

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACION**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO "LA RAZA"
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

**"ASOCIACION ENTRE LA CONCENTRACION SERICA DE
ANTITROMBINA III Y LA GRAVEDAD DE LA SEPSIS EN
PACIENTES PEDIATRICOS"**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:**

PEDIATRIA

**PRESENTA:
DRA. SOFIA IVETTE CERVANTES VAZQUEZ**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. MARIA DE LOURDES LIZALDE ISUNZA**

MEXICO, D. F. SEPTIEMBRE DE 2005



0348424



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

**“ASOCIACION ENTRE LA CONCENTRACION SERICA DE
ANTITROMBINA III Y LA GRAVEDAD DE LA SEPSIS EN
PACIENTES PEDIATRICOS”**


DR. JOSE LUIS MATAMOROS TAPIA

DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL GENERAL CMN "LA RAZA"

DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION


DRA. MARIA TERESA DUENAS GONZALEZ

JEFE DE DIVISION DE INVESTIGACIONES
HOSPITAL GENERAL CMN "LA RAZA"


DR. JORGE E. MENA BRITO

JEFE DE DIVISION DE PEDIATRIA
HOSPITAL GENERAL CMN "LA RAZA"


DR. MARIO GONZALEZ VITE

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA
HOSPITAL GENERAL CMN "LA RAZA"


DRA. MARIA DE LOURDES LIZALDE ISUNZA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA
HOSPITAL GENERAL CMN "LA RAZA"


DRA. SOFIA IVETTE CERVANTES VAZQUEZ

MEDICO RESIDENTE DE PEDIATRIA
HOSPITAL GENERAL CMN "LA RAZA"

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Sofía Ivette Cesantes

FECHA: 27/9/05

FIRMA: 

COLABORADORES

DR. ARTURO FERNANDEZ CELORIO
PEDIATRA INTENSIVISTA
HOSPITAL GENERAL CMN "LA RAZA"

QFB. MARIA DE LA LUZ SANCHEZ CUESTA
DEPARTAMENTO DE COAGULACION
HOSPITAL GENERAL CMN "LA RAZA"

QFB. JOSE AMPARO MAGAÑA PEREZ
DEPARTAMENTO DE COAGULACION
HOSPITAL GENERAL CMN "LA RAZA"

AGRADECIMIENTOS

A Dios

A mis padres y hermanos por su ejemplo, cariño y apoyo incondicional.

Al gran apoyo de los últimos años, mi esposo Julio

A mis Maestros de Pediatría

A mis amigas y compañeras de residencia

INDICE

RESUMEN.....	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	2
OBJETIVOS.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	14
DISCUSION.....	15
CONCLUSIONES.....	16
BIBLIOGRAFIA.....	17
ANEXOS.....	20

RESUMEN

“ASOCIACION ENTRE LA CONCENTRACION SERICA DE ANTITROMBINA III Y LA GRAVEDAD DE LA SEPSIS EN PACIENTES PEDIATRICOS”

OBJETIVO: Determinar niveles séricos de antitrombina III (ATIII) y su asociación con la gravedad de la sepsis en pacientes pediátricos de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza”.

MATERIAL Y METODOS: Estudio prolectivo, transversal, observacional, analítico realizado de mayo de 2004 a febrero de 2005. Se incluyeron individuos de 6 meses a 15 años, de cualquier género con infección clínica sospechada o confirmada y por lo menos 2 de los criterios de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica según el consenso de la ACCP/SCCM de 2002. Se midieron niveles séricos de ATIII, para buscar asociación de estos con la gravedad de la sepsis. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión, y se realizó correlación con la prueba de Spearman.

RESULTADOS: De 35 pacientes analizados la media de edad fue de 39.2 meses, 19 femeninos (52%) y 16 masculinos (48%). El origen más frecuente de la sepsis fue gastrointestinal 17 pacientes (48.6%). La evolución de la sepsis fue de 2 a 30 días (media 13.09). Se encontraron 19 pacientes con sepsis (54.3%), 16 con sepsis grave (45.7%) y ninguno con choque séptico, 15 pacientes (42.9%) tuvieron niveles séricos de ATIII >80% y 20 (57.1%) niveles <80%.

CONCLUSION: No se encontró asociación de los niveles de ATIII absolutos con la calificación de disfunción orgánica.

PALABRAS CLAVE: Sepsis, sepsis grave, antitrombina III.

ANTECEDENTES

Sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección¹. Esta respuesta inflamatoria se origina en un sitio determinado y es regulada por mediadores endógenos que generalizan la respuesta inflamatoria a órganos distantes, con evolución eventual a la disfunción y falla orgánica².

En 1991 se propuso el término de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), para describir la inflamación que ocurre en una amplia variedad de alteraciones como la infección. Este término valida el concepto de que mediadores endógenos de la inflamación forman parte importante de la sepsis junto con los factores microbianos, por lo tanto la sepsis se define como la respuesta inflamatoria limitada a aquellos pacientes con infección documentada³.

En 2001 y recientemente en el 2002 se llevó a cabo una nueva revisión de este consenso, con la finalidad de unificar y adaptar estas definiciones al área pediátrica. En enero del 2005 el Colegio Americano de Médicos de Tórax y la Sociedad de Medicina Crítica (ACCP/SCCM), publicaron los resultados de este consenso, definiendo SRIS como la respuesta inflamatoria sistémica a diversas alteraciones clínicas severas y la sepsis como la respuesta sistémica a la infección. Los datos clínicos iniciales de ambas entidades, deben incluir por lo menos 2 de los siguientes criterios:

- 1) Temperatura mayor de 38°C o menor de 36°C.
- 2) Taquicardia o bradicardia definidas como frecuencia cardiaca (FC) por arriba de >2 desviaciones estándar esperada para la edad, en ausencia de estímulos externos, drogas o estimulación dolorosa, o una elevación persistente e inexplicable de la FC por un periodo de 30 minutos hasta 4 horas. Bradicardia en niños menores de un año se definió como

FC por debajo de la percentila 10 para la edad en ausencia de estímulos vagales, efectos bloqueadores β o afecciones cardíacas congénitas.

- 3) Frecuencia respiratoria por arriba de >2 desviaciones estándar para la edad ó ventilación asistida necesaria por un proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular o por efecto de anestésicos.
- 4) Conteo leucocitario elevado o disminuido de acuerdo a la edad o $>10\%$ de formas inmaduras.

Para este fin se establecieron 6 grupos etáreos de acuerdo a signos vitales y variables de laboratorio específicos (ANEXO II). Se definió a la sepsis grave como la sepsis asociada con disfunción orgánica cardiovascular ó respiratoria o aquella que se acompañe de 2 ó más del resto de disfunciones orgánicas^{4,5}.

El choque séptico es referido por Carcillo y colaboradores como sepsis asociada a taquicardia con alteraciones en el estado de conciencia y perfusión tisular, incluyendo pulsos periféricos disminuidos en relación al central, llenado capilar retardado y volúmenes urinarios disminuidos a pesar de una adecuada restitución de líquidos⁶.

Por último se definió al síndrome de disfunción orgánica múltiple como la presencia de alteraciones en la función de órganos en pacientes críticamente enfermos tales que la homeostasis no puede mantenerse sin intervención⁵.

Estas definiciones han sido utilizadas de manera general por clínicos e investigadores, y han servido de base para la formulación de criterios de inclusión de numerosas investigaciones.

El SRIS, sepsis, sepsis severa y choque séptico representan un continuo de manifestaciones de severidad de la misma enfermedad⁴. Más del 90% de los casos de sepsis son producidos por bacterias gram positivas y gram negativas con una frecuencia similar⁷.

La respuesta inflamatoria sistémica que se presenta en la infección, depende de la habilidad del huésped para reconocer las sustancias extrañas en el torrente sanguíneo o en los tejidos, y se desarrolla con la finalidad de neutralizar microorganismos y sus productos, el efecto fisiológico generado por infecciones bacterianas es regulado por interacciones de citocinas proinflamatorias activadas en respuesta a la infección^{8, 9, 10}. De estas citocinas las de mayor importancia son el factor de necrosis tumoral (FNT) y la interleucina 1 (IL-1), las cuales son rápidamente producidas por macrófagos, células endoteliales y otros productos celulares^{11, 12}. A pesar de tener ambas sus propios receptores, tienen efectos sinérgicos. La interacción del FNT y la IL-1 con la célula endotelial es probablemente el evento clave en la patogénesis de la sepsis, esta interacción permite una mayor permeabilidad, expresión del factor tisular, falla en la regulación de la trombomodulina que disminuye la propiedad anticoagulante y promueve la actividad pro-coagulante en la superficie endotelial^{13, 14, 15, 16, 17}.

Los principales sistemas anticoagulantes del organismo son la antitrombina III y la proteína C¹⁸. Durante la sepsis, los microorganismos y sus endotoxinas incrementan los niveles de interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (FNT), principales mediadores que alteran los sistemas de fibrinólisis y anticoagulación, se producen trombos y depósitos de fibrina en la microcirculación que condicionan el estado de coagulación intravascular diseminada y falla orgánica¹⁹. Una vez formados los trombos por el incremento de fibrina secundario a la activación de la coagulación, existe en forma simultánea una supresión del sistema natural anticoagulante²⁰.

La antitrombina III se detectó por primera vez en el plasma en 1938, es una glucoproteína simple que tiene un peso molecular de 58Kda, se sintetiza en el hígado y su ubicación genética se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1 (1q23-25)^{21, 22}. Es una serina proteasa inhibidora que afecta las vías intrínseca, extrínseca y común de la coagulación e inhibe los

factores IX, X, XI y XII activados y es considerada como la principal inhibidora de la coagulación cuya acción específica es inhibir a la trombina²³. La concentración normal en plasma de antitrombina III es de 110 a 140% y presenta una vida media de 48 a 56hrs²⁴. La antitrombina III contiene 3 sitios de acción en su superficie para la heparina, serinas y su sitio activo para la trombina. Las células endoteliales de la microvasculatura producen glicoproteínas con función similar a la heparina cerca de 5 veces más que la macrovasculatura, esto muestra la importancia de la antitrombina III en la microcirculación²⁵.

En la sepsis, la antitrombina III disminuye por la formación rápida de complejos con los factores de coagulación activados, resultando así en CID²¹, la antitrombina III es una proteína de fase aguda negativa, y es susceptible a la destrucción enzimática por las proteasas de neutrófilos como la elastasa que se produce en estados inflamatorios^{26, 27, 28}.

Los niveles disminuidos de antitrombina III en sangre se han relacionado con una alta mortalidad o mal pronóstico en pacientes adultos con sepsis²⁹. Fourrier determino el impacto de la coagulación intravascular diseminada (CID) en la disfunción orgánica y mortalidad por sepsis evaluando pacientes adultos con choque séptico severo, encontrando una mortalidad del 77% en pacientes con CID y del 32% en pacientes sin CID, de los pacientes con CID todos excepto 2 presentaban niveles disminuidos de antitrombina III, estos niveles incrementaron en los pacientes que sobrevivieron y permanecieron igual en los no sobrevivientes³⁰.

Los niveles de AT-III por abajo del 50% de lo normal tienen una sensibilidad del 96% y una especificidad del 76% en predecir un desenlace fatal en pacientes adultos con sepsis³⁰.

Como ocurre con muchos de los mediadores bioquímicos implicados en la patogenia de la sepsis, la deficiencia de antitrombina III no se presenta en todos los pacientes con sepsis clínica ni durante toda la evolución en un determinado paciente, por lo que, de acuerdo con

Marshall³¹, es necesario desarrollar estudios clínicos basados en la descripción de distintos aspectos del proceso que son susceptibles de tratamiento.

Diversos estudios clínicos en sepsis y choque séptico han demostrado una disminución significativa, de origen multifactorial, en la actividad de ATIII, en pacientes adultos con sepsis, sin encontrar reportes en pacientes pediátricos. Debido a que un aumento secundario en la actividad de ATIII durante el curso clínico de sepsis se asocia con mejoría en la sobrevida, recientes estudios han establecido la utilidad del tratamiento de pacientes sépticos con ATIII^{32, 33}.

Nosotros propusimos determinar la asociación entre los niveles séricos de ATIII y la gravedad de la sepsis, para determinar en que pacientes y en que momento de la evolución de la sepsis se presenta la depleción de ATIII, y definir así a la población que podría beneficiarse con el tratamiento con antitrombina III.

OBJETIVO

Determinar los niveles séricos de antitrombina III y su asociación con la gravedad de la sepsis
En pacientes pediátricos de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica del Hospital General
Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”.

MATERIAL Y METODOS

Características del lugar donde se realizó el estudio

El presente estudio se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza”

Diseño del estudio

Clínico: prolectivo, transversal, observacional, analítico.

Población de estudio

- Criterios de inclusión:

Incluimos aquellos individuos que aceptaron participar en el estudio previa firma de carta de consentimiento informado por parte del padre o tutor y que completaron las siguientes características: Pacientes de 6 meses a 15 años de edad, sexo femenino o masculino, con; infección clínica sospechada o confirmada y por lo menos 2 de los criterios de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica según el consenso de la ACCP/SCCM de 2002. (ANEXO I) los cuales recibieron tratamiento antimicrobiano.

- Criterios de exclusión:

Pacientes con enfermedad renal terminal, con diagnóstico de insuficiencia hepática y/o cirrosis hepática, los sometidos a transplante de médula ósea y aquellos que recibieron tratamiento con antitrombina III y/o plasma las 72 horas previas.

VARIABLES

- **Variable independiente: gravedad de la sepsis**

Definición Conceptual: continuo de alteraciones fisiopatológicas con diferentes manifestaciones clínicas del proceso de sepsis a choque séptico.

Sepsis: la respuesta sistémica a la infección.

Sepsis grave: sepsis asociada a disfunción orgánica cardiovascular ó respiratoria o aquella que se acompañe de 2 ó más del resto de disfunciones orgánicas.

Choque séptico: sepsis asociada a taquicardia con alteraciones en el estado de conciencia y perfusión tisular a pesar de una adecuada restitución de líquidos.

Definición Operacional: estadios clínicos de sepsis de acuerdo a la clasificación de la American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference de 2002 enunciados a continuación.

Sepsis: la respuesta sistémica es manifestada por dos o más de las siguientes condiciones como resultado de la infección.

- 1) Temperatura mayor de 38°C o menor de 36°C.
- 2) Taquicardia o bradicardia definidas como frecuencia cardiaca (FC) por arriba de >2 desviaciones estándar esperada para la edad, en ausencia de estímulos externos, drogas o estimulación dolorosa, o una elevación persistente e inexplicable de la FC por un periodo de 30 minutos hasta 4 horas. Bradicardia en niños menores de un año se definió como FC por debajo de la percentila 10 para la edad en ausencia de estímulos vagales, efectos bloqueadores β o afecciones cardiacas congénitas.

- 3) Frecuencia respiratoria por arriba de >2 desviaciones estándar para la edad ó ventilación asistida necesaria por un proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular o por efecto de anestésicos.
- 4) Conteo leucocitario elevado o disminuido de acuerdo a la edad o >10% de formas inmaduras.

Sepsis Grave: sepsis asociada a disfunción orgánica cardiovascular que puede incluir pero no se limita a acidosis láctica, oliguria y alteraciones en el estado mental.

Choque Séptico: Presencia de anormalidades del estado mental y perfusión que pueden incluir, pero no se limitan a acidosis láctica, oliguria y alteraciones en el estado mental.

Indicadores: sepsis, sepsis grave, choque séptico.

Escala de Medición: ordinal.

- **Variable dependiente: concentración sérica de Antitrombina III.**

Definición Conceptual: medición de la actividad funcional de antitrombina III sérica por un método cromogénico.

Indicadores: valores normales 80% a 120%, valores bajos < 80%.

Escala de Medición: dicotómica

- **Variables demográficas: edad, sexo.**

Definición conceptual: edad, lapso de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el instante o periodo que se estima de existencia de una persona.

Indicadores: años y meses cumplidos.

Escala de medición: cuantitativa discreta.

Definición Conceptual: sexo, diferencia física y de conducta que distingue a los organismos individuales, según las funciones que realizan en los procesos de reproducción y se dividen en hombres y mujeres.

Definición Operacional: la que se observe según las características fenotípicas del paciente.

Indicadores: M masculino, F femenino.

Escala de medición: dicotómica.

- **Variables confusoras: sitio de infección, tiempo de evolución de la sepsis y aislamiento del germen.**

Definición Conceptual: sitio de infección, fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o la invasión del tejido del huésped normalmente estéril.

Definición Operacional: identificar la presencia de microorganismos anormales en el huésped, mediante la respuesta inflamatoria producida por la invasión de agentes patógenos en los diversos órganos y sistemas.

Indicador: identificado, no identificado.

Escala de Medición: dicotómica.

Definición Conceptual: tiempo de evolución de la sepsis, proceso de cambio continuo y progresivo desde su origen hasta su terminación.

Definición Operacional: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de sepsis, hasta la inclusión del paciente al estudio.

Indicador: horas.

Escala de Medición: cuantitativa discreta.

Definición Conceptual: aislamiento del germen, aislamiento del microorganismo causal de una infección.

Definición Operacional: aislamiento e identificación del microorganismo en medios de cultivo.

Indicador: si ó no.

Escala de Medición: dicotómica.

Tamaño de la muestra

Se estimó con una r de 0.50 con una potencia de 90% y un alfa unilateral de 0.05. El tamaño de la muestra se calculó con la siguiente fórmula.

$$N = [(Z\alpha + Z\beta)/C]^2 + 3$$

Donde:

$$C = 0.5 \times \ln [(1+r)/(1-r)]$$

$$r = 0.50$$

$$\alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.10$$

$$N = \text{Total de sujetos}$$

Resultando un total de 35 sujetos. El muestreo se realizó de forma no probabilística consecutiva en los pacientes que reunieron los criterios de selección descritos previamente.

Análisis estadístico

Los datos fueron capturados y procesados con el paquete estadístico para Windows SPSS versión 10. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión, de acuerdo a la curva de distribución.

La comparación entre grupos se realizó con la prueba de Spearman de acuerdo a la distribución de los resultados.

El nivel de significancia tomado como estadísticamente significativo fue de: α 0.05

RESULTADOS:

Se estudiaron 35 pacientes con una media de edad de 39.2 meses, 19 femeninos (52%) y 16 masculinos (48%).

El origen más frecuente de la sepsis fue gastrointestinal con 17 pacientes (48.6%). (Tabla 3. Anexos)

El tiempo de evolución de los pacientes fue de 2 a 30 días (media 13.09).

En dos pacientes se logro el aislamiento del germen (0.7%).

De acuerdo a la ultima clasificación de sepsis, emitida por American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference de 2002, se encontraron 19 pacientes con sepsis (54.3%), 16 pacientes con sepsis grave (45.7%) y ninguno con choque séptico, lo cual coincide con la calificación de disfunción orgánica, reportándose calificaciones de 1 a 8 de una calificación máxima de 24. (Grafica 1)

Del total de pacientes estudiados se encontró a 15 (42.9%) con niveles séricos de ATIII >80 y 20 (57.1%) con niveles <80. (Tabla 4 - grafica 2)

No se encontró asociación de los niveles de antitrombina III absolutos con la calificación de disfunción orgánica (rho de Spearman de 0.077, $p > 0.05$), ni cuando se compararon los niveles de antitrombina III de acuerdo al punto de corte (>80% de actividad) con la calificación de disfunción orgánica (Kruskall Wallis, $p > 0.05$).

DISCUSIÓN:

Los niveles disminuidos de antitrombina III en sangre se han relacionado con una alta mortalidad o mal pronóstico en pacientes adultos con sepsis. El impacto de la coagulación intravascular diseminada (CID) en la disfunción orgánica y la mortalidad por sepsis en pacientes adultos con choque séptico severo, han mostrado una mortalidad del 77% en pacientes con CID y del 32% en pacientes sin CID. Los niveles de ATIII por abajo del 50% de lo normal presentan una sensibilidad del 96% y una especificidad del 76% para predecir un desenlace fatal en pacientes adultos con sepsis.

En este estudio no encontramos asociación entre los niveles de antitrombina III y la gravedad de la sepsis, posiblemente este resultado se deba a que como ocurre con otros mediadores bioquímicos implicados en la patogenia de la sepsis, la deficiencia de antitrombina III no se presenta en todos los pacientes con sepsis clínica ni durante toda la evolución en un determinado paciente, por lo que, de acuerdo con Marshall es necesario desarrollar estudios clínicos basados en la descripción de distintos aspectos del proceso que son susceptibles de tratamiento. Por lo tanto, se requieren realizar otros estudios para determinar en que pacientes y en que momento de la evolución de la sepsis se pueda presentar la depleción de ATIII lo cual permitirá definir a la población que podría beneficiarse con el uso de antitrombina III como parte del manejo integral.

CONCLUSIÓN:

De los 35 pacientes estudiados 20 (57%) cursaron con niveles bajos de ATIII durante la evolución de la sepsis.

La concentración sérica de antitrombina III en las primeras 72 horas de evolución de la sepsis no se asoció a la gravedad de pacientes pediátricos, por lo que sugerimos se realicen mediciones seriadas de la concentración sérica de antitrombina III para identificar si existe una asociación con la evolución de la gravedad del paciente e identificarla como un predictor de mortalidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rackow EC. 1986. Clinical definition of sepsis and septic shock, In: Sibbald WJ Sprung CL New Horizons: perspectives of sepsis and septic shock. Society of Critical Care Medicine, 1986. Fulerton. Pp 1-9
- 2) Bone R. Important new findings in sepsis. JAMA 1997; 278: 249
- 3) Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. Crit Care Med 1992; 20: 724-726
- 4) Levy M, Fink M, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal S, Jean-Louis V, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31(4):1250-1256
- 5) Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005; 6: 416-420
- 6) Carcillo JA, Fields AL. Task Force Committee Members: Clinical practice variables for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. Crit Care Med 2002; 30: 1365-1378
- 7) Llewelyn M, Cohen M. Diagnosis of infection in sepsis. Int Care Med. 2001; 27:S10-S32
- 8) Saez X, McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology, and management. J Pediatr 1993; 123: 497-508
- 9) Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen P et al. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. J Exp Med 1989; 169: 333-338
- 10) Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. J Infec Dis 1991;163:1177-1184
- 11) Movat HZ, Burrowes CE, Cybulsky MI, Dinarello CA. Acute inflammation and a Shwartzman-like reaction induced by interleukin-1 and tumor necrosis factor. Synergism action of cytokines in the induction of inflammation and microvascular injury. Am J Pathol 1987; 129: 463-476
- 12) Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, Connolly RJ, Dinarello CA. Interleukin-1 induces a shock like state in rabbits: synergism with tumor necrosis factor and the effect cyclooxygenase inhibition. J Clin Invest 1988; 81: 1162-1172
- 13) Dinarello CA, Wolf SM. The role of Interleukin-1 in disease. N Engl J Med 1993; 328: 106-113

- 14) Le J, Vilhek J. Biology of disease; tumor necrosis factor and Interleukin-1: cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab Invest* 1987; 56: 234-248
- 15) Mantovani A, Dejana E. Cytokines as communication signals between leukocytes and endothelial cells. *Immunol Today* 1989; 10: 370-375
- 16) DeForge LE, Nguyen DT, Kunkel SL, Remick DG. Regulation of pathophysiology of tumor necrosis factor. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 429-438
- 17) Dinarello CA. Role of Interleukin-1 in infectious diseases. *Immunol Rev* 1992; 127: 119-146
- 18) Fisher CJ, Agosti J, Opal SM et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein. The soluble TNF receptor study group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1697-1702
- 19) Regoeczi E, Brain MC. Organ distribution of fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 1969; 10: 396-405
- 20) Levi M, DeJonge E, Vander Poll T, Ten Cate H. Advances in the understanding of the pathogenetic pathways of disseminated intravascular coagulation result in more insight in the clinical picture and better management strategies. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 569-575
- 21) Quick AJ. The normal antithrombin of the blood and its relationship to heparin. *Am J Physiol* 1938; 123: 712-719
- 22) Bock SC, Harris JF, Balazs I et al. Assignment of the human antithrombin structural gene to chromosome 1q 23-25. *Cytogenet Cell Genet* 1985; 39: 67-74
- 23) Opal SM, Kessler CM, Roemisch J et al. Antithrombin, heparin, and heparan sulfate. *Crit Care Med* 2002; 30: S325-S331
- 24) Murano G, Williams L, Miller-Andersson MX et al. Some properties of antithrombin III and its concentration in human plasma. *Thromb Res* 1980; 18: 259-262
- 25) Bombeli T, Mueller M, Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost* 1997; 77: 408-423
- 26) Niessen RWL, Camping RJ, Jansen PM et al. Antithrombin acts as a negative acute phase protein as established with studies on HepG2 cells and in baboons. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1088-1092
- 27) DePalo V, Kessler C, Opal SM. Success of failure in Phase III sepsis trials: comparisons between the Drotrecogin alfa (activated) and Antithrombin III clinical trials. *Adv Sepsis* 2001; 1: 114-124

- 28) Jordan RE, Kilpatrick J, Nelson RM. Heparin promotes the inactivation of antithrombin by elastase. *Science* 1987; 88: 881-886
- 29) Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992; 101: 816-823
- 30) Fourrier F, Lestavel P, Chopin C et al. Meningococemia and purpura fulminans in adults: acute deficiencies of protein C and S and early treatment with antitrombin III concentrates. *Intensive Care Med* 1990; 16: 121-124
- 31) Marshall JC, Vincent JL, Fink MP et al. Measures, markers, and mediators: Toward a staging system for clinical sepsis. A Report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med* 2003; 31: 1560 -1567
- 32) Hulley S, Cummings S. *Designing Clinical Research An Epidemiologic Approach*. 2^a ed. Baltimore. Lippincott Williams and Wilkins 2001
- 33) Zar JH. *Biostatistical analysis*. 3a Ed. New Jersey: Prentice-Hall 1996; 379-380

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

ANEXO I.

Tabla 1. CRITERIOS PARA DIAGNOSTICO DE SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA

Edad	Taquicardia	Bradicardia	Frecuencia respiratoria por minuto	Leucocitosx10 ³ mm ³	Presión sistólica mmHg
0-7 días	>180	<100	>50	>34	<65
8días-1 mes	>180	<100	>40	>19.5 ó <5	<75
1 mes – 1 año	>180	<90	>34	>17.5 ó <5	<100
2-5 años	>140	NA*	>22	>15.5 ó <6	<94
6-12 años	>130	NA*	>18	>13.5 ó <4.5	<105
13-<18 años	>110	NA*	>14	>11 ó <4.5	<117

NA*= no aplicable

Goldstein B, Giroir B, Randolph A. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 416-420.

Tabla 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE FALLA ORGÁNICA

INDICE DE FALLA ORGÁNICA		
Cardiovascular	PAM < 5º percentil para la edad, o requerimiento de agentes vasopresores posterior a resucitación con volumen	1
Pulmonar	Pao ₂ /Fio ₂ <300 y necesidad de ventilación mecánica	1
Renal	Oliguria <1 mL/kg/hr promedio por ≥ 8 hrs si <30 kg; <0.5 mL/kg/hr promedio por 8 hrs si >30 kg	1
Hematológica	TP,TTP >1.5 × normal y plaquetas <100,000 cels/muL	1
Hepática	ALT, AST >100 U/L y bilirrubina total >1.0 mg/dL	1
SNC	Escala de coma de Glasgow <12 (en ausencia de sedación)	1
		Máxima puntuación = 6
<p>PAM, presión arterial media; TP, tiempo protrombina; TTP tiempo parcial tromboplastina; ALT, alaninaminotransferasa; AST, aspartatoaminotransferasa; SNC, sistema. nervioso central</p> <p>La falla orgánica se define cuando se cumplen todos los criterios para cada órgano o sistema. Se utiliza el valor más anormal del día para determinar la puntuación diaria. El índice de falla orgánica es la suma de 1 punto asignado a cada disfunción orgánica</p>		

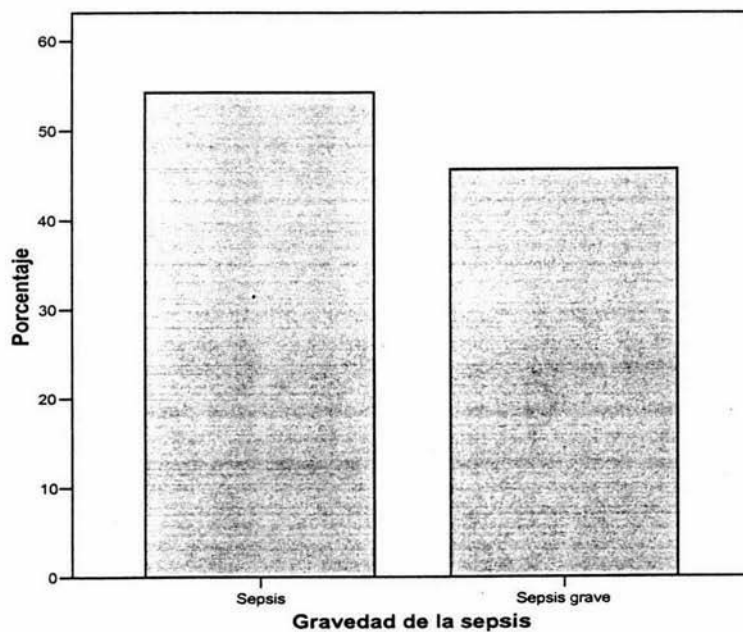
Doughty L, Carcillo JA, Kaplan S. *Crit Care Med* 1998; 26: 157-162

ANEXO II

Tabla 3. FRECUENCIA DE SITIOS DE INFECCION DE PACIENTES CON SEPSIS

	n=	%
Sitio de infección: CATETER	1	2,9
DIGESTIVO	17	48,6
RENAL	5	14,3
RESPIRATORIO	10	28,6
TEJIDOS BLANDOS	2	5,7
Total	35	100,0

Grafica 1. FRECUENCIA DE GRAVEDAD DE LA SEPSIS



ANEXO III.

Tabla 4. NIVELES DE ANTITROMBINA III EN PACIENTES CON SEPSIS

	Pacientes n =	%
Valores % >80	15	42,9
<80	20	57,1
Total	35	100,0

Grafica 2. PORCENTAJE DE ATIII EN PACIENTES CON SEPSIS

