientes con choque séptico.

El corroborar que estas mediciones (DIF y BIF) pueden pronosticar la presencia y persistencia de gravedad mediante disfunción orgánica con el score PELOD-2 permitiría identificar pacientes con un estado de gravedad, que muchas veces NO se refleja al estudiarse mediante métodos más tradicionales. De esta manera, podríamos establecer o modificar medidas terapéuticas o de monitoreo con antelación, así como también ingresos tempranos a unidades de terapia intensiva desde los servicios de urgencias, pudiendo impactar en la sobrevida de estos pacientes con choque séptico, y por lo tanto disminuir el impacto de la enfermedad.

HIPÓTESIS:

General:

En pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico que son atendidos en el servicio de urgencias de HIMFG, el DIF y BIF tendrán una adecuada capacidad para predecir la persistencia de disfunción orgánica.

Específicas:

La presencia de un DIF < 40 al ingreso incrementará más de 2.5 veces el riesgo de persistencia de disfunción orgánica medido mediante escala PELOD 2 a las 72 h en pacientes pediátricas con choque séptico o sepsis grave que ingresar al servicio de urgencias del HIMFG.

La presencia de un BIF > 2 al ingreso incrementará más de 2.5 veces el riesgo de persistencia de disfunción orgánica medido mediante escala PELOD 2 a a las 72 h en pacientes pediátricas con choque séptico o sepsis grave que ingresar al servicio de urgencias del HIMFG.

La presencia de un DIF <40 al ingreso incrementara más de 2.5 veces el riesgo de persistencia de disfunción orgánica en comparación con niveles de lactato arriba de 2mmol/l, medido mediante escala PELOD 2 a a las 72 h en pacientes pediátricas con choque séptico o sepsis grave que ingresar al servicio de urgencias del HIMFG.

La presencia de un BIF >2 al ingreso incrementara más de 2.5 veces el riesgo de persistencia de disfunción orgánica en comparación con niveles de lactato arriba de 2mmol/l, medido mediante escala PELOD 2 a a las 72 h en pacientes pediátricas con choque séptico o sepsis grave que ingresar al servicio de urgencias del HIMFG.

OBJETIVO:

General:

-Evaluar la capacidad del DIF y BIF como predictores de persistencia de gravedad medido por escala PELOD2 en pacientes pediátricos con choque séptico y sepsis grave en el servicio de urgencias del HIMFG.

Específico:

-Determinar el grado de asociación entre el DIF medido al ingreso con la persistencia de disfunción orgánica medido mediante escala PELOD2 a las 72 h en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico.

-Determinar el grado de asociación entre el BIF medido al ingreso con la persistencia de disfunción orgánica medido mediante escala PELOD2 a las 72 h en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico.

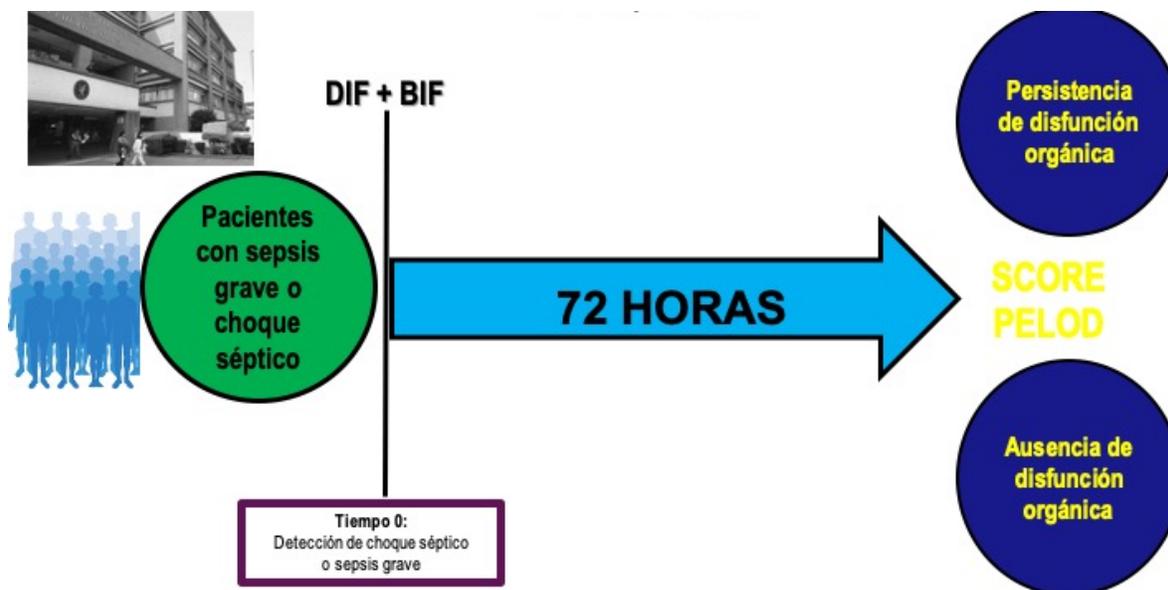
- Comparar la capacidad del DIF inicial contra el lactato inicial como marcadores de persistencia de disfunción orgánica en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico que ingresan al servicio de urgencias del HIMF

-Comparar la capacidad del BIF inicial contra el lactato inicial como marcadores de persistencia de disfunción orgánica en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico que ingresan al servicio de urgencias del HIMFG

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO METODOLÓGICO

- Estudio por sus componentes: observacional, analítico, longitudinal, de tipo cohorte prospectiva.
- Método de selección de la muestra: No probabilístico, secuencial.
- Población: pediátrica con diagnóstico de sepsis grave o choque séptico que fueron ingresados en el servicio de urgencias durante el periodo de estudio.



DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

1. Ingresó paciente a urgencias donde se detectó sepsis grave y/o choque séptico, cumpliendo criterios antes mencionados por el Colegio Americano de Medicina Crítica (Choque séptico presencia de sepsis más disfunción cardiovascular, que es la presencia de hipotensión arterial o necesidad de fármacos vasoactivos posterior a reanimación hídrica, y sepsis grave: Sepsis con disfunción orgánica cardiovascular, SDRA, o 2 o + disfunción. orgánica.): TIEMPO CERO DE COHORTE.

Se recabaron resultados de estudios tomados de manera inicial y a las 2 horas, como parte del estándar de manejo del paciente en estado crítico con sepsis grave o choque séptico estipulado dentro de las guías del servicio de urgencias: pH, HCO₃, EB, lactato, anion gap, Na, K, Cl, CO₂ y albúmina y calcio, los cuales fueron tomados dentro de los primeros minutos de llegada y realizado el diagnóstico de sepsis o choque séptico. Se tomaron variables clínicas como escala de

- alerta temprana (PEWS), Glasgow, reacción pupilar y tensión arterial media y se apuntaron datos en hoja de resucitación.
2. Se recabaron hojas mismo día de inicio de manejo o al día siguiente (en caso de que el paciente haya ingresado durante el turno vespertino o nocturno). Se calcularan DIF a, DIF e, BIF de ambas tomas y score PELOD2 a su ingreso.
 3. Dentro de las primeras 24hrs se dio a conocer al familiar la carta de consentimiento informado para que los datos de laboratorio de su hijo participaran en el estudio. Esto se realizó en oficina de urgencias por el médico tratante o residente de urgencias de mayor jerarquía (durante la guardia). Si el paciente pudo o estaba en condiciones de asentir (neurológica y hemodinámicamente estable) se le solicitó también autorización.
 4. A las 72hrs se tomaron parámetros de laboratorio nuevamente (cuenta leucocitaria, cuenta plaquetaria), gasometría arterial (paO₂, paCO₂, lactato), función renal (creatinina); así como también se tomaron variables clínicas como escala de alerta temprana (PEWS), Glasgow, reacción pupilar y tensión arterial media para el cálculo de PELOD2, cálculo realizado por el investigador.
 5. Se apuntaron resultados en la parte de atrás de la hoja de reconocimiento y resucitación de choque séptico del servicio de urgencias.
 6. Con base en estos resultados se calculó DIFa, DIFe y BIF. En la página acibase.org
 7. Se recolectaron variables de cada paciente a través del expediente clínico electrónico y se llevó registro en hoja de recolección en sistema SPSS.
 8. Análisis de resultados se realizaron por investigadora principal y segundo investigador.

CRITERIOS DE SELECCION:

- Criterios de Inclusión:
 - Pacientes mayores de un mes y menores de 18 años
 - Cualquier sexo
 - Que ingresaron a través del servicio de urgencias del HIMFG.
 - Pacientes que contaron con al menos fiebre en las últimas 24-72hrs y cualquiera de los otros criterios de respuesta inflamatoria sistémica con sospecha o confirmación de foco infeccioso + disfunción cardiovascular, que amerite la administración de rehidratación hídrica de acuerdo con las guías de la sociedad de medicina crítica.
 - Con consentimiento informado post reanimación
- Criterio de exclusión:
 - Paciente con manejo previo por sepsis o choque séptico en otra unidad, previo a su llegada al hospital
 - Pacientes con lesión renal crónica, tubulopatías
 - Pacientes con cetoacidosis diabética
 - Pacientes con edema pulmonar
 - Pacientes con choque hemorrágico

- Pacientes con politrauma
- Paciente postquirúrgicos
- Pacientes terminales
- Pacientes con hepatopatía
- Paciente con antecedente de paro cardiorrespiratorio en los últimos 6 meses

- Criterios de Eliminación:
 - Paciente en quien no se realizó tratamiento de sepsis grave y/o choque séptico de acuerdo con las guías de la SCCM
 - Paciente que ingresa y dentro de las primeras 24hrs ingresa a hemodiálisis.
 - Paciente con recolección de datos incompletos
 - Paciente que fallece antes de la toma de laboratorios para corroborar estado ácido base y datos de disfunción orgánica.

VARIABLES:

Tabla 6. Variables Demográficas:

Variable	Definición conceptual/operacional	Obtención de Dato	Tipo de Variable Escala medición	Unidad de Medición
Sexo	Conjunto de características biológicas que definen al espectro humano como mujeres y hombres. Definición operacional: Presencia de genitales externos de características masculinas o femeninas.	Obtenido del expediente clínico	Cualitativa Nominal	
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Obtenido del expediente clínico	Numérica Continúa	Años
Tiempo de estancia en Urgencias	Días que permaneció hospitalizado en el departamento de urgencias	Obtenido del expediente clínico	Cuantitativa Discreta Medida en días	Horas
Tiempo de estancia hospitalaria	Días de estancia intrahospitalaria	Obtenido del expediente clínico	Cuantitativa discreta Medida en días	Horas
Intubación Endotraqueal	Introducción de cánula a través de boca hacia tráquea para permitir la ventilación mecánica, asociada a reventó de sepáis grave o choque séptico	Obtenido del expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	SI / NO
Agente Vasoactivo	Fármaco que causa un aumento en la presión arterial o mejora el cronotropismo	Obtenido del expediente clínico	Cualitativa Nominal	SI o NO

Tipo de agente vasoactivo	Fármaco utilizado con diferentes propiedades entre ellas como inotrópico o vasopresor	Obtenido del expediente clínico	Cualitativa Nominal	
Reanimación Hídrica	Administración de volumen hídrico (solución cristaloide) en cargas de 10 a 20ml/kg dosis	Obtenida de hoja del expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Si o NO
Lactato inicial	Producto del metabolismo anaerobio en el cual el piruvato, proveniente de la glucólisis no ingresa al ciclo de Krebs como normalmente ocurre en condiciones aeróbicas, sino que en su lugar pasa a convertirse en ácido láctico	Obtenido de la gasometría inicial, tomada a la llegada del paciente y previo a manejo médico. Unidad mmol/l	Cuantitativa continua	mmol/l
Sepsis	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en presencia de infección sospechada o comprobada	Obtenido del expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Si / NO
Sepsis grave	La presencia de sepsis con disfunción cardiovascular, síndrome de distrés respiratorio aguda o dos o mas fallas orgánicas			
Choque Séptico	Infección que lleva a una disfunción cardiovascular (hipotensión, uso de drogas vasoactivas, alteración de la perfusión) o no cardiovascular.	Obtenido de expediente clínico,	Cualitativa dicotómica	Si o NO
Falla Orgánica Múltiple	Disfunción aguda y potencialmente reversible disfunción de 2 o mas órganos o sistemas que es causada por multiples factores clínicos	Obtenido del expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Si o NO
Mortalidad	Cese de las actividades vitales, valorado durante los 28 días posterior a su ingreso a urgencias	Obtenido del expediente clínico	Cualitativa dicotómica	Si o NO
Anion GAP	La brecha aniónica o anión Gap. Diferencia entre los cationes y aniones medidos en suero, plasma u orina.	Obtenido de la gasometría inicial Valor normal	Cuantitativa continua	mmol/l

	$[Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]_{SEP}$			
Exceso de Base	El exceso de base es una figura calculada que se deriva del PaCO ₂ y el pH arterial.	Obtenido de la gasometría inicial. El valor normal está en alguna parte entre -2 y +2.	Cuantitativa continua	Mmol/l
PEWS Pediatric Early Warning Score	Herramienta que permite detectar de forma precoz el deterioro de la estabilidad hemodinámica	Obtenido de expediente clínico: 0-1: Continuar monitorización 2: Se debe revisar al paciente por enfermería, bajo riesgo 3-4: riesgo intermedio, revisión por médico y enfermera ≥5: Riesgo alto, se recomienda valoración por equipo de respuesta temprana	Cuantitativa continua	Parámetros en tabla en anexo VII

Variable INDEPENDIENTE:

1. Diferencia de iones fuertes aparente (DIFa).

Definición conceptual: Los iones fuertes son aquellos que se disocian completamente en una solución acuosa, representa el balance de la carga neta de los iones capaces de disociarse completa o casi completamente.

Definición operativa: $DIF = (Na+K+Mg+Ca) - (Cl + Lactato)$.

Con un valor anormal: Menor a 40 Categoría: cualitativa

Escala de medición: dicotómica Unidad de medición: Si/NO

2. Diferencia de iones fuertes efectiva.

Definición conceptual: La diferencia de iones fuertes que al calcularse toma en cuenta la electroneutralidad. Esta es calculada gracias a la suma de HCO₃, ácidos débiles (albumina y fosfato).

Definición operativa: $[HCO_3^-] + [albumina] \times (0.123 \times pH - 0.631) + 2 \times [fosfato] \times (0.309 \times pH - 0.469)$

Valor anormal: menor a 40 Categoría: cualitativa

Escala de medición: dicotómica Unidad de medición: SI/NO

3. Brecha de Iones Fuertes:

Definición conceptual: Es la diferencia entre la diferencia de iones fuertes aparentes menos la diferencia de iones fuertes efectiva.

Definición operativa: Es la diferencia entre la diferencia de iones fuertes aparentes menos la diferencia de iones fuertes efectiva. Con valor anormal mayor a 2

Categoría: cualitativa Escala de medición: dicotómica, Unidad de medición: SI/NO

Variable DE RESULTADO o DEPENDIENTE:

1. Persistencia de Gravedad medida mediante Score PELOD-2

Definición conceptual y operacional: Paciente quien persiste clínicamente grave (mismo score o mayor que el calculado a su ingreso), cuantificado mediante score o escala de disfunción orgánica, la cual es un modelo clínico y de laboratorio desarrollado con regresión logística multivariada el cual identifica 10 variables que valoran la disfunción de 5 órganos con un puntaje de hasta 33 puntos. Cálculo de cada disfunción orgánica con la variable con la mayor cantidad de puntos. Al dar la puntuación, calcula mortalidad.

- Definición operacional: Paciente quien persiste con el mismo score PELOD o más alto que el de su ingreso.

- Cualitativa dicotómica Escala: SI / NO

Tabla 7. VARIABLES CONFUSORAS

Tipo de Variable.	Definición conceptual/Operacional	Técnica de medición	Tipo de Variable.
Enfermedad de Base	Alteración leve o grave del funcionamiento normal de un organismo o de alguna de sus partes debida a una causa interna o externa.	Obtenido del expediente clínico	Cualitativa nominal
Comorbilidad	Enfermedad asociada que presente el paciente diagnosticado previamente al momento de su ingreso al servicio de urgencias (oncológica cardiopatía, neumopatía,	Obtenido del expediente clínico	Cualitativa nominal

	neurológica, pacientes con inmunosupresión)		
--	---	--	--

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN:

- Se realizó un análisis descriptivo de la población para obtener las medidas de tendencia central y dispersión en variables cuantitativas, media y desviación estándar en caso de distribución normal o mediana y valor mínimo y máximo en caso de distribución no normal.
- Para variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y porcentajes.
- Se determinaron diferencias para variables cualitativas con X²
- Para variables cuantitativas dependiendo de la distribución se utilizó T de Student o U de Mann Whitney.
- Se determinaron los riesgos relativos de las variables independientes y se realizó un modelo de regresión logística multivariado para ajustar resultados con las variables de confusión, con un valor de p menor de 0.05.
- Se determinó una diferencia estadísticamente significativa si el valor de p es menor de 0.05
- Se utilizará software estadístico SPSS v25.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se realizó el cálculo dividiendo la probabilidad de presentar dicho evento entre los expuestos, basados en el estudio de Gucyetmez del 2016, [39] en donde se encontraron que posterior a la realización de la regresión logística multivariada con pasos ascendentes de forma condicional, los pacientes con DIF por debajo de 38 tienen un OR de 2.55 (1.003-6.47) con una p de 0.047.

Se calcula el tamaño de muestra con la siguiente fórmula:

$$OR = w = \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)} \Rightarrow wp_2(1-p_1) = p_1(1-p_2) \Rightarrow p_1(1-p_2+wp_2) = wp_2 \Rightarrow$$

$$\Rightarrow p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2)+wp_2}$$

Donde:

P1: Es la proporción en el artículo original del grupo con el desenlace

P2: Exposición del grupo sin el desenlace

W: Es el OR que el investigador quiere determinar entonces decidimos que este fuera de 2.55

Obteniendo una muestra de 84 pacientes, con un alfa de 0.05 y beta de 0.20 como mínimo, sin embargo, se incrementará un 30% el tamaño de muestra por las variables de confusión. Debido a que el periodo de seguimiento es corto y la mayor parte de las variables relacionadas con el tratamiento están estandarizadas consideramos que las variable potencialmente confusoras son la causa del choque séptico, las comorbilidades y si existen eventos previos. Estas variables están consignadas en los datos con la excepción de eventos previos.

CONSIDERACIONES ETICAS

El proyecto se apegó a las recomendaciones internacionales de la declaración de Helsinki 2013 de la Asociación Médica Mundial “Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos”, y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación.

El presente estudio según el artículo 17 del Reglamento de la Ley General en Materia de investigación se consideró un riesgo mínimo el cual engloba: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 Ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros.

En el presente estudio a todos los sujetos de investigación se les dio el tratamiento inicial convencional que reciben los pacientes con sepsis y disfunción cardiovascular o choque séptico. A todos los padres o tutores de los pacientes se les dará a firmar el consentimiento informado.

Véase Anexo 6 y 7.

Factibilidad para completar el tamaño de muestra

En el servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez se realizó una cohorte prospectiva con la finalidad de determinar las diferencias en el cumplimiento de las fases de tratamiento de la primera hora según las guías mencionados de acuerdo con la presentación clínica del estado de choque con un total de 76 pacientes con diagnóstico de sepsis /choque séptico, con una incidencia en el periodo de estudio (2meses de 12.95). En este cabe mencionar que se encontró una adherencia a la herramienta dentro del paquete de identificación y reanimación reflejada en el tiempo de reconocimiento del estado de choque con una mediana de 10minutos (p25 10, p75 25), tiempo de reanimación hídrica 2min 5 (p25 20, p75 36), en el inicio antibiótico dentro de la primera hora en el 90% de los casos con hipodinamia, y 89% de los casos con hiperdinamia, así mismo en el 90% de los casos se realizo toma de gasometría dentro de la primera hora. (Información aun no publicada, departamento de Urgencias HIMFG).

En el servicio de urgencias del HIMFG se atiende por lo menos un paciente con choque séptico al día con una estancia en el servicio de urgencias desde momento cero hasta su ingreso a terapia intensiva de 6hrs en promedio.

CONTROL DE CALIDAD:

1. Se realizará capacitación a residentes de urgencias y pediatría (cada mes) para detección de choque séptico y toma de muestras, así como llenado de hoja de reconocimiento y resuscitación.
2. Se realiza calibración diaria de gasómetro en servicio de urgencias todas las mañanas y calibración en laboratorio central para electrolitos séricos, biometría hemática y pruebas de función renal.
3. Se realizará revisión de hoja de recolección para asegurar el llenado completo de la misma y así poder realizar los cálculos necesarios.
4. Se da seguimiento diario en cuanto a la evolución de los pacientes por medio del expediente clínico.

El cálculo de DIFa, DIFe, BIF, y score PELOD se hace mediante módulos analíticos computacionales: acidbase.org, espnic-online.org

RESULTADOS

Se ingresaron 162 pacientes en el periodo de estudio comprendido de febrero del 2020 a septiembre del 2021. Fueron excluidos 10 pacientes por antecedente de hepatopatía y se eliminaron veintinueve (por recolección de datos incompletos y que no pudieron ser completados durante la revisión del expediente, y un paciente falleció antes de poder tomar los estudios iniciales). Se incluyeron 123 pacientes. Las variables epidemiológicas y clínicas pueden observarse en la tabla 8. El 46% de la población fue femenina, siendo predominante el grupo de escolares con un 34%, seguido de los adolescentes en un 28%.

Las patologías de base que predominaron en nuestra población fueron oncológicas en más de la mitad de los casos (67%) y en segundo lugar un 11% de la población no contaba con patología previa, es decir era población sana.

En cuanto al motivo de ingreso predominaron las enfermedades infecciosas en un 84%, seguido de patologías respiratorias, entre las cuales se agregan los pacientes con sospecha de infección por COVID-19, resultando positivos mediante PCR para -SARS-COV2 ocho pacientes.

En cuanto al score de PEWS (pediatric early warning score) o escala de alerta temprana se encontró que casi el 90% de la población de manera inicial presentaba scores menores de 4 equivalente a pacientes estables o delicados, pero sin ameritar asistencia inmediata (tabla no. 9)

En cuanto al manejo establecido en los pacientes se observó que más de la mitad de los pacientes ameritaron una carga, (Tabla no.10) sin embargo, solo el 31% llegó a ameritar dos cargas. En tres pacientes no se administró volumen en forma de carga, sin embargo, en dichos pacientes se inició apoyo con agente vasoactivo. El inicio de líquidos se realizó con una mediana de 15 minutos, presentando respuesta favorable al manejo de líquidos el 55% de la población, ameritando apoyo aminérgico el 46%. En la tabla se muestra el uso de los diferentes inotrópicos y agentes vasoactivos utilizados en la población. Un 19% de la población ameritó ventilación mecánica invasiva. En cuanto al estado neurológico a su ingreso, que podría deberse en gran medida a hipoperfusión cerebral por el estado de choque, se encontró que casi el 90% no presentó un Glasgow menor de 14.

Tabla 8. Características basales de la población estudiada

		<i>n= 123</i>	%
EDAD	Menores de 1 año	6	5
	Lactantes	15	12
	Preescolares	25	20
	Escolares	42	34
	Adolescentes	35	28
SEXO	Masculino	66	54
	Femenino	57	46
Motivo Ingreso	Enfermedad Infecciosa	104	85
	Alteración neurológica	2	2
	Quirúrgico	4	3
	Enfermedad Respiratoria	10	8
	PIMS	3	2
Patología base	Enfermedad oncológica	82	67
	Sin patología previa	14	11
	Alteración sindrómica	3	2
	Enfermedad Urológica/nefrología	2	2
	Quirúrgica	9	7
	Enfermedad cardiológica	2	2
	Enfermedad reumatológica	7	6
	Enfermedad inmunológica	1	1
	Enfermedad Neurológica	3	2
PEWS	0-2	45	37
	3-4	64	52
	5	9	7
	>6	5	4
COVID		8	7

En la tabla no.11, se muestran los hallazgos de laboratorio de la población (mediana y percentil 25 y 75) en cuanto a los valores gasométricos iniciales y a las 2horas, posterior al manejo. Se observan diferencias estadísticamente significativas entre los valores iniciales y alas 2hrs en el caso del lactato (2.3vs 1.8 $p<0.0001$) y el pCO_2 (30.9 vs 32.7 $p=0.01$).

Tabla.9 Características del manejo inicial de pacientes con sepsis y choque séptico que ingresaron al servicio de urgencias del HIMFG.

		n	%
CARGAS (Sol. Hartmann)	0	3	2
	1	83	67
	2	38	31
TIEMPO: Dx a 1a carga	15 (10-30)*		
Respondió a Volumen		68	55
Ameritó uso de Aminas		56	46
Tiempo (horas) entre carga e inicio de De aminas	1(0.5-1)*		
Adrenalina			20
Norepinefrina		13	11
Dobutamina		1	1
Adrenalina+Norepinefrina		15	12
Norepinefrina+Dobutamina		1	1
Milrinona+Adrenalina		2	2
Ventilación Mecánica invasiva		23	19
GLASGOW			
14-15		109	89
13 --9		7	6
< 8		3	2
No especificado		4	3

*Mediana en minutos (percentil 25-percentil75)

Tabla No.10 Valores gasométricos iniciales y a las 2horas posterior al manejo inicial en urgencias

	Inicial			2 H			p
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
LACTATO	2.3	1.2	3.8	1.8	0.9	3.4	0.0007
Def Base	-2.55	-5.5	1.1	-1.85	-5.3	2	0.1192
Ph	7.43	7.37	7.49	7.41	7.35	7.48	0.0448
PCO2	30.9	25.2	38	32.7	27.3	41.2	0.0135
AG	10.4	4.9	13.1	9.1	4.9	12.3	0.0810
CL	110	107	114	111	106	115	0.0970

Test de Friedman

Se registraron las siguientes disfunciones orgánicas (Tabla No. 11): cardiovascular 46%, pulmonar 25%, y renal 22%. La mediana de estancia en urgencias fue de 10.5 horas, egresándose pacientes en

más de la mitad de los casos a pisos de hospitalización, con un 41% ingresándose a terapia intensiva. La mortalidad registrada a 27 días fue de un 7% aunque en urgencias se presentaron 3 defunciones.

Tabla No. 11, Disfunción orgánica y desenlaces

		<i>n</i>	%
Disfunción orgánica	Falla Cardiovascular	56	46
	Falla Pulmonar	33	29
	Falla Renal	27	22
Vena Cava (USG)		27	28
Enzimas Cardiacas		21	21
Estancia en urgencias*	10.5 (6-19)		
Destino	Hospitalización	63	54
	UTIP	47	41
	Sala COVID	2	2
	Patología	3	3
	Quirófano	1	1
Defunción 27días		9	7.5
*Horas (percentil 25-percentil 75)			

Se definió con persistencia de gravedad para fines de este estudio a aquellos pacientes en quienes la escala PELOD2 a las 72horas persistió se encontraba con un score igual o mayor a 8. Esto con base en que en estudios previos se ha observado que valores PELOD mayores de 8 conllevan un riesgo de mortalidad arriba del 10%. [42] No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto sexo o grupo etario en los grupos mencionados. PELOD <7: 80% vs 90% p:0.088, y con un PELOD ≥8: 20% vs 10% con una p: 0.088

Como sería de observarse existe una mayor respuesta a volumen en los pacientes del grupo con mejoría (65%vs13%), en escala PELOD2. Cincuenta y seis pacientes (46%) ameritaron el uso de aminas. Llama la atención que se tuvo una mayor respuesta a aminas en aquellos pacientes con gravedad medida por escala PELOD2 a las 72horas (36% vs 87% p<0.0001)

Veintitrés pacientes (18.6%) del total, ameritaron ventilación mecánica. De estos, 14 pacientes se encontraron en el grupo de los que mejoraron (14%), mientras que, en el grupo de gravedad, 9 de 23 pacientes (39%) ameritaron ventilación mecánica (p <0.0001).

Se encontró una mortalidad de 6.5% (8 pacientes) dentro de las primeras 72horas con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupo (1 vs 30.4% p<0.0001)

Tabla 12: Diferencias clínicas entre pacientes con y sin gravedad

	Mejoría		Gravedad		p
	n	%	n	%	
Sexo*					
hombre	53	53.00%	13	56.50%	0.7
mujer	47	47.00%	10	43.50%	
Grupo de edad**					
menor de 1 año	4	4.00%	2	8.70%	0.05
1 a 2 años 11 meses	14	14.10%	1	4.30%	
3 años a 5 años 11 meses	21	21.20%	4	17.40%	
6 años a 11 años 11 meses	32	32.30%	8	34.80%	
mayor de 12 años	28	28.30%	8	34.70%	
Responde a volumen***	65	65.70%	3	13.00%	0.0001
Responde aminas**	36	36.00%	20	87.00%	0.0001
VMI*	14	14.00%	9	39.10%	0.0001
Muerte***	1	1.00%	7	30.40%	0.0001

*: X², dos colas

**: X lineal, dos colas

***: Prueba exacta de Fisher, dos colas

En cuanto a los valores gasométricos, se observaron solamente diferencias estadísticamente significativas en las mediciones basales en la diferencia de iones fuertes efectiva, (45.7vs36.6 p:<0.0001 y en la brecha de iones fuertes (11.8vs-10.2, p: <0.001). Sin embargo, en las mediciones a las 2 horas tanto en la diferencia de iones fuertes aparente, efectiva y brecha de iones fuertes se encontró una diferencia entre ambos grupos. No se encontró diferencia en el anion gap basal ni a las 2 horas en ambos grupos. (Tabla 13)

Tabla 13: Diferencias de los componentes del BIF entre grupos con y sin gravedad

	Mejoría			Gravedad			Valor de p
	mediana	p25	p75	mediana	p25	p75	
DIF A basal	33.9	28.7	36.2	34.0	33.9	38.5	0.6
DIF E basal	45.7	36.8	58.0	36.6	27.5	45.7	0.0001
BIF basal	11.8	-1.7	30.7	0.4	-10.2	11.8	0.001

DIF A 2h	30.7	28.4	33.5	28.1	22.6	30.8	0.001
DIF E 2h	35.8	35.6	37.9	34.2	27.5	35.8	0.001
BIF 2h	5.1	0.0	7.4	0.0	0.0	9.2	0.0001
Delta BIF	11.4	-1.7	30.2	0.4	-10.2	11.4	0.001
Lactato Basal	2.6	1.3	3.4	3.88	1.4	4.9	0.128
Lactato 2horas	2.2	1.7	2.62	3.90	1.4	5.45	0.003
Cloro inicial	110.8	107	114	108.2	104	112	0.144
Cloro 2horas	112.2	106	115	110.7	106	115	0.657
Anion Gap inicial	10.1	4.9	13.1	12.0	4.8	15.5	0.06
Anion Gap a las 2h	8.7	4.8	11.9	10.1	7.3	14.3	0.08

Prueba U de Mann Whitney

DIF A=Diferencia de iones fuertes Aparante; DIF E= Diferencia de iones fuertes Efectiva; BIF= Brecha de iones fuertes

Al realizar las tablas cruzadas para la estimación del riesgo relativo se encontró que 30% de pacientes con lactato iniciales normales llegaron a presentar gravedad. Mientras que 67% de los pacientes con lactato anormal inicial no presentaron persistencia de gravedad. En cuanto a los valores de lactato a las dos horas, a pesar de que 22% de los pacientes presentaron mejoría en los valores de lactato, estos mismo persistían con gravedad. Sin embargo 70% de los pacientes cuyos valores empeoraron a las 2horas, no presentaron gravedad.

En cuanto al riesgo relativo no hubo una asociación entre el lactato inicial y persistencia de gravedad con un RR1.16 [IC95% .511-2.65].

En cuanto a las tablas cruzadas del lactato a las 2 horas, 22% de pacientes con mejoría en las cifras de lactato, presentaron persistencia de gravedad mientras que 42% con lactatos arriba de 2 presentaron persistencia de gravedad. Con valores de lactato anormales en la segunda toma, se observó 2.4 veces más riesgo de gravedad en pacientes que ingresaron al servicio de urgencias del HIMFG [IC95% 1.05-5.81].

En la tabla cruzada del valor inicial del BIF se observó que 17% de la población presentó valores dentro de rangos normales y aun así presentó persistencia de gravedad. De los pacientes con valores anormales, 35% presento persistencia de gravedad. Con valores anormales de BIF iniciales, hay 6.28 más riesgo de presentar gravedad [IC95% 2.61-15].

En la tabla cruzada del valor a las dos horas de la brecha de iones fuertes, 34% de los pacientes con valores con mejoría presentaban gravedad, mientras que 25% presentaron gravedad con valores de BIF que empeoraron con respecto al valor inicial. En cuanto al riesgo relativo no hubo una asociación entre el BIF a las 2 horas y persistencia de gravedad con un RR0.64 [IC95% .263-1.56]. (Tabla 14)

TABLA 14. OR de lactato inicial, a las dos horas, y brecha de iones fuertes inicial y a las 2 horas, de gravedad medida mediante escala PELOD2

	OR	IC [95%]
LACTATO INICIAL	1.16	.511-2.65
LACTATO A LAS 2HORAS	2.4	1.05-5.8
BIF INICIAL	6.28	2.61-15
BIF A LAS 2 HORAS	0.64	0.263-1.56

DISCUSION

A pesar de los recientes avances y esfuerzos en investigación en materia de salud, la sepsis y el choque séptico siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, siendo incluso la hospitalización más cara reportada. [47] Teniendo en cuenta el aumento de la mortalidad en el shock séptico, es de suma importancia encontrar predictores altamente sensibles de gravedad.

En cuanto a nuestra población de estudio llama la atención que en cuanto a la escala de alerta temprana (PEWS pediatric early warning score), el 89% de nuestra población contó con un score menor de 4 (37% score 0-2, y 52% score 3-4). Una puntuación de 0-2 indica que no hay cambios en el estado del niño y se acepta un monitoreo básico. Sin embargo, una puntuación de 3 a 4 corresponde a un empeoramiento del estado clínico, aunque aparentemente sin ameritar asistencia inmediata. [48] Esto es contradictorio ya que a pesar de que más de la mitad de los pacientes de nuestra población presentaron respuesta a volumen, el 46% de la población amerito el uso de agentes vasoactivos, cumpliendo forzosamente la definición de choque séptico, mientras el 54% restante presentó sepsis grave. Esto nos hace pensar que posiblemente NO estemos contabilizando de manera correcta la puntuación de PEWS o estamos sobreestimando el uso de aminas. En cuanto a la patología de base, el mayor porcentaje de pacientes contaron con patología oncológica, lo cual, dado el grado de inmunosupresión, los hace proclives a presentes procesos infecciosos, la cual fue obviamente el principal motivo de ingreso en el 85% de los casos.

A pesar de que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores al inicio y a las dos horas del lactato, no se observan valores tan elevados en las medianas y percentiles. Esto podría explicarse dado que más de la mitad de los pacientes presentan sepsis grave. Sin embargo, otra explicación podría ser que estamos supra estimando los pacientes con sepsis y choque séptico. Por eso se decidió realizar una estimación de del lactato solo en los pacientes con choque séptico encontrándose.

Se encontró también diferencias en el PCO2 con valores estadísticamente mayores (efecto alcalinizante) comparados con el PCO2 inicial, lo cual nos hace pensar que esto es secundario a que disminuyó el volumen minuto al disminuir la respuesta inflamatoria sistémica, al disminuir la taquipnea.

Se observa un apego a las guías de sobrevivir a las sepsis en cuanto a la identificación y manejo inicial del paciente con sepsis o choque séptico de acuerdo con lo reportado en los paquetes de identificación y resucitación inicial. [12] La mediana de tiempo entre el diagnóstico y el inicio de

restitución hídrica es de 15 minutos. Se observa en el 67% de los casos una sola administración de carga que suele ser con valores entre 10-20ml/kg. Se presentó respuesta a volumen en el 55% de los casos, con presencia de 46% de inicio de agentes vasoactivos, siendo más común el uso de adrenalina. Aproximadamente el 19% de la población presentó ventilación mecánica invasiva, cifra contrastante con el estudio SPROUT que reporta hasta un 74% de intubación en su población estudiada. [6]

En cuanto a la presentación de disfunción orgánica, a diferencia de lo mencionado en el estudio SPROUT de Weiss y colaboradores en el 2015, el mayor porcentaje de los pacientes presentaron disfunción cardiovascular 46% vs 70%, ya que de acuerdo con Weiss [22] lo más frecuente fue falla pulmonar 82.7% vs 25% en nuestra cohorte. El tiempo de estancia en nuestra unidad tuvo una mediana de 10 horas, lo cual en parte es debido al retraso en tiempo de ingresos a pisos de hospitalización y terapia intensiva secundario a sobredemanda de pacientes.

El anion gap (AG) y el exceso de base (EB) se utilizan comúnmente para evaluar las alteraciones ácido-base en la práctica clínica [49] El poder predictivo del AG y EB para la mortalidad había sido evaluado en la literatura en diferentes subgrupos de pacientes con resultados controvertidos. La razón principal podría ser que AG carece de sensibilidad y especificidad debido a simplificación excesiva sin tener en cuenta la influencia de la albúmina y el fosfato. [49]

En nuestro estudio, los componentes del teorema de Stewart presentaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. De acuerdo con el análisis realizado se encontró que los valores basales de la diferencia de iones fuertes efectiva (la cual como se mencionó toma en cuenta la electroneutralidad del plasma y depende en gran medida de los valores de bicarbonato, ácidos débiles y fosfato) y la brecha iones fuertes, si presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con mejoría y con gravedad medido con escala PELOD2. Sin embargo, en el caso de los valores a las 2 horas, es decir posterior al manejo inicial, se observan diferencias estadísticamente significativas en la diferencia de iones fuertes aparente y efectiva, en la brecha de iones fuertes e incluso en la diferencia realizada entre la brecha de iones fuertes inicial y a las 2 horas (Delta BIF).

Se utilizó el análisis bajo la curva para discriminar la habilidad de la brecha de iones fuertes basal y a las 2 horas, el delta de la brecha de iones fuertes, y el lactato (inicial y a las 2 horas), para pronosticar gravedad de acuerdo con el score PELOD igual o mayor a 8. La sensibilidad y especificidad del lactato tomado a las dos horas posteriores al ingreso del paciente y posterior al manejo inicial señala al lactato como el mejor marcador de gravedad.

En estudios anteriores se sugería que el abordaje ácido base del método de Stewart podría ser más efectivo que el exceso de base, anion gap o el lactato prediciendo desenlaces en pacientes críticamente enfermos, sin embargo, la mayoría de estos estudios habían sido realizados en tamaños de muestra pequeños. En comparación con lo reportado por Ho y colaboradores [27], un estudio con un tamaño de muestra considerable de 6878 pacientes en los cuales se evalúa el valor pronóstico del BIF en comparación con otros 10 marcadores ácido-base, en un grupo heterogéneo de pacientes críticamente enfermos, donde el lactato fue el mejor marcador ácido base (mejor que la brecha de iones fuertes), en discriminar sobrevivientes de no sobrevivientes (curva ROC lactato 0.67 y vs BIF 0.62), se encontró en este estudio que en cuanto al riesgo, los pacientes con valores de lactato anormales en la segunda toma tienen 2.4 veces más riesgo de persistencia de gravedad [IC95% 1.05-5.81], y con la mejor habilidad para diferencia entre pacientes con y sin gravedad con un área bajo la curva 0.68 vs 0.35 y 0.44 (BIF basal y BIF a las 2 horas respectivamente). Sin embargo en los pacientes con valores anormales de BIF iniciales (se tomó como corte ± 5), hay 6.28 más riesgo de presentar gravedad [IC95% 2.61-15].

Tal como lo menciona HO en su estudio, aunque la brecha de iones fuertes tiene la capacidad de reflejar alteraciones ácido-base como resultado de diferentes patologías, su valor pronóstico también puede ser confundida por cambios en los elementos subyacentes del BIF en diferentes direcciones. El lactato es un anión y una concentración elevada de lactato se explicaría, al menos en parte, por un BIF anormal, o un DIFe anormal. Sin embargo, la hiperlactatemia también se puede "ocultar" con un BIF relativamente normal, concentración de bicarbonato, EB o DIFe, debido a la coexistencia de alcalosis hipoclorémica. Como tal, al combinar unos no tan importantes predictores con un importante predictor de mortalidad (por ejemplo, lactato) dentro del cálculo del BIF, tiene el potencial para reducir la importancia pronóstica del mismo. Además, un aumento en otros aniones medidos y no medidos que incluyen cetoácidos, oxalato, salicilato, sulfato y fosfato, lleva a un aumento en BIF (y disminución de DIFe).

CONCLUSIONES

En conclusión, la brecha de iones fuertes inicial a la llegada del paciente y el lactato dos horas posteriores a la llegada y al manejo inicial son los marcadores pronóstico con mayor asociación a persistencia de gravedad en pacientes con sepsis grave y choque séptico en el servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez .

LIMITACIONES:

Nuestro estudio es unicéntrico lo que potencialmente limita su aplicabilidad general y a diferentes subgrupos específicos de pacientes críticamente enfermos ya que además este es un hospital de referencia. Por ejemplo, se observó que los valores de PELOD a las 72 horas no llegaban a cero en su totalidad ya que la mayor población fue oncológica la cual, secundaria a su tratamiento de quimioterapia, presentaba trombocitopenia aún a las 72 horas, lo cual daba cierto grado de disfunción orgánica persistente, aunque realmente con valores por debajo de 8 que fue nuestro punto de corte para persistencia de gravedad.

El tamaño de muestra se observa pequeño lo cual en su momento fue difícil de completar dado que se cursó durante el tiempo de estudio con la pandemia por SARS COV2, además de un cambio en el expediente escrito a electrónico lo que dificultó la obtención en tiempo de la totalidad de las variables medidas. Además, los tiempos de estancia en urgencias son menores por ende la vigilancia del paciente y seguimiento se dificulta (en piso de hospitalización) y dada la mejoría del paciente en algunos casos, NO siempre se tomaron los laboratorios de las 72 Ho.

Finalmente, los cambios temporales en marcadores ácido-base durante el curso de una enfermedad crítica y después de diferentes intervenciones son comunes y pueden afectar la importancia pronóstica de cada marcador ácido-base de manera diferente.

Bibliografía

- [1] S. Weiss y M. Peters , «Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis Associated Organ Dysfunction in children,» *Critical Care Medicine*, vol. 21, n° 2, pp. e52-e106, 2020.
- [2] B. Tan, «Global Case Fatality Rates in Pediatric Severe sepsis and Septic shock,» *JAMA Pediatrics*, vol. 173, n° 4, pp. 352-361, 2019.
- [3] F. Guirgis , «Persisten organ dysfunction after severe sepsis: A systematic review,» *Journal of Critical Care*, n° 29, pp. 320-326, 2014.
- [4] P. Raina, «Recognition, diagnostics, and management of pediatric severe sepsis and septic shock in the Emergency Department,» *Pediatric Clinics of North America*, vol. 65, pp. 1107-1118, 2018.

- [5] J. N. Rizo, «Importancia actual de la sepsis,» *Boletín CONAMED: órgano de difusión del centro colaborador en material de calidad y seguridad del paciente*, vol. 3, n° 17, pp. 3-6, 2018.
- [6] S. Weiss, «Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes and therapies study,» *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, vol. 191, pp. 1147-1157, 2015.
- [7] B. Gyawali, «Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management,» *SAGE Open Medicine*, vol. 7, pp. 1-13, 2019.
- [8] G. Brahm, «International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics,» *Pediatr Crit Care Med*, vol. 6, n° 1, pp. 2-8, 2005.
- [9] M. Singer, «The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3),» *JAMA*, vol. 315, pp. 801-810, 2016.
- [10] N. S. Elsa, «Sepsis-3 y las nuevas definiciones, ¿es tiempo de abandonar SIRS?,» *Acta Médica Peruana*, 2016.
- [11] A. Davis y J. Carcillo, «Clinical Practice Parameters for Hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock,» *Critical Care Medicine*, vol. 45, pp. 1061-1093, 2017.
- [12] J. Sankar, «Comparison of International Pediatric Sepsis Consensus Conference versus Sepsis 3 Definitions for Children presenting with septic shock to a tertiary care center in India: A retrospective study,» *Critical Care Medicine*, vol. 20, n° 3, pp. 122-129, 2019.
- [13] Y. Han, «Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome,» *Pediatrics*, vol. 112, pp. 793-799, 2003.
- [14] A. Ruth, «Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the pediatric health information systems database,» *Pediatric Critical Care Medicine*, vol. 15, pp. 828-838, 2014.
- [15] L. Schlapbach, «Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 hour of intensive care admission,» *Intensive Care Medicine*, vol. 43, n° 8, pp. 1085-1096, 2017.
- [16] M. Cvetkovic, «Timing of death in children referred for intensive care with severe sepsis,» *Pediatric Critical Care Medicine*, vol. 16, pp. 410-417, 2015.
- [17] B. Wang, «Correlation of lactate albumin ratio level to organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock,» *Journal of critical care*, vol. 30, n° 2, pp. 271-275, 2014.
- [18] T. K. V, «Day One MODS is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit,» *Pediatr Crit Care Med*, vol. 10, n° 5, pp. 562-570, 2009.
- [19] L. Stephane, «Daily estimation of the severity of organ dysfunctions in critically ill children by using the PELOD-2 score,» *Crit Care*, vol. 19, n° 324, pp. 1-6, 2015.
- [20] S. Beesley, G. Weber y T. Sarge, «Septic Cardiomyopathy,» *Crit Care Med*, vol. 46, n° 4, pp. 625-34, 2018.

- [21] D. Kudo, «The impact of organ dysfunctions on mortality in patients with severe sepsis: A multicenter prospective observational study,» *Journal of Critical Care*, vol. 45, pp. 178-183, 2017.
- [22] S. Weiss, «Clinical Trial in Pediatric Sepsis: What's the endpoint,» *Critical Care Medicine*, vol. 18, n° 3, pp. 296-297, 2017.
- [23] K. Menon, «Primary outcome measures in pediatric septic shock trials: A systematic review,» *Critical care medicine*, vol. 18, n° 3, pp. 146-154, 2017.
- [24] B. Tan, «Global Case Fatality Rate in pediatric severe sepsis and septic shock: A systematic Review and meta-analysis,» *JAMA Pediatrics*, vol. 173, n° 4, pp. 352-362, 2019.
- [25] T. V. Eduardo, «TESIS: Esquema aminérgico inicial y su pronóstico en choque séptico pediátrico,» Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, 2019.
- [26] N. D. T, «Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: A longitudinal quantitative study,» *Crit Care Med*, vol. 37, n° 10, pp. 2733-2739, 2009.
- [27] F. G. Zampieri, «Relationship between acid base status and inflammation in the critically ill,» *Critical Care*, vol. 18, n° R154, pp. 1-8, 2014.
- [28] F. J, «Anion gap and hypoalbuminemia,» *Critical care medicine*, vol. 26, pp. 1807-1810, 1998.
- [29] H. G Carlos, «Teoría ácido básico de Stewart, un nuevo paradigma en medicina crítica,» *Revista Mexicana de Anestesiología*, vol. 29, n° 4, pp. 240-244, 2006.
- [30] C. Gunjan, «Water, strong ions, and weak ions,» *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, vol. 8, n° 3, pp. 108-112, 2008.
- [31] S. Kimura, «Traditional approach versus Stewart approach for acid-base disorders: Inconsistent evidence,» *SAGE Open Medicine*, vol. 6, n° 1-9, 2018.
- [32] J. Rocktaeschel y M. Hiroshi, «Unmeasured anions in critically ill patients: Can they predict mortality?,» *Critical Care Medicine*, vol. 31, n° 8, pp. 391-398, 2003.
- [33] J. Mallat, «Defining metabolic acidosis in patients with septic shock using Stewart approach,» *American Journal of Emergency medicine*, vol. 30, pp. 391-398, 2012.
- [34] S. Trzeciak, «Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection,» *Intensive Care Medicine*, vol. 33, pp. 970- 977, 2007.
- [35] Z. Zang y X. M. Xiao, «Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: A systematic review and metaanalysis,» *Critical Care Medicine*, vol. 33, pp. 970-977, 2007.
- [36] D. G. G. Carmona, «Comparación del abordaje clásico y el abordaje físico-químico para el análisis de gasometrías arteriales en pacientes graves de la terapia intensiva pediátrica,» *Hospital Infantil de México Federico Gómez, Universidad Nacional Autónoma de México*, 2017.
- [37] M. Moviat, «Stewart analysis of apparently normal acid-base state in the critically ill,» *Journal of critical care*, pp. 1-7, 2013.
- [38] J. Szrama, «An acid base disorder analysis with the use of the Stewart approach in patients with sepsis treated in an intensive care unit.,» *Anesthesiology Intensive Therapy*, vol. 48, n° 3, pp. 1-18, 2016.

- [39] B. Gucyetzmez y H. Korkut Atalan, «Non lactate strong ion difference: a clearer picture,» *Journal of Anesthesiology*, vol. 30, n° 3, pp. 391-6, 2016.
- [40] K. H. Eun, «Lactate as a Biomarker for Sepsis Prognosis,» *Infect Chemother*, vol. 48, n° 3, pp. 252-253, 2016.
- [41] e. a. Scott Halden F, «Lactate clearance and normalization and prolonged organ dysfunction in pediatric sepsis,» *Journal of Pediatrics*, vol. Mar, n° 170, pp. 149-55, 2016.
- [42] S. Leteurtre, «PELOD 2: An update of the pediatric logistic organ dysfunction,» *Critical Care Medicine*, vol. 14, n° 7, pp. 1761-1773, 2013.
- [43] S. Leteurtre, «Paediatric Intensive Care Audit Network: international comparison of the performance of the paediatric index of mortality (PIPM2) score in two national data sets,» *Intensive Care Medicine*, vol. 38, pp. 1377-1380, 2012.
- [44] J. Vincent, «The SOFA (Sepsis related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction failure,» *Intensive Care Medicine*, vol. 22, pp. 707-710, 1996.
- [45] M. JC, «Outcome measures for clinical research in sepsis: A report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Form,» *Critical Care Medicine*, vol. 33, pp. 1708-1716, 2005.
- [46] B. Sanchez, «Sepsis en Pediatría: nuevos conceptos,» *Anales Facultad de Medicina*, vol. 78, n° 3, pp. 333-342, 2017.
- [47] G. B. y cols, «Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology and management,» *SAGE Open Medicine*, vol. 7, n° Jan-Dec, 2019.
- [48] y. c. Fuijkschot Joris, «Validation of a Paediatric Early Warning Score: first results and implications of usage,» *European Journal of Pediatrics*, n° 174, pp. 15-21, 2015.
- [49] L. K. D. Y. Y. S. Z. T. B. I. G. L. W. L. J. L. R. B. Xiao Shen, «The prognostic value of the Strong,» *Journal of Critical Care*, 2016.
- [50] y. c. Alan L Davis, «American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock,» *Critical Care Medicine*, vol. 45, n° 6, pp. 1061-1093, 2017.

ANEXO 1. DEFINICIONES DE SEPSIS

Sepsis 1 (1991): Respuesta sistémica a una inflamación (2 o + SRIS) secundario a una infección

Sepsis Grave: Sepsis asociado a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión

SRIS 1991:

CRITERIOS
• Temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$
• FC >90 LPM
• Frecuencia Respiratoria $>2^{\circ}$ RPM
• PaCO ₂ <32 mmHg
• Leucocitos $>12,000$ o $<4,000$ o $>10\%$ bandas

Sepsis 2 (2001): Infección documentada o sospechada con parámetros:

Generales: Fiebre >38.3 o $<36^{\circ}\text{C}$, FC >90 LPM o >2 DE, FR >30 RPM, alteración del estado mental, incremento de líquidos o BH+ >20 mlkg, glucosa >110 mgdl (sin DM).

Inflamatorios: Leucocitos $>12,000$ o $<4,000$, bandemia 10%, PCR >2 DE, PCT >2 DE.

Hemodinámicos: TAS <90 mmHg, TAM <70 mmHg, TAS <2 DE, RV $>70\%$, IC >3.5 lminm, parámetros de disfunción orgánica: hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ <300), oliguria (GU <0.5 mlkgh), incremento creatinina >0.5 mgdk, alteraciones coagulación (INR >1.5 o TPT >60 s; ileo, trombocitopenia ($<100,000$) hiperbilirrubinemia (BT plasmática >4 mgdl).

Parámetros de perfusión tisular: hiperlactatemia >3 mmol , LLC retardado, coloración marmórea.

Sepsis 3 (2016):

Disfunción orgánica que compromete la vida causada por una respuesta de desregulación del huésped hacia la infección.

Criterios clínicos: Sospecha o infección documentada y un incremento de >3 puntos en SCORE de SOFA

qSOFA: Alteración del estado mental (Glasgow <15) TAS <100 mmHg, FR >22 RPM

Choque séptico: Subtipo de sepsis, con anormalidades circulatorias y en el metabolismo celular lo suficientemente profundas como para incrementar la mortalidad. Se puede identificar con un constructo clínico con la persistencia de hipotensión que amerita el uso de vasopresor para elevar TAM >65 mmHg, lactato >2 mmol, a pesar de resitución hídrica adecuada.

Task Force: separado de adultos por la SCCM (surviving sepsis campaign)

SCCM (2017):

Una infección que compromete la vida secundaria a una desregulación entre la infección y el huésped.

DEFINIR el choque séptico mediante variables clínicas, hemodinámicas y de oxigenación.

Sankar Jhuma 2019: Solo el 48% de los pacientes logró cumplir la definición de SEPSIS3, si cumplían ambas definiciones: proporción mas baja de resolución de choque y mayor riesgo de FOM. (61 vs 82%, RR 0.73; IC 95% [0.62-0.88] y un mayor riesgo de falla orgánica múltiple (85% vs 68%; RR 1.24; 1.07-1.45) a las 24hrs.

ANEXO. 2 HOJA DE RESUSCITACION

Nombre:		Edad:		Fecha:		Registro:	
	Signos vitales	Lactante	Preescolar	Escolares			
Temperatura	°C	< 36° >38°	< 36° >38°	< 36° >38°	< 36° >38°	< 36° >38°	>38°
Tensión arterial sistólica	mmHg	<70	< 70 + (edadx2)	< 70 + (edadx2)			
Frecuencia cardiaca.	Lpm	<100 o >160	>130	>120			
Frecuencia Respiratoria	Rpm	>40	>30	>22			
SIGNOS DE INFECCIÓN							
Distermia, hemograma alterado, taquicardia o bradicardia en <1 año, polipnea ó bien cultivo positivo; O bien infección abdominal, pulmonar, en SNC, en articulaciones, tejidos blandos, vías urinarias.							
PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO							
Enfermedad crónica, tales como asplenia, trasplante de medula ósea, trasplantados de órgano sólido, paciente con inmunodeficiencia/ inmunocompromiso; fiebre y neutropenia; hospitalización reciente 48-72 horas; portador de catéter							
SEPSIS							
SIGNOS DE INFECCIÓN SOSPECHADA O CONFIRMADA +1 FACTOR DE RIESGO POSITIVO DE CUALQUIER CATEGORÍA							
CHOQUE SEPTICO =							
Llenado capilar	> 3 segundos =Frio <1 segundo= Caliente						
Intensidad de los pulsos	Débiles= Frío Saltones=Caliente						
Piel(color/temperatura)	Moteada/Frío= Frío Rubicundez/Caliente=Caliente						
Estado neurológico	Somnolencia, confusión, irritabilidad, pobre interacción con los padres, letárgico, obnubilado.						

HORA CERO:																							
RESUSCITACION Y OPTIMIZACIÓN. 0'----10' 	PLAN DE RESPUESTA <input type="checkbox"/> Ingreso de paciente y activación del equipo de respuesta. <input type="checkbox"/> Exploración física completa. <input type="checkbox"/> Registro de signos vitales <input type="checkbox"/> Oxígeno (mascarilla de no reinhalación). <input type="checkbox"/> Acceso vascular ó intraóseo PACIENTE CON CRITERIOS DE CHOQUE SEPTICO: →	TIEMPO TOTAL Hora de inicio: _____ Hora final: _____ Tiempo: ____ minutos.																					
10'--25' 	CONTINUA PLAN DE RESPUESTA Solución Cristaloide: 1ª 2ª <input type="checkbox"/> AR (10-20ml/kg/do)* ____ ml/kg ____ ml/kg <input type="checkbox"/> MR (20-30ml/kg/do)* ____ ml/kg ____ ml/kg <input type="checkbox"/> BR (20-40ml/kg/do)* ____ ml/kg ____ ml/kg <input type="checkbox"/> Antibiótico de amplio espectro <input type="checkbox"/> Bh y Cultivos	Hora de inicio: _____ Hora final: _____ Tiempo ____ minutos. Volumen total ____ ml																					
25 - 35 	RESPUESTA A VOLUMEN <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;">NO</td> <td style="text-align: center;"><u>Mejoría en</u></td> <td style="text-align: center;">SI</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">_____</td> <td style="text-align: center;">Frecuencia cardiaca</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">_____</td> <td style="text-align: center;">Tensión arterial</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">_____</td> <td style="text-align: center;">Intensidad de los pulsos</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">_____</td> <td style="text-align: center;">Piel(color/temperatura)</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">_____</td> <td style="text-align: center;">Estado neurológico</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">○</td> <td style="text-align: center;">No Responde</td> <td style="text-align: center;">○ Responde</td> </tr> </table>	NO	<u>Mejoría en</u>	SI	_____	Frecuencia cardiaca	_____	_____	Tensión arterial	_____	_____	Intensidad de los pulsos	_____	_____	Piel(color/temperatura)	_____	_____	Estado neurológico	_____	○	No Responde	○ Responde	Responde: Continuar con: <input type="checkbox"/> Vigilancia estrecha <input type="checkbox"/> Signos vitales c/ 30 minutos <input type="checkbox"/> Ingres a área crítica (amarilla)
NO	<u>Mejoría en</u>	SI																					
_____	Frecuencia cardiaca	_____																					
_____	Tensión arterial	_____																					
_____	Intensidad de los pulsos	_____																					
_____	Piel(color/temperatura)	_____																					
_____	Estado neurológico	_____																					
○	No Responde	○ Responde																					
35 - 45 	Terapia con fármacos vasoactivos. Adrenalina ____ mcg /kg/min; hora ____ Noradrenalina ____ mcg /kg/min; hora ____ Dobutamina ____ mcg /kg/min; hora ____ Milrinona ____ mcg /kg/min; hora ____ Otros _____	Uso de ventilación mecánica** <input type="checkbox"/> Invasiva PIM ____ PEEP ____ Ciclos ____ FIO2 ____ <input type="checkbox"/> No invasiva PIM ____ PEEP ____ Ciclos ____ FIO2 ____																					

HERRAMIENTAS: Gasometría : _____ ; Enzimas: _____ ; USG: _____

*AR-Alto Riesgo: Paciente portador de cardiopatía y datos de congestión en la exploración, insuficiencia renal con manejo sustitutivo.
 *MR-Mediano Riesgo: Antecedente de fármacos cardiotóxicos, recidiva oncológica, hipertensión pulmonar, estancia previa en UTIP.
 *B- Bajo Riesgo: Paciente previo sano, enfermedad de reciente diagnóstico, primer evento de sepsis.
 **Describe los medicamentos usados en la secuencia de intubación en el anexo correspondiente.

ELABORO:

Variable Hemodinámica	Ingreso	1 Hora	3 Horas	6 Horas
Frecuencia Cardiaca				
Frec. Respiratoria				
Temperatura				
TA Sistólica				
TA Diastólica				
TA Media				
Gasto Urinario	Ha orinado SI/ NO	ml/kg/hr	ml/kg/hr	ml/kg/hr
Llenado capilar				
Glasgow				
Ileo (SI/ NO)				

ANEXO 3. HOJA DE RESUSCITACION (REVERSO)

DIAGNOSTICO DE BASE: _____

DIAGNOSTICO DE INGRESO: _____

	INGRESO		POST REANIMACION (<2h)		72HRS POST INGRESO	
	FECHA:	HORA:	FECHA:	HORA:	FECHA:	HORA:
CLINICA						
PEWS						
Glasgow						
Pupilas	Fijas/ Reactivas ____mm		Fijas/ Reactivas ____mm		Fijas/ Reactivas ____mm	
TAM (> baja)						
GASO Arterial						
FiO2						
pH						
pCO2						
pO2						
AG						
EcB						
HCO3						
Hb						
K						
Na						
Ca						
Cl						
Lactato						
Glucosa						
Kirby PAO2/FiO2						
LAB						
Ca						
P						
Mg						
Albúmina						
Leucocitos						
Bandas						
Plaquetas						
Hb/ Hto						
Creatinina						
Bilirrubina Total						
TP/ TPT						
INR						
STEWART	SOLO ADSCRITO		SOLO ADSCRITO		SOLO ADSCRITO	
DIFa						
DIFe						
BIF						

*VMI Ventilación mecánica invasiva

*Pupilas: Fijas o reactivas, diámetro

CON AMINAS:

SIN AMINAS:

CON VMI:

SIN VMI:

PELOD: _____

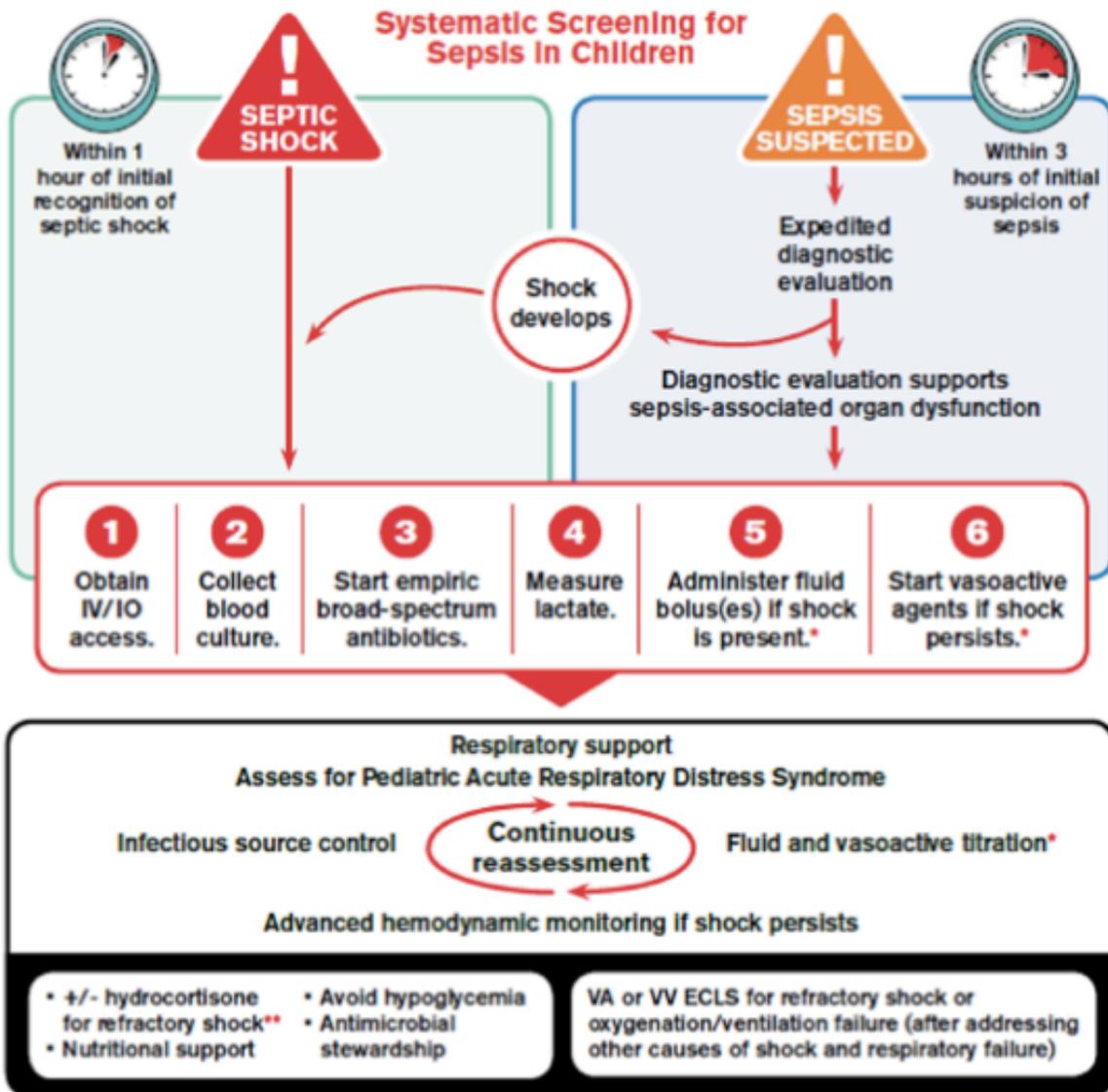
COVID	
POSITIVO	<input type="checkbox"/>
NEGATIVO	<input type="checkbox"/>

Si el paciente se egresó de urgencias:

Horas de estancia en urgencias: _____ Traslado a: _____

ANEXO 4. Algoritmo de manejo del paciente con sepsis y choque séptico:
ACCM 2020

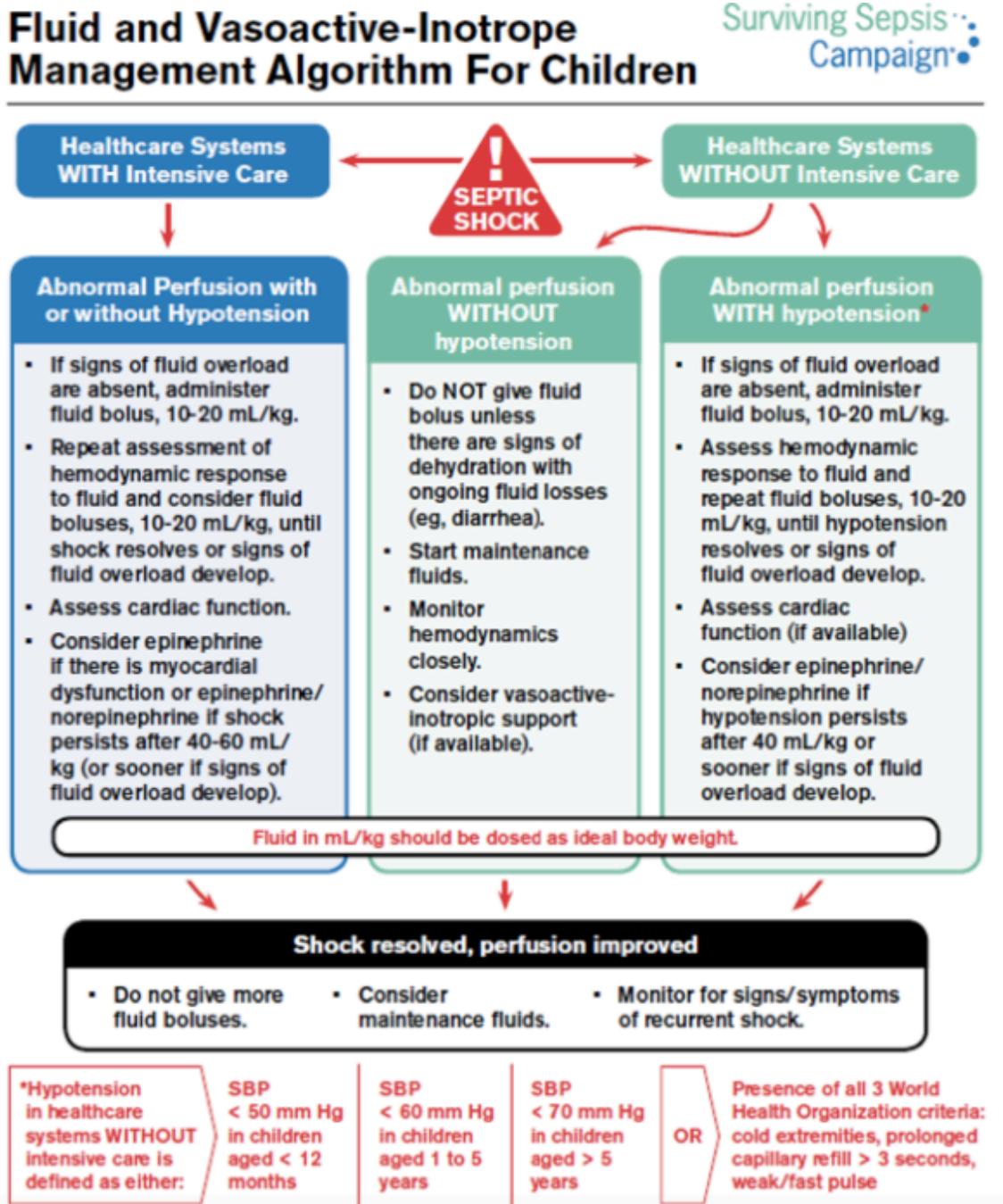
Initial Resuscitation Algorithm for Children



*See fluid and vasoactive algorithm. Note: Fluid bolus should be omitted from bundle if a) fluid overload is present or b) it is a low-resource setting without hypotension. Fluid in mL/kg should be dosed as ideal body weight.

**Hydrocortisone may produce benefit or harm.

ANEXO 5. ALGORITMO DE MANEJO DE LA CAMPAÑA DE SOBREVIVIENDO A LA SEPSIS: LIQUIDOS Y AGENTES VASOACTIVOS



ANEXO 6. PEWS (ESCALA PEDIÁTRICA DE ALERTA TEMPRANA)

	0	1	2	3
Comportamiento	Juega / Apropiado	Duerme	Irritable O Padres preocupados	Letárgico O Confuso O Respuesta reducida al dolor
Cardiovascular	Rosado O Llenado capilar de 1-2 segundos	Pálido O Llenado capilar de 3 segundos	Gris O Llenado capilar de 4 segundos O Taquicardia >20 latidos por encima de los parámetros normales para edad	Gris o moteado O Llenado capilar de >5 segundos O Taquicardia >30 latidos por encima de los parámetros normales para edad O Bradicardia
Respiratorio	Frecuencia respiratoria normal, sin tirajes	>10 respiraciones/min por encima de los parámetros normales para edad O Uso de músculos accesorios	>20 respiraciones/min por encima de los parámetros normales para edad O Tiraje intercostal O Tiraje supraesternal	>30 respiraciones/min por encima de los parámetros normales para edad o <5 respiraciones/min por debajo de los parámetros normales O Retracción subxifoidea O Tiraje supraesternal O Quejido

ANEXO. 7 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
Valor pronóstico de la Diferencia de Iones Fuerte (DIF) y la brecha de iones fuertes (BIF) para persistencia de disfunción orgánica medida con escala PELOD-2, a las 72 horas en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico que ingresan al servicio de urgencias del HIMFG

Nombre del niño:
N° paciente del estudio

Fecha:

¿Por qué se está haciendo este estudio?

El propósito del estudio es evaluar en niños mayores de un mes y menores de 18 años que ingresan al servicio de urgencias y se les hace el diagnóstico de sepsis grave o choque séptico, como en el caso de su hijo(a), las alteraciones de algunos gases o sustancias que se encuentran de manera habitual en la sangre, mismos que permiten un equilibrio entre los componentes de ácidos y bases de la misma. Los niveles de gases obtenidos son utilizados en un cálculo matemático conocido como diferencia de iones fuertes y brecha de iones fuertes (DIF y BIF), buscando encontrar si su resultado puede pronosticar que su hijo o hija persista con gravedad posterior al diagnóstico, esto medido mediante una escala o score posterior a 72 horas de iniciado el tratamiento.

Este cálculo, conocido como Método de Stewart, sirve para evaluar las alteraciones en el estado ácido base; sin embargo, ha sido poco empleado ya que de manera inicial su cálculo matemático se consideraba tardado. Actualmente existen estudios en pacientes con otras enfermedades en las que ya ha sido utilizado el Método de Stewart con tecnología actual, lo que permite que sea fácil de calcular con un potencial valor en diferentes estudios, incluso mayor que el método tradicionalmente utilizado. Sin embargo, aún no existen estudios que permitan utilizar las variables principales (DIF y BIF) y su alteración como un factor para pronosticar gravedad en el paciente pediátrico con sepsis grave o choque séptico.

¿Qué procedimientos se le realizarán a mi hijo(a)?

Su hijo(a) ha sido invitado a participar en este estudio clínico junto con otros niños con el mismo problema que su hijo(a). Si usted y su niño(a) desean participar, las muestras que le fueron tomadas a su ingreso y posterior a su tratamiento, serán utilizadas para realizar este cálculo matemático. Asimismo, a las 72 horas se tomarán nuevamente muestras de sangre para valorar si aún existe un estado de gravedad, dado por la alteración en la función de sus órganos y medido mediante una escala.

Durante el tiempo del estudio, su hijo continuará recibiendo el tratamiento necesario y preestablecido.

Para el cálculo del posible desequilibrio ácido base se tomarán los parámetros obtenidos de la primera gasometría a su ingreso y de las primeras muestras, en las que se evalúa si hay alteraciones orgánicas (electrolitos séricos), asimismo se irán registrando también variables tales como edad, sexo, tiempo de evolución, signos y síntomas.

Se le pedirá a Usted y a su hijo(a) dentro de las primeras 24 horas posteriores a haberse hecho este diagnóstico de sepsis grave o choque séptico su consentimiento para ser incluido en el estudio. Si usted decide participar, a las 72 horas de haber ingresado se realizará la toma de nuevos estudios (gasometría arterial y una muestra de sangre venosa), también se continuará registro de signos y síntomas y parámetros de ventilación, si es que el paciente lo amerita.

¿Qué molestias o riesgos tiene mi hijo o hija por entrar a este estudio?

Las muestras son tomadas a partir de una punción arterial y una punción venosa, por lo que estas pueden provocar dolor durante la punción. Los riesgos son leves, sin embargo, existe la posibilidad de presentar hematomas, lesión de nervio, mareo o desmayo. En caso de presentar cualquiera de estas eventualidades, su hijo será atendido por completo sin cobro alguno.

¿Qué beneficios obtengo por participar en este estudio?

En este estudio los pacientes no obtendrán beneficios.

Al final del estudio, el padre o madre recibirá los resultados de las pruebas realizadas.

Participación

Usted no está bajo ninguna obligación para participar en el estudio. Si Usted y el niño(a) no desean participar, simplemente indíquelo al médico y la atención que se brinda en el área de Urgencias no cambiará en lo absoluto.

Su hijo(a) se podrá retirar del estudio por alguna reacción persistente o grave en el momento que Usted lo decidan y la atención que se brinda en el servicio de Urgencias no cambiará en lo absoluto.

Privacidad y confidencialidad

La información que nos proporcione para identificar al paciente (como su nombre, teléfono y dirección) será puesta en clave con número y será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que la información obtenida de las pruebas realizadas. No diremos a otras personas de su participación en esta investigación y no compartiremos información a nadie que no trabaje en el estudio.

Sólo los investigadores de este estudio tendrán acceso a la información obtenida. Los datos sólo serán utilizados para este estudio y no serán utilizados para cualquier otro estudio científico o de otro tipo.

Entiendo que yo _____ estoy permitiendo que mi niño (a) participe voluntariamente en el estudio. Yo puedo retirarlo (a) en cualquier momento sin perjuicio o pérdida de cualquier beneficio, que por otro lado, el niño (a) y yo tenemos derecho.

Cuando dos personas ejerzan la patria potestad de un menor, será admisible el consentimiento de una de ellas si existe imposibilidad fehaciente o manifiesta de la otra para proporcionarlo o en caso de riesgo inminente para la salud o la vida del menor.

Cualquier pregunta que yo tenga relacionada con algún aspecto de este estudio o con mis derechos como persona en investigación, será contestada por la Dra. Diana Aidee Guerrero Resendiz como médico y especialista en la materia al **52289917 ext. 2062**

_____- / - / - - - -
Nombre del paciente fecha: dd/mm/aaaa

_____- / - / - - - -
Nombre y firma del padre o tutor fecha: dd/mm/aaaa

_____- / - / - - - -
Nombre y firma de la madre o tutora dd/mm/aaa

_____- / - / - - - -
Nombre y firma del Investigador fecha: dd/mm/aaaa

_____- / - / - - - -
Nombre y firma del testigo 1 fecha: dd/mm/aaaa
Dirección: _____
Relación con el paciente: _____

_____- / - / - - - -
Nombre y firma del testigo 2 fecha: dd/mm/aaaa
Dirección: _____
Relación con el paciente: _____

ANEXO 8. CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Valor pronóstico de la Diferencia de Iones Fuerte (DIF) y la brecha de iones fuertes (BIF) para disfunción orgánica medida con escala PELOD-2, a las 72 horas en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico que ingresan al servicio de urgencias del HIMFG

Nombre del niño
N° paciente del estudio

Fecha

Estimado paciente:

La participación en esta investigación es totalmente voluntaria, de manera que puedes decidir no participar en el estudio y en este caso no perderás ninguna atención en el hospital, como consultas y estudios. De igual manera, si más adelante decides retirarte del estudio, seguirás recibiendo del hospital toda la atención a la que tienes derecho.

Toda la información que nos den tus papás y tu serán totalmente secretas, nadie se enterará de ti ni del motivo por el que vienes a consulta, ni del tratamiento que se te brindará en el hospital. Todo lo anterior es con fines de investigación.

La investigación a la que se te invita pretende ver si durante este momento de enfermedad que llamamos sepsis grave o choque séptico, existe alteración de algunos gases que se encuentran de manera habitual en la sangre y que son quienes permiten un equilibrio entre los componentes de ácidos y bases de esta. Los niveles de gases obtenidos son utilizados en un cálculo matemático conocido como diferencia de iones fuertes y brecha de iones fuertes (DIF y BIF), buscando encontrar si su resultado puede pronosticar la persistencia de gravedad, medido mediante una escala o score posterior a 72hrs de iniciado el tratamiento.

Este cálculo conocido como el método de Stewart sirve para evaluar las alteraciones en el estado ácido base; sin embargo, ha sido poco empleado ya que de manera inicial su cálculo matemático se consideraba tardado.

La información que se obtenga con este estudio nos ayudará a evaluar el estado de gravedad de los niños con sepsis grave o choque séptico para así poder hacer mejores intervenciones y más tempranas de tratamiento e incluso de ser necesario, poder acelerar su posible ingreso a unidades de cuidados intensivos.

Para este estudio utilizaremos los resultados de las primeras muestras de sangre que serán tomadas a tu ingreso como parte del manejo internacionalmente establecido para el choque séptico y sepsis grave. Tomaremos también datos de tu expediente tales como signos vitales, tipo de enfermedad con la que ya cursas, y vigilarémos mediante estos mismos parámetros tu evolución. A las 72hrs si tu nos das tu consentimiento, repetiremos dos punciones: una arterial y una venosa para poder nuevamente hacer cálculos matemáticos de tus gases en sangre, así como

electrolitos. En caso de presentar cualquier eventualidad secundario a la punción como puede ser hematoma, lesión de un nervio, mareo o desmayo, serás atendido por completo y sin cobro alguno. Las pruebas realizadas y cualquier consulta que tengas con el médico en relación con el estudio de investigación no tendrán ningún costo. Tienes la garantía de recibir respuesta a tus preguntas acerca de cualquier asunto relacionado con la investigación. Si este fuera el caso, deberás comunicarte con la personas responsable de la investigación: Dra. Diana Aidee Guerrero Resendiz como médico y especialista en la materia al **52289917 ext. 2062**

Por este medio otorgo mi asentimiento para participar en el estudio.

Entiendo que yo _____ estoy participando voluntariamente en el estudio. Yo puedo retirarlo (a) en cualquier momento sin perjuicio o pérdida de cualquier beneficio, que por otro lado tengo derecho.

_____- / - / - - - -
Nombre del paciente fecha: dd/mm/aaaa

_____- / - / - - - -
Nombre y firma del padre o tutor fecha: dd/mm/aaaa

_____- / - / - - - -
Nombre y firma de la madre o tutora dd/mm/aaa

_____- / - / - - - -
Nombre y firma del Investigador fecha: dd/mm/aaaa

_____- / - / - - - -
Nombre y firma del testigo 1 fecha: dd/mm/aaaa
Dirección: _____
Relación con el paciente: _____

_____- / - / - - - -
Nombre y firma del testigo 2 fecha: dd/mm/aaaa
Dirección: _____
Relación con el paciente: _____