



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**Hospital Infantil de México
Federico Gómez**

**Tiempo de administración de la primera
dosis de antimicrobianos como factor
pronóstico del choque séptico en pediatría**

T e s i s

**Que para obtener el título de
Especialista en Pediatría**

PRESENTA:

DR. JOSE ENRIQUE MANCILLA ANGUIANO



**DIRECTOR DE TESIS:
DR. VICTOR OLIVAR LÓPEZ**

MÉXICO, D.F.

2010



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**TIEMPO DE ADMINISTRACION DE LA PRIMERA DOSIS DE ANTIMICROBIANOS
COMO FACTOR PRONÓSTICO DEL CHOQUE SÉPTICO EN PEDIATRIA**

**Dr. Jaime Nieto Zermeño
Director de Enseñanza y desarrollo académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez**

**Dr. José Alberto García Aranda
Profesor titular del curso de especialización en Pediatría
Hospital Infantil de México Federico Gómez**

**Dr. Víctor Olivar López
Director de tesis
Hospital Infantil de México Federico Gómez**

CONTENIDO

- AUTORIZACIÓN DE TESIS
- INDICE DE TABLAS
- INDICE DE GRÁFICAS Ó FIGURAS
- DEDICATORIA
- AGRADECIMIENTOS
- RESUMEN EN ESPAÑOL
- RESUMEN EN INGLÉS (ABSTRACT)
- CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN
 - Importancia del tratamiento temprano en choque séptico: Efectos de la reanimación hídrica sobre la entrega, índice de extracción de oxígeno y lactato arterial.
 - Tiempo de administración de la primera dosis de antimicrobianos y factores asociados a supervivencia en choque séptico
 - Otros factores pronósticos estudiados en choque séptico
 - JUSTIFICACION.
 - PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
 - OBJETIVOS
 - HIPOTESIS
- CAPITULO 2. MATERIAL Y MÉTODOS
 - DISEÑO DEL ESTUDIO.
 - Tipo de investigación.
 - Tipos de diseño.
 - CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO.
 - Lugar y duración
 - Universo.
 - Tamaño de la muestra
 - Muestreo.
 - Unidad de observación.
 - CRITERIOS DE ENTRADA Y SALIDA
 - Criterios de inclusión
 - Criterios de no inclusión.
 - Criterios de exclusión.
 - Criterios de eliminación.
 - DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.
 - Variables independientes.
 - Variables dependientes.
 - RECOLECCION DE DATOS.
 - PLAN DE ANALISIS.

- ASPECTOS ETICOS.
- RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.
 - Capacitación de personal
 - Financiamiento
- CAPITULO 3. RESULTADOS
 - Características de los pacientes estudiados.
 - Genero.
 - Edad.
 - Peso.
 - Diagnóstico de base.
 - Variables de desenlace.
 - Duración de Hospitalización.
 - Tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro que dio lugar al choque hasta el ingreso a Urgencias.
 - Tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro que dio lugar al choque hasta el inicio del cuadro de choque.
 - Tiempo transcurrido hasta la administración de la primera dosis de antimicrobiano desde tres distintos puntos.
 - Duración del cuadro de choque séptico.
 - Antimicrobianos utilizados de manera inicial.
 - Inotrópicos utilizados de manera inicial.
- CAPITULO 4. DISCUSIÓN
- CAPITULO 5. CONCLUSIONES
- CAPITULO 6. ANEXOS
 - Formato de recolección de datos
- CAPITULO 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Pacientes no incluidos para efectos del estudio.
- Tabla 2 Género de los pacientes incluidos en el estudio.
- Tabla 3. Edad de los pacientes incluidos en el estudio.
- Tabla 4. Peso de los pacientes incluidos en el estudio según su supervivencia.
- Tabla 5. Diagnósticos de base de los pacientes que sobrevivieron al cuadro de choque séptico.
- Tabla 6. Diagnósticos de base de los pacientes que fallecieron por choque séptico.
- Tabla 7. Comparación de los diagnósticos de base de los pacientes con choque séptico que fallecieron frente a los de los que sobrevivieron.
- Tabla 8. Estadísticas sobre duración de hospitalización.
- Tabla 9. Tiempo de evolución del cuadro que originó el choque hasta el ingreso y el inicio (ó diagnóstico) de choque séptico.
- Tabla 10. Tiempo transcurrido hasta la administración de la primera dosis de antimicrobiano desde tres distintos puntos.
- Tabla 11. Duración del cuadro de choque séptico.
- Tabla 12. Antimicrobianos utilizados de manera inicial en los pacientes sobrevivientes que cursaron con choque séptico.
- Tabla 13. Antimicrobianos utilizados de manera inicial en los pacientes que fallecieron por choque séptico.
- Tabla 14. Comparación del tipo de antimicrobiano inicial en los pacientes con choque séptico que fallecieron frente al de los que sobrevivieron. Se ilustra también la razón de momios (OR) con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%).
- Tabla 15. Comparación del número de antimicrobianos utilizados de manera inicial en los pacientes con choque séptico que fallecieron frente al de los que sobrevivieron. OR = razón de momios; IC 95% = intervalo de confianza del 95%.
- Tabla 16. Comparación del tipo de inotrópico inicial en los pacientes con choque séptico que fallecieron frente al de los que sobrevivieron.
- Tabla 17. Comparación del número de inotrópicos utilizados de manera inicial en los pacientes con choque séptico que fallecieron frente al de los que sobrevivieron.

INDICE DE GRÁFICAS Ó FIGURAS

- Gráfico 1. Distribución de frecuencias de los pacientes incluidos en el estudio según su edad.
- Gráfico 2. Distribución de frecuencias de los pacientes incluidos en el estudio según su supervivencia.
- Gráfico 3. Distribución de frecuencias de los pacientes incluidos en el estudio según su peso.
- Gráfico 4. Distribución de frecuencias de los pacientes incluidos en el estudio según su supervivencia y peso.
- Gráfico 5. Comparación de los días de hospitalización de los pacientes con choque séptico que sobrevivieron frente a los que no sobrevivieron ($P = 0.0002$).
- Gráfico 6. Comparación de los días de terapia intensiva en los pacientes con choque séptico que sobrevivieron frente a los que no sobrevivieron ($P = 0.2461$).
- Gráfico 7. Comparación del tiempo de evolución del cuadro que originó el choque hasta el ingreso a urgencias, en los pacientes que sobrevivieron frente a los que no ($P = 0.0961$).
- Gráfico 8. Curva ROC del tiempo de evolución del cuadro que dio origen al choque séptico como predictor de mortalidad.
- Gráfico 9. Comparación del tiempo de evolución del cuadro que originó el choque hasta el inicio del cuadro de choque, en los pacientes que sobrevivieron frente a los que no ($P = 0.0173$).
- Gráfico 10. Comparación del Tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro que dio lugar al choque hasta el inicio de antimicrobianos, en los pacientes con choque séptico que sobrevivieron frente a los que no ($P = 0.0230$).
- Gráfico 11. Comparación del Tiempo transcurrido desde el ingreso a Urgencias hasta el inicio de antimicrobianos, en los pacientes con choque séptico que sobrevivieron frente a los que no ($P = 0.1411$).
- Gráfico 12. Comparación del Tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro de choque hasta el inicio de antimicrobianos, en los pacientes con choque séptico que sobrevivieron frente a los que no ($P = 0.0320$).
- Gráfico 13. Curva ROC del tiempo de administración de antimicrobianos posterior al inicio del cuadro de choque como predictor de mortalidad en choque séptico.
- Gráfico 14. Comparación del tiempo de duración del cuadro de choque séptico en los pacientes que sobrevivieron frente a los que no ($P = 0.0346$).

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios cuya esencia, bendición y bondad me da aliento de vida, fuerza y salud para superar alcanzar cada uno de mis objetivos y trae la felicidad a mi existencia.

A mi Esposa cuya belleza, amor, compañerismo, paciencia y lealtad me inspira fortaleza en los momentos difíciles, llena mi vida de momentos hermosos y hace reinar la paz a pesar de las adversidades.

A Vanessa, que ha abierto un capítulo importante e insustituible en mi vida y multiplica mis fuerzas por un mecanismo difícil de explicar. Te Amo bebé.

A mis padres y hermanos de quien su comprensión y apoyo me hizo sentir una familia integrada a pesar de la distancia.

AGRADECIMIENTOS

A Jaqueline y Vanessa, que toleraron los días de ausencia para la recolección de datos y la elaboración del material.

Al personal de informática y de estadística y archivo clínico quienes en ocasiones tuvieron que realizar funciones extra para poder obtener la información.

A mis compañeros ya que su amistad desinteresada y trabajo en equipo fueron esenciales todos los días.

A mis profesores por su disposición y buena fe, de quien sublime conocimiento me insta para poder superarme día a día para poder llegar a ser como ellos.

Al Dr. Víctor Olivares por estar siempre dispuesto y brindar la asesoría necesaria, el día que fuera y a la hora que fuera, para disipar todas las dudas, orientar y hacer las correcciones pertinentes. Hago mención en este punto de mi gran admiración hacia él.

A la Dra. Graciela Hernández Peláez sin quien la realización de este trabajo no hubiera sido posible.

RESUMEN EN ESPAÑOL

Introducción. El choque séptico en niños es una entidad con alta mortalidad. La intervención temprana con cargas de líquidos y vasopresores mejora el pronóstico para la vida. El tiempo de administración de la primera dosis de antimicrobianos se ha considerado que no tiene relevancia alguna en el pronóstico del choque séptico, aunque su administración es importante.

Objetivo. Evaluar si existe una asociación entre la muerte y el tiempo de administración de antimicrobianos en choque séptico en pediatría

Metodología: Estudio retrospectivo, analítico, de casos y controles en el que se compara el tiempo de administración de antimicrobianos en los pacientes con diagnóstico de choque séptico que fallecieron y que sobrevivieron durante 2005 y 2008 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Resultados. La mediana de tiempo de administración de antimicrobianos en los pacientes que sobrevivieron fue de 180 minutos, mientras que en los que fallecieron fue de 250 minutos, después de que se identificó el cuadro de choque séptico ($P = 0.0320$). El punto de corte óptimo es de 370 minutos, con sensibilidad de 0.47 y especificidad de 1. El área bajo la curva ROC fue de 0.647 ($p < 0.05$).

Conclusión. La administración oportuna de antimicrobianos se asocia con una disminución de la mortalidad en choque séptico.

RESUMEN EN INGLÉS (ABSTRACT)

Introduction. Septic shock in children is a high mortality entity. Early intervention with fluid bolus and vasopressor therapy enhances life prognosis. Time for first antimicrobial dose is thought not to be important for septic shock outcome, although its administration is essential.

Objective. To test if there is an association between death and time for first antimicrobial dose in pediatric septic shock.

Methods. Retrospective, analytic, case control study comparing time for first antimicrobial dose in septic shock patients whose died and not, in 2005 and 2008 an the Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Results. The median time to first antimicrobial dose was 180 minute in survivors while 250 minutes in non-survivors, after septic shock diagnosis ($P = 0.0320$). The cut-off point is 370 minutes, with sensitivity 0.47 and specificity 1. ROC below-the-curve area was 0.647 ($p < 0.05$).

Conclusion. Opportune antimicrobial administration is associated with a mortality diminution in pediatric septic shock.

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento correcto del estado de choque reviste gran importancia ya que cuando se revierte el pronóstico tanto para la vida y la función mejoran sustancialmente. Carcillo (1) demostró que cuando el estado de choque es revertido mediante la aplicación correcta y temprana de los lineamientos del programa PALS (Por sus siglas en Ingles: Pediatric Advancel Life Support, AVAP en español) se asocian con una reducción de la mortalidad en los pacientes con choque (RR 0.54, IC 95% 0.38 a 0.76). Esto es cierto tanto para los pacientes con causas tanto médicas como quirúrgicas de choque. Para las causas médicas el riesgo relativo de morir con respecto a aquellos en quienes no se aplicaron los algoritmos del PALS fue de 0.58 (IC 95% 0.40 a 0.84).

Entre los factores que se asociaban ($p < 0.05$) con dificultades para aplicación de los algoritmos es que el médico que realizaba la referencia fuera neonatólogo, intentos de llevar al paciente por vía aérea, requerimientos de oxígeno, el llenado capilar mayor de 3 segundos, y paradójicamente, ser referido de otra unidad de cuidados intensivos. Los factores que se asociaron a mayores posibilidades de que los pacientes recibieran el tratamiento según los algoritmos del PALS fueron la presencia de taquicardia, hipotensión, ser referido por un cirujano y que el paciente tuviese más edad (17 frente a 7 meses, $p < 0.001$).

La presencia de más signos francos de choque al ingreso incrementó también la mortalidad. En los pacientes que llegaban sin choque solamente fallecían el 1.9%. Si el paciente llegaba hipotenso la mortalidad se incrementaba a 4.4% y si el llenado capilar estaba retardado la mortalidad se incrementaba de manera estadísticamente significativa a 7.6%. Sin embargo, cuando un paciente llegaba hipotenso y con llenado capilar retardado, la mortalidad se incrementaba hasta 26.9% ($p < 0.05$). El riesgo también se observaba incrementado cuando el choque era persistente e incluso, la combinación de estos factores también se asociaba con mayor neuromorbilidad ($p < 0.05$).

Mediante un análisis de varianza de dos factores y dos niveles por factor se demostró también que la implementación temprana de los algoritmos del PALS disminuía de manera estadísticamente significativa el índice de choque, con respecto aquellos en quienes no se implementaba el PALS ($p < 0.05$); en estos últimos por el contrario el índice de choque no se modificaba de manera estadísticamente significativa antes ó después de la reanimación hídrica.

Importancia del tratamiento temprano en choque séptico: Efectos de la reanimación hídrica sobre la entrega, índice de extracción de oxígeno y lactato arterial.

Aunque se asume que los niveles de lactato pueden ser indicadores de hipoxia, esto no en todos los casos es cierto. Curtis (2) y colaboradores estudiaron la respuesta regional y global a la infusión de endotoxina en perros en términos de entrega de oxígeno, índice de extracción de oxígeno y concentración de lactato en perros. En la mitad de ellos administró dicloroacetato, un activador de la piruvato deshidrogenasa, la cual se sabe que participa en el metabolismo del lactato. Después de la administración de endotoxina y reanimación hídrica, los animales tuvieron bajas resistencias vasculares sistémicas con gasto cardíaco normal a alto. A pesar de una entrega de oxígeno adecuada los niveles de lactato se elevaron de manera significativa. Un reto de hipoxia al administrar una FiO_2 de 12% durante 30 minutos no incrementó los niveles de lactato pero incrementó el índice de extracción de oxígeno. El dicloroacetato normalizó los niveles de lactato sin alterar la entrega de oxígeno y el índice de extracción del mismo. Estos datos dan la evidencia de que durante estados endotóxicos el lactato puede ser un marcador pobre de hipoxia tisular y estar más relacionado a la actividad de piruvato deshidrogenasa, la cual se asume es inhibida por la endotoxina y de esta manera estar más relacionada con la infección.

No todos los órganos responden de la misma manera a la descompensación hemodinámica causada por el choque séptico. Además si se da una reanimación adecuada con líquidos la hipoxia tisular puede llegar a ser mínima. Cain y colaboradores (3) estudiaron el comportamiento del músculo y el intestino en términos de concentración de lactato y el índice de extracción de oxígeno, después de una reanimación hídrica en un modelo de choque endotóxico en perros. Se encontró que había diferencias marcadas entre estos dos sistemas orgánicos ya que el músculo capturaba el lactato mientras que el índice de extracción de oxígeno se mantenía inalterado. El intestino por su parte producía más lactato mientras que el índice de extracción de oxígeno disminuía. Las comparaciones con niveles críticos de entrega de oxígeno y extracción de oxígeno en la totalidad del organismo y en las dos regiones estudiadas dejaron bastantes dudas en relación a que la hipoxia significativa explicara el incremento en el lactato arterial. Cuando se realizaba un reto con hipoxia no se observó disminución en el índice de extracción de oxígeno ni incremento del lactato, por lo que los autores concluyeron que, cuando se da un tratamiento adecuado con reanimación hídrica ya sea con soluciones coloides ó concentrados eritrocitarios, la hipoxia en el choque séptico puede llegar a ser mínima.

La reanimación hídrica y la administración de beta-2 adrenérgicos en el choque séptico afectan el índice de extracción de oxígeno, la entrega de oxígeno y el metabolismo del lactato en el organismo entero, el músculo esquelético y el intestino. Cain y colaboradores (4) estudiaron el efecto de la reanimación hídrica y de dopexamina en un modelo de choque endotóxico en perros. Dividieron los perros con choque endotóxico en tres grupos. Seis perros recibieron reanimación hídrica con dextran por 2 horas, otros 6 con dextran y una infusión de dopexamina a 12 microgramos/kg/min; y otros 6 perros no recibieron tratamiento. Después de la infusión de endotoxina todos los perros desarrollaron hipotensión; el gasto cardíaco disminuyó un 30% y la entrega de oxígeno al cuerpo entero, el músculo esquelético y el intestino estaban al nivel o debajo del índice de extracción de oxígeno. La entrega de oxígeno se incrementó por arriba del índice de extracción de oxígeno en el cuerpo en el grupo tratado con dextran y también en el de dopexamina, pero no en el grupo de ningún tratamiento. En ese momento, la entrega de oxígeno en el intestino fue mayor en el grupo de dopexamina y de dextran pero no en el grupo de no tratamiento, y la producción de lactato fue menor en el grupo de dextran. La reactividad vascular se mantuvo presente en el intestino al final del experimento en seis de seis perros tratados con dopexamina, cuatro de los seis tratados con dextran y ninguno de los que no recibieron ningún tratamiento. Por lo tanto, la reanimación hídrica junto con un agente vasoactivo en choque séptico es más benéfica que la reanimación hídrica sola, particularmente para la mucosa intestinal.

Efecto del tiempo de administración temprana de antimicrobianos sobre el perfil de citocinas y la supervivencia.

La duración de la hipotensión antes de la administración de la primera dosis de antimicrobianos es un determinante crítico en la supervivencia en modelos animales de choque séptico. Kumar y colaboradores (5) estudiaron este efecto en un modelo de ratón, y se hicieron 7 grupos de ratones con choque séptico: un grupo al cual no se inoculó nada pero se realizó el mismo procedimiento de implantación; un grupo sin tratamiento antimicrobiano, y los demás con inicio de antimicrobianos a las 0, 6, 12, 15 y 18 horas. Se compararon las curvas de supervivencia con un método de Kaplan-Meyer. Se encontró que cuando los antimicrobianos eran iniciados a las 12 horas o antes después de la implantación de una cepa conocida de E. coli, la mortalidad era menor o igual a 20%. No obstante, si el tratamiento antimicrobiano se iniciaba a las 15 horas o después, la mortalidad se incrementaba a más del 85% ($P < 0.0005$).

En ratones placebo y en aquellos en quienes se administró antimicrobianos antes de las 6 horas los niveles de TNF-alfa y de IL-6 se mantuvieron en el rango basal en los que recibieron placebo y los que recibieron antimicrobianos a la hora 0. No obstante, hubo un incremento estadísticamente significativo en aquellos ratones en

los que se administraron antimicrobianos después de las 6 horas posteriores a la implantación ($P < 0.001$), y hubo diferencias significativas entre todos los grupos después de las 6 horas ($P < 0.001$). Este efecto también ha sido demostrado en humanos (6).

Cuando los animales en los cuales se induce choque endotóxico son tratados previamente con antimicrobianos, la mortalidad disminuye. An y colaboradores (7) estudiaron el efecto que tenía el tratamiento previo con rifampicina en el modelo de choque endotóxico en ratón y lo relacionaron con niveles plasmáticos de interleucina 1-beta, interleucina 6, interleucina 10 y factor de necrosis tumoral. El estudio consistió de 5 grupos de ratones, a dos de los cuales se les dio placebo intragástrico, al tercero, cuarto y quinto grupos se les administró rifampicina 10, 30 y 100 mg/kg intragástrico; una hora después, al primer grupo se le administró solución salina intraperitoneal, y al resto se les inyectó lipopolisacárido y posteriormente se evaluó la supervivencia durante 4 días. Además, se comparó la supervivencia de ratones cuando la rifampicina se administraba 1 hora antes del lipopolisacárido, al momento del lipopolisacárido, 1,4,y 12 horas después.

La supervivencia resultó incrementada hasta en 80% de los ratones que recibieron tratamiento previo con rifampicina, de manera estadísticamente significativa, siendo mayor en el grupo que recibió 30 mg/kg de rifampicina (1h).

El nivel de TNF-alfa fue estadísticamente menor en el grupo que recibió pretratamiento con rifampicina (3.37 frente a 9.54 ng/mL), y una situación similar se observó con los niveles de interleucina 6. En el grupo de tratamiento previo con rifampicina se observó un incremento significativo de la interleucina 10 y no hubo efecto sobre la concentración de interleucina 1-beta. Por lo tanto, se concluyó que el tratamiento previo con antimicrobianos disminuye la producción de citocinas proinflamatorias y estimula la liberación de mediadores antiinflamatorios, tales como la interleucina 10.

Tiempo de administración de la primera dosis de antimicrobianos y factores asociados a supervivencia en choque séptico

Es conocido que determinados factores se asocian a muerte cuando un paciente es diagnosticado de choque séptico. En oriente se realizó un estudio retrospectivo por Huang et al (8), cuyo objetivo era identificar factores de riesgo para muerte en niños con choque séptico admitidos al Yuying's Children's Hospital entre enero de 2006 y julio de 2008. Su análisis univariado y de regresión logística identificó al pH sanguíneo menor de 7 (Razón de Momios [RM] 89.66, con intervalo de confianza del 95% [IC 95%] de 7.8 a 1030.9), hipotensión persistente (RM 84, IC 95% 9.32 a 756.78), disfunción de 3 ó mas órganos (RM 38.98, IC 95% 1.87 a 170.14), el no haber completado el volumen de reanimación dentro de las primeras 6 horas posterior al choque (RM 26.41, IC 95% 2.48 a 281.13), la no administración

de antibióticos efectivos dentro de la primera hora posterior al choque (RM 11.43, IC 95% 1.58 a 82.54) y la administración de medicamentos vasoactivos (RM 75.68, IC 95% 9.32 a 756.77) como factores asociados a la muerte. En este estudio se obtuvieron también la chi cuadrada para cada una de estas variables y se encontraron con una significancia estadística. Este estudio toca específicamente el tema del momento de administración de la primera dosis de antimicrobianos, ubicando el punto de corte en una hora, y haciendo las pruebas correspondientes respecto a este punto de corte y manejándose como una variable cualitativa, en donde los cuatro conjuntos resultantes eran aquellos pacientes que habían fallecido y que se les había administrado la dosis de antimicrobianos antes o después de una hora y los mismos grupos correspondientes para aquellos que habían sobrevivido. No obstante ellos pusieron el punto de corte de una hora y no determinaron de manera cuantitativa este punto. El presente estudio pretende establecer este punto de corte, de existir, de manera más exacta.

Otro estudio pivote que ilustra factores de riesgo para muerte en choque séptico en pediatría es el de da Silva en 2008 (9), en el que mediante una cohorte retrospectiva evaluaron los factores de riesgo para muerte en niños y adolescentes oncológicos con choque séptico ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos en Sao Paulo Brasil. Este estudio tuvo 155 pacientes de los cuales murieron 47 (30.3%) y evaluó 12 factores de riesgo potenciales con un análisis univariado, seguido de un análisis multivariado. Con estos métodos y utilizando una razón de riesgos (HR), únicamente tres variables resultaron estadísticamente significativas: el choque séptico desencadenado por infección respiratoria (HR 2.3 IC 95% 1.3 a 4.2), la mayor duración de granulocitopenia (HR 2.4 IC 95% 1.2 a 4.9), y el mas de 3 disfunciones orgánicas (HR 7.4 IC 95% 2.6 a 21.3). En el análisis univariado se encuentra una significancia estadística en la enfermedad subyacente: los pacientes que murieron tenían de manera significativa mayor proporción de cáncer hematológico y los que sobrevivieron tenían mayor proporción de tumores sólidos, con una P de 0.017. Otro factor encontrado en los pacientes que fallecieron fue una mayor proporción de pacientes con cuenta de granulocitos menor de 500, mientras que los que sobrevivieron una mayor proporción tenían cuenta de neutrofilos inicial mayor de 1000/mm³ (P = 0.005). El uso de soporte inotrópico también fue mayor de manera significativa en los pacientes que fallecieron, con p < 0.001.

Las otras variables estudiadas y que no resultaron significativas fueron la edad, el sexo, el estadio de la enfermedad, la fiebre, y la infección documentada por métodos microbiológicos. No obstante, si se toman en cuenta el sexo femenino y la fiebre prolongada más de 5 días en conjunto, también resulta ser un factor de riesgo importante, con una P = 0.01. También cuando se toman en conjunto el sexo femenino y edad mayor de 12 años, existe una posibilidad aumentada de morir (P =

0.02). Estos autores también utilizaron el método de Kaplan-Meier para describir la supervivencia en su cohorte, determinando una supervivencia media de 53.02 días con intervalo de confianza de 95% de 35.6 a 70.39 días. No obstante, a pesar de lo amplio que pudiese parecer este estudio, no menciona nada en relación con el momento de la primera dosis de antimicrobianos a niños con choque séptico ni mucho menos relacionó esto con la posibilidad de morir.

Un estudio reciente de Oliveira (10) muestra que las características de los pacientes con choque séptico que no sobreviven son principalmente la mayor edad (69 contra 18 meses, $P = 0.008$), menor volumen administrado durante la primera hora (16 frente a 27 mL/kg, $P = 0.02$), menor volumen total de líquidos administrados durante las primeras 24 horas (73 frente a 102 mL/kg, $P = 0.03$), y menor volumen de cristaloides en las primeras 24 horas (57 frente a 86 mL/kg, $P = 0.01$). No hubo diferencias en cuanto a sexo, sitio de infección, puntuación PIM al ingreso, tiempo de ingreso a la terapia intensiva, inicio de medicamentos vasoactivos, administración de coloides o transfusión. El tiempo de administración de antimicrobianos tampoco difirió de manera estadísticamente significativa ($P = 0.72$), pues el tiempo a su administración en minutos fue similar (252 frente a 211 minutos). Sin embargo, este tiempo es bastante mayor del reportado como necesario para reducir la mortalidad según lo reportado en la literatura.

Otros factores pronósticos estudiados en choque séptico

Falla orgánica múltiple y pronóstico en choque séptico

La falla orgánica múltiple en el niño críticamente enfermo está asumiendo un nivel creciente de importancia. De hecho, cuando la falla orgánica múltiple se presenta en el primer día de estancia en la terapia intensiva, se asocia con un incremento en la mortalidad de manera significativa (10.0%) en relación a aquellos ingresos en los que la falla orgánica múltiple no se presenta en el primer día (1.2%, $p < 0.0001$). La mayoría de los pacientes que presentan falla orgánica múltiple están relacionados con procesos sépticos (14.3% frente a 5.7%, $p < 0.0001$), lo que pone de relieve la gravedad de un paciente con choque séptico que se presenta con falla orgánica múltiple en el primer día. Por otra parte, el número de disfunciones orgánicas encontradas durante el primer día se encontraba en relación directa con el riesgo de morir. Para una disfunción orgánica se encontró una razón de momios de 5.2 (IC 95% de 4.2 a 6.5) mientras que para 4 o más disfunciones orgánicas la razón de momios se elevaba hasta 267.4 (IC 95% 195.2 a 366.2) (11)

Sin lugar a dudas si el solo hecho de presentar disfunción orgánica en el primer día, el choque séptico acompañado de disfunción orgánica también tiene mayor mortalidad. Ello queda ejemplificado en el estudio de Kutko(12). En este estudio se compararon la tasa de mortalidad de los pacientes con choque séptico acompañado

y no acompañado de disfunción orgánica. Su muestra fue de 70 para el primer grupo y de 26 para el segundo. Se encontró que en los pacientes con choque séptico con disfunción orgánica múltiple la tasa de mortalidad fue de 18.6% mientras que la de aquellos sin disfunción orgánica la tasa de mortalidad fue de 0%. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con una prueba exacta de Fisher, con una $p < 0.05$. El estudio de Leclerc et al (13) corrobora estos hallazgos.

De estos dos estudios se concluye que la ocurrencia de falla orgánica múltiple en conjunto con choque séptico incrementa la mortalidad. Esta conclusión, aunque parece bastante obvia, con estos estudios tiene validez más allá de la lógica.

Procalcitonina (PCT), interleucina 10 (IL-10), factor de necrosis tumoral alfa (TNF), y relación IL-10/TNF como factores pronósticos en choque séptico.

El estudio de Hatherill (14) muestra que la concentración al ingreso de procalcitonina es significativamente mayor en los pacientes que subsecuentemente fallecen, con una media de 273 ng/mL respecto a 82 ng/mL en los pacientes que sobreviven, con una p de 0.03.

El nivel de interleucina 10 también fue significativamente mayor en los pacientes que fallecieron con una media de 533.9 pg/mL en comparación a 62.3 pg/mL en los pacientes que sobrevivieron, con una p de 0.03. La concentración de TNF también fue significativamente mayor en los pacientes que fallecen con una media de 480, en comparación de 76 en los sobrevivientes con una p de 0.0014. La relación IL-10/TNF no fue estadísticamente significativa entre los dos grupos, con una p de 0.2.

Este estudio también analiza la relación entre el número de disfunciones orgánicas y la concentración de procalcitonina, IL-10, TNF y la razón IL-10/TNF. Con una prueba de Kruskal-Wallis se demostró que existía una diferencia estadísticamente significativa en la concentración de procalcitonina ($P = 0.0002$) y factor de necrosis tumoral ($P = 0.0001$) en los pacientes con distinto número de disfunciones orgánicas. Esta diferencia no se demostró en el caso de la interleucina 10 ($P = 0.06$) y la razón IL-10/TNF ($P = 0.54$).

No obstante, un análisis detallado de estos datos muestra que aunque los investigadores encontraron que existía una diferencia estadística en las concentraciones de procalcitonina y factor de necrosis tumoral dependiendo del número de disfunciones orgánicas, no muestran en el estudio que se haya realizado una prueba Post-hoc que indique entre que grupos realmente son distintas las concentraciones de estas sustancias de una manera estadística. Por lo tanto, aunque se demostró existía una diferencia en la concentración de procalcitonina y factor de necrosis tumoral entre grupos con distintas disfunciones orgánicas,

probablemente lo que se debió haber hecho fue un análisis de correlación entre el número de disfunciones orgánicas y la concentración de procalcitonina y las de factor de necrosis tumoral. De esta manera se hubiesen obtenido un coeficiente de correlación, un coeficiente de determinación, un coeficiente de regresión, y demostrar que estos eran estadísticamente distintos de 0.

En el estudio de Han (15) se encontró que los pacientes con sepsis que habían muerto, que tenían cultivo positivo y que tenían progresivamente disfunciones orgánicas las concentraciones de procalcitonina eran persistentemente más altas que en los pacientes que sobrevivían, que subsecuentemente tenían cultivo negativo ($p < 0.05$).

Nivel de glucosa sérica como factor pronóstico en choque séptico.

En Brasil en el 2005 se realizó un estudio en niños ingresados a la terapia intensiva pediátrica y se midió diariamente la glucosa durante su estancia y se obtuvo el pico máximo desarrollado por los pacientes. Posterior a la resolución del cuadro se compararon los picos de glucosa de los pacientes que fallecieron contra los que sobrevivieron. Se observó que el pico de glucosa fue significativamente mayor en los pacientes que fallecieron en relación a los que sobrevivieron (262 ± 110 mg/dL vs. 167.8 ± 55 mg/dL, respectivamente, con $p < 0.01$). Se realizó un análisis con curvas ROC y se encontró que el nivel de corte para predecir de manera más eficaz la mortalidad en pacientes con choque séptico era de 178 mg/dL (Sensibilidad 0.714, especificidad 0.724). Utilizando este punto de corte se obtuvo una razón de momios y se encontró que el riesgo de morir para los pacientes que tenían una glucosa pico de más de 178 mg/dL tenían 6.1 más posibilidades de morir en relación a los que tenían una glucosa pico por debajo de este nivel (IC 95% 1.8 a 21.1, $P = 0.005$) (16).

Niveles de ferritina y el índice de ferritina como factores pronósticos en choque séptico.

En un estudio publicado en el 2007 conducido en Brasil por Ramos (17) se estudiaron los niveles de ferritina y el índice de ferritina (Ferritina medida/Límite superior normal de ferritina para la edad) al momento del diagnóstico de choque séptico ó sepsis severa. Se encontró que niveles de ferritina por arriba de 500 ng/dL tenían una sensibilidad de 0.64 y especificidad de 0.8 para predecir la muerte, y el riesgo relativo de muerte en este punto fue de 3.2 con un intervalo de confianza de 1.3 a 7.9 ($P = 0.01$). El nivel de ferritina tuvo una correlación débil con la puntuación PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction, $r^2 = 0.23$, $P = 0.01$) y cuando se tomaron en cuenta pacientes con ferritina mayor de 200 ng/mL la asociación con la puntuación PELOD fue mejor ($r^2 = 0.61$, $p < 0.01$).

El índice de ferritina medio fue de 2.4 (0.8 a 7.3) y tuvo un área debajo de la curva ROC de 0.74 como predictor pronóstico. El valor de corte más adecuado del índice de ferritina fue de 1.7 para los niños que fallecieron, punto en el cual la sensibilidad y especificidad fueron de 1 y 0.58 respectivamente. El riesgo relativo asociado con un índice de ferritina mayor de 1.7 fue de 2.5 (IC 95% 1.6 a 4.1, $p < 0.01$).

Pronóstico del choque refractario.

En el estudio de Inwald (18) se demostró que la falta de reversión del estado de choque al ingreso a la terapia intensiva pediátrica se asociaba con una mayor mortalidad (29% contra 6%, $p < 0.05$). Se encontró que los factores asociados a falla en la corrección del choque séptico eran mayor edad (15.1 contra 9.8 meses, $P = 0.02$), cifra mas baja de plaquetas (183 mil contra 264 mil, $P = 0.001$), y la necesidad de administración de mayores volúmenes de líquidos (80 contra 60 mL/kg, $P = 0.004$). Los resultados de este estudio son interesantes pero cabe resaltar que la cifra de 183 mil plaquetas todavía es normal en un paciente sin patología de base. No obstante, para fines de los pacientes con choque séptico este sí puede ser un predictor aún en esta cifra. El volumen total utilizado para reanimar al paciente incluye aquel que se utilizó antes del ingreso y posterior al ingreso a la terapia intensiva. Cuando se compararon estos últimos volúmenes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Esto sugiere también que una mala administración de líquidos puede incluso ser perjudicial en aquellos pacientes en quienes se espera un choque refractario. De hecho, esto corrobora el conocimiento de que, cuando no se revierte el estado de choque en la primera hora a pesar de una cantidad adecuada de líquidos la mortalidad se incrementa el doble por cada hora (19).

Efecto de la administración de hidrocortisona en el pronóstico del choque séptico.

En un estudio reciente realizado por Valoor (20) en el cual se evaluó la eficacia de las dosis bajas de hidrocortisona en los pacientes pediátricos con choque séptico, se encontró que no había ninguna diferencia con respecto al placebo en el requerimiento de inotrópicos, número de pacientes hemodinámicamente estables a las 6, 12 y 120 horas, el tiempo medio de reversión el choque, mediana de puntuación de inotrópicos, efectos secundarios y finalmente, mortalidad. Incluso se estudiaron las cohortes mediante una curva de Kaplan-Meier y se observó que no había diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia en los grupos de hidrocortisona y control ($P = 0.38$). Una situación con este estudio es que utilizó 19 pacientes por grupo, en los cuales los distintos pronósticos se estudiaron con una chi cuadrada con corrección de Yates. Es probable que la muestra hubiese sido insuficiente para demostrar diferencias estadísticas para estos pronósticos.

Pizarro (21) estudio la relación entre el estado adrenal basal al ingreso de los pacientes, la respuesta a corticotropina y el pronóstico de los pacientes con choque séptico. Encontró que cuando la función adrenal se encuentra comprometida, prácticamente todos los casos de choque son resistentes a catecolaminas. Cuando los pacientes tienen un nivel basal de cortisol adecuado y la respuesta a la corticotropina es buena (> 9 mcg/dL) la proporción de pacientes con choque resistente a catecolaminas disminuye sustancialmente hasta 30%, de manera estadísticamente significativa ($p < 0.009$). A pesar de esto, también encontró que en todos los grupos, la supervivencia era prácticamente la misma ($P = 0.08$).

Efecto de la administración de Proteína C activada en el pronóstico del choque séptico.

En un metaanálisis reciente se evaluó la utilidad de la proteína C activada en pacientes con sepsis severa y choque séptico, independientemente de su etiología y de la edad de los pacientes (22). Se evaluaron principalmente 4 estudios que eran ensayos clínicos controlados doble ciego, que conjuntaban 4911 pacientes los cuales comparaban la eficacia y seguridad de proteína C activada contra placebo en pacientes con choque séptico, siendo patrocinados todos por compañías farmacéuticas. La dosis de proteína C variaba desde 12 hasta 24 microgramos/kg/h en infusión continua. En este se encontró que el tratamiento con proteína C activada en general no disminuye la mortalidad en niños ni en adultos. No obstante, cuando se excluyen las causas de muerte no relacionadas con la sepsis (Protocolo modificado) se encontró una disminución de la mortalidad (RM 0.71 IC 95% 0.57-0.87); también se encontró este mismo efecto en los pacientes que tenían disminución de la actividad de la proteína C activada ($< 80\%$) con respecto a aquellos que no tenían deficiencia de la misma (RM 0.80 IC 95% 0.68-0.95), aquellos con 3 ó más disfunciones orgánicas (RM 0.77 IC 95% 0.63-0.94), ó bien en los pacientes en que se encontraba un cultivo bacteriano positivo (RR 0.51 IC 95% 0.28-0.94).

En adultos se encontró que había un incremento en el riesgo de eventos de sangrado serios en los primeros 28 días posterior al inicio del tratamiento (RM 1.68 IC 95% 1.19-2.38), sin embargo, este efecto no se demostró en la población pediátrica (RM 0.99 IC 95% 0.51-1.93). Tampoco se demostró que hubiese eventos de sangrado serio con respecto al placebo durante la infusión del medicamento ni otros eventos adversos, en ninguna de las poblaciones.

JUSTIFICACION.

- El choque séptico es una entidad con alta mortalidad en pediatría.

- En el Hospital Infantil de México llegan gran cantidad de pacientes con choque séptico.
- Las intervenciones tempranas de administración de líquidos, fármacos vasopresores y hasta corticoides se consideran de primordial importancia en el paciente pediátrico con choque séptico.
- El tiempo de administración de la primera dosis de antimicrobianos se considera importante pero no sustancial en el manejo del paciente pediátrico con choque séptico.
- No existe conciencia de que la administración temprana de antimicrobianos es importante en el paciente con choque séptico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La intervención temprana en choque séptico mejora el pronóstico y la supervivencia.

La administración de antimicrobianos constituye uno de los pilares del tratamiento para la resolución del choque séptico.

Por lo tanto, la administración temprana de antimicrobianos se podría asociar a mejor pronóstico en choque séptico, disminuyendo la letalidad.

OBJETIVOS

Objetivo principal (general) del proyecto:

- Evaluar la asociación entre la muerte y el tiempo de administración de antimicrobianos en choque séptico en pediatría.

Objetivos particulares,

- Describir la letalidad por choque séptico en pediatría en administración temprana y tardía de antimicrobianos en choque séptico en pediatría.

Objetivos secundarios del proyecto:

- Describir los esquemas antimicrobianos utilizados en choque séptico en pediatría.
- Identificar las entidades asociadas con mayor frecuencia al choque séptico en pediatría.
- Identificar los antimicrobianos que se asociaron con mejor pronóstico para la vida en pacientes con choque séptico.

HIPOTESIS

Hipótesis de estudio (H_1): La supervivencia de choque al choque séptico pediátrico está asociada con un menor tiempo en la administración de antimicrobianos posterior al diagnóstico. Es decir, existe una diferencia estadísticamente significativa ($\mu_1 \neq \mu_0$) del tiempo medio de administración de antimicrobianos entre los pacientes con choque séptico que fallecen (μ_1) y los que no fallecen (μ_0).

Hipótesis de nulidad (H_0): El tiempo de administración de la primera dosis de antimicrobianos al diagnóstico de choque séptico no es estadísticamente diferente entre los pacientes que sobrevivieron y los que no sobrevivieron ($\mu_1 = \mu_0$).

CAPITULO 2. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Tipo de investigación.

Es una investigación clínica, ya que su objetivo es relacionado con la atención de pacientes hospitalizados y atendidos en un departamento de Urgencias Pediátricas. Es una investigación cuantitativa ya que el objetivo de este tipo de investigación es el estudiar las propiedades y fenómenos cuantitativos y sus relaciones para proporcionar la manera de establecer, formular, fortalecer y revisar la teoría existente.

Tipos de diseño.

Es un estudio observacional analítico, ya que no implica la manipulación de la variable de estudio. Se define como un estudio de casos y controles, ya que se la variable de estudio (Muerte por choque séptico) se encuentra posterior a la variable de desenlace (Tiempo de administración de antimicrobianos posterior al diagnóstico de choque séptico).

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO.

Lugar y duración

Hospital Infantil de México Federico Gómez; ubicado en la Ciudad de México. La duración del estudio es de aproximadamente cuatro meses.

Universo.

Pacientes pediátricos con diagnóstico de choque séptico. A su vez este se divide en el conjunto de pacientes que sobrevivieron y los que no sobrevivieron al choque séptico.

Tamaño de la muestra

Se utilizó la fórmula para diferencia de medias, donde el número de pacientes por cada grupo n está dado por:

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

Siendo Z la medida sobre la el valor sobre la abscisa de una curva normal estándar relacionado con el área bajo la curva en ese punto; α y β áreas bajo esta curva (cuya totalidad es 1). Con $\alpha = 0.05$ (Probabilidad de cometer un error tipo I, es decir, rechazar la hipótesis nula cuando en realidad es verdadera) y $\beta = 0.2$ (Probabilidad de cometer un error tipo II, con potencia $1 - \beta = 0.8$; esto es,

probabilidad de aceptar la hipótesis nula, cuando en realidad es falsa), y medias de ambos grupos de 15 y 30 minutos, con σ estimada en 20, se obtienen 13.9 pacientes por grupo, es decir, 14 pacientes por grupo. Este número relativamente pequeño es debido a que la variable de desenlace es cuantitativa continua, es decir, una variable dura. Con esto la prueba t podría utilizarse con 26 grados de libertad.

Muestreo.

Se utilizó un muestreo aleatorio sencillo, separando primero los pacientes que se sabe que fallecieron de los que no, y entonces se enumeraron los pacientes de cada grupo. Entonces se seleccionan al azar mediante lanzamiento de un dado la fila y columna de una tabla de números aleatorios, y a partir de esta hacia abajo se seleccionan dos o 3 dígitos según el número total de pacientes en cada grupo. Este corresponden a los números de los pacientes que se van a elegir, descartando los que excedan el número de pacientes.

Unidad de observación.

Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica y departamento de Urgencias Pediátricas del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

CRITERIOS DE ENTRADA Y SALIDA

Criterios de inclusión

- Haber tenido el diagnóstico de choque séptico.
- Cumplir con los criterios de choque séptico descritos en la literatura (23):
 - Asociación de sepsis y disfunción cardiovascular
 - Sepsis: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en presencia de ó como resultado de infección probada ò en sospecha
 - Infección. Cualquiera de las siguientes
 - Una infección probada (por cultivo positivo, frotis de tejido, ó reacción en cadena de polimerasa) ó en sospecha causada por cualquier patógeno, ó
 - Síndrome clínico asociado con una alta probabilidad de infección.
 - Evidencia de infección. Hallazgos en:
 - El examen físico
 - Imagenología ó
 - Pruebas de laboratorio
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La presencia de al menos dos de los siguientes criterios,

uno de los cuales debe ser temperatura ó cuenta leucocitaria anormal.

- Temperatura central de más de 38.5°C ó menos de 36°C
 - Taquicardia, definida como una frecuencia cardiaca media > 2 desviaciones estándar arriba de lo normal para la edad en ausencia de estímulos externos, medicamentos crónicos ó estímulos dolorosos; ó de otra forma, elevación persistente no explicada durante 0.5 a 4 horas ó para niños menores de 1 año: bradicardia, definida como una frecuencia cardiaca media menor del percentil 10 para la edad en ausencia de estímulo vagal externo, medicamentos betabloqueantes, ó enfermedad cardiaca congénita; ó bien depresión persistente de la frecuencia cardiaca de manera persistente durante un período de 0.5 horas.
 - Frecuencia respiratoria media mayor de dos desviaciones estándar para la edad, ó bien encontrarse en ventilación mecánica por un proceso agudo no relacionado a enfermedad neuromuscular subyacente ó secundario a anestesia general.
 - Cuenta leucocitaria elevada ó deprimida para la edad, ó bien neutrófilos inmaduros > 10%.
- Disfunción cardiovascular. Cuando a pesar de la administración de bolos de líquidos intravenosos isotónicos ≥ 40 mL/kg en 1 hora, persiste con cualquiera de los dos siguientes:
- Disminución en la presión arterial (Hipotensión) < percentil 5 para la edad, ó presión arterial < 2 desviaciones estándar debajo de lo normal para la edad.
 - Necesidad de medicamentos vasoactivos para mantener la presión arterial en rango normal
 - Dopamina > 5 mcg/kg/min
 - Dobutamina, epinefrina ó norepinefrina a cualquier dosis
- O BIEN:
- Dos de los siguientes:

- Acidosis metabólica inexplicada: déficit de base > 5.0 mEq/L
 - Lactato arterial incrementado más de 2 veces el límite superior normal.
 - Oliguria: gasto urinario < 0.5 mL/kg/h
 - Llenado capilar prolongado: mayor de 5 segundos.
 - Diferencia de temperatura central a periférica mayor de 3°C.
- Estar en edad pediátrica.
 - Ingresado a Urgencias con diagnóstico de choque séptico, ó bien hospitalizado por otros motivos que no requieran cuidados intensivos ni administración de antimicrobianos y subsecuentemente desarrollan el cuadro de choque séptico.
 - Pacientes que no estén recibiendo esquema antimicrobiano antes del desarrollo del choque séptico.

Criterios de no inclusión.

- Paciente con edad neonatal al momento del diagnóstico.
- Pacientes que aunque tengan el diagnóstico de choque séptico, no llenen los criterios descritos para el diagnóstico de dicha entidad.
- Pacientes con insuficiencia renal previa.
- Pacientes con insuficiencia cardiaca previa ó cardiopatía compleja.
- Pacientes fallecidos por causas no relacionadas con el choque séptico.
- Pacientes que no cuenten con registro completo del tratamiento antimicrobiano del choque séptico.
- Pacientes hospitalizados con tratamiento antimicrobiano y que subsecuentemente desarrollan choque séptico.
- Choque concomitante por otras causas (Hipovolémico, anafiláctico, “mixto”).
- Pacientes cuyo tratamiento de choque séptico no haya sido llevado a cabo de manera adecuada al momento del diagnóstico.
- Pacientes cuyo tratamiento de choque séptico no se haya efectuado de acuerdo al esquema convencional existente.

Criterios de exclusión.

- Pacientes hospitalizados por otras razones y durante su estancia desarrollan choque séptico siempre y cuando la primera dosis de antimicrobianos se haya administrado posterior al diagnóstico de choque séptico.

Criterios de eliminación.

- Pacientes de los cuales se haya descartado el diagnóstico de choque séptico.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

Variables independientes.

- Supervivencia al choque séptico. Variable de estudio, cualitativa nominal. Es el hecho de sobrevivir a un episodio de choque séptico. El paciente puede haber fallecido por otras razones distintas pero en un momento dado de su vida pudo haber cursado con choque séptico. En este caso, y si el hecho de fallecer no se encuentra relacionado en el tiempo con el evento de choque séptico, se considera superviviente. Se clasifican los pacientes como sobrevivientes o no sobrevivientes.
- Sexo. Variable de pareamiento, dicotómica nominal. Reportado como femenino o masculino de acuerdo a la consignación en el expediente clínico.
- Edad. Variable de pareamiento, cuantitativa discreta. Es la edad del paciente al momento del diagnóstico de choque séptico, medido en años.
- Diagnóstico de base. Variable de pareamiento, politómica nominal. Definida como la enfermedad subyacente de los pacientes con choque séptico. Pueden ser: neoplásicas, autoinmunes, inmunodeficiencias, gastrointestinales, neurológicas, endócrinas, metabólicas, infecciosas crónicas, dermatológicas, alérgicas, cardiovasculares, quirúrgicas.
- Antimicrobiano utilizado. Es el antimicrobiano utilizado para el tratamiento del choque séptico de manera inicial. Se menciona el antimicrobiano o los antimicrobianos en cuestión y se registra un segundo siempre y cuando se haya administrado dentro de las primeras dos horas posterior al primero y se registra su nombre en la hoja de recolección de datos.
- Inotrópico utilizado. Es el inotrópico utilizado de manera inicial, dentro de las primeras 12 horas posteriores al diagnóstico de choque séptico. Variable cualitativa nominal.

Variables dependientes.

PRINCIPAL

- Tiempo de administración de antimicrobianos respecto al momento del diagnóstico de choque séptico. Variable de desenlace, cuantitativa continua. Se define como el tiempo que transcurre desde el diagnóstico del choque séptico hasta la administración de la primera dosis de antimicrobianos, medida en minutos.

CONCURRENTES

- Tiempo de administración de antimicrobianos respecto al momento del ingreso a Urgencias. Variable de desenlace, cuantitativa continua. Se define

como el tiempo que transcurre desde el ingreso a Urgencias hasta la administración de la primera dosis de antimicrobianos, medida en minutos.

- Tiempo de administración de antimicrobianos respecto al inicio del cuadro que dio lugar al choque séptico. Variable de desenlace, cuantitativa continua. Se define como el tiempo que transcurre desde el inicio del cuadro que dio lugar al choque séptico hasta la administración de la primera dosis de antimicrobianos, medida en minutos.
- Días de hospitalización. El tiempo transcurrido en días desde el ingreso hasta el egreso del paciente, ya sea por mejoría ó por defunción. Variable cualitativa nominal.
- Duración del cuadro de choque séptico. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de choque séptico hasta el momento en que ya no requiere soporte inotrópico ó cargas de cristaloides. Medido en días, variable cuantitativa nominal.
- Días de terapia intensiva. El tiempo en días que duró el paciente desde su ingreso hasta su egreso a la terapia intensiva pediátrica, si es que ingresó. Variable cuantitativa continua.

VARIABLES DE CONFUSION

- Tiempo de evolución del cuadro que dio origen al choque séptico respecto al momento del ingreso a Urgencias. Variable de desenlace, cuantitativa continua. Se define como el tiempo que transcurre desde el inicio del cuadro que dio origen al choque séptico hasta el momento del ingreso a Urgencias, medida en minutos.
- Tiempo de evolución del cuadro que dio origen al choque séptico respecto al momento del diagnóstico de choque séptico. Variable de desenlace, cuantitativa continua. Se define como el tiempo que transcurre desde el inicio del cuadro que dio origen al choque séptico hasta el momento del diagnóstico de choque séptico, medida en minutos.

RECOLECCION DE DATOS.

Se analizan los expedientes de los niños con diagnóstico de choque séptico del 2005 al 2008, se observa cuales son los que fallecieron y los que sobrevivieron. Se eligen los pacientes de manera aleatoria de cada grupo. Los pacientes con choque séptico ya sea en algún momento de su vida ó como diagnóstico de defunción, se recoge su sexo, edad y diagnóstico de base. A continuación se observa si el diagnóstico y tratamiento del choque séptico fue adecuado sobre los criterios ya establecidos. Si es así, se procede a determinar el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de choque séptico y la primera dosis de antimicrobiano, en minutos. Con cada paciente recluido se vuelve a calcular tamaño de muestra.

PLAN DE ANALISIS.

Una vez recolectados los datos se analizaran con una prueba de t para grupos independientes, y así conocer si la diferencia encontrada entre la media de tiempo de administración entre los pacientes con choque séptico que fallecieron con la de los sobrevivientes tiene significancia estadística. Si ocurre que los datos no tienen distribución normal ó sus varianzas tienen diferencias estadísticamente significativas, se utilizaran pruebas no paramétricas análogas a la prueba t (U de Mann-Whitney). Se realiza una gráfica de caja para ambos grupos para comparación visual. Se obtienen los límites de confianza con el error estándar ponderado correspondiente y se esboza con una gráfica de diamante.

Adicionalmente las variables cualitativas nominales sea analizaran utilizando las pruebas adecuadas según el caso, como chi cuadrada con y sin corrección de Yates, ó bien prueba exacta de Fisher.

ASPECTOS ETICOS.

De acuerdo al artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, el presente trabajo se clasifica como una investigación sin riesgo.

Debido a su carácter retrospectivo y que no implica intervención a los pacientes durante la realización del estudio, no aplica carta de consentimiento informado.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.

Dos médicos con dedicación al proyecto 5 horas a la semana.

Capacitación de personal

Todo el personal involucrado en este trabajo de investigación está capacitado y no es necesario un entrenamiento adicional.

Financiamiento

No requerido.

CAPITULO 3. RESULTADOS

Se obtuvieron 246 registros los cuales correspondían a los pacientes con choque séptico del primero de enero de 2005 al 31 de diciembre del 2008. De ellos 88 sobrevivieron al cuadro y 158 tenían choque séptico como diagnóstico de defunción. De ellos se analizaron de manera aleatoria 142 registros, de los cuales 100 fueron no incluidos en el estudio por alguna razón incluida en el apartado “criterios de no inclusión”. 69 correspondían a pacientes fallecidos y 31 a sobrevivientes. Los restantes 42 registros fueron incluidos en el análisis, y 19 correspondían a pacientes fallecidos y 23 a sobrevivientes a un cuadro de choque séptico. Las razones por las cuales los pacientes fallecidos y sobrevivientes no fueron incluidos se muestran en la Tabla 1. En ellos se observa que existe una asociación entre recibir antibióticos previos al cuadro de choque, padecer una cardiopatía congénita ó que el paciente se encuentre en edad neonatal y el riesgo de morir por choque séptico ($P = 0,003$).

Tabla 1. Pacientes no incluidos para efectos del estudio.

Criterio	Fallecidos	Sobrevivientes	Prueba Fisher
Insuficiencia renal crónica	2	1	0.450
Cardiopatía congénita	10	2	0.151
Registro incompleto	0	6	0.001
Antibióticos previos	31	13	0.166
Sin criterios de choque séptico	2	3	0.140
Edad neonatal	23	5	0.041
Otro tipo de choque	1	1	0.432
Total	69	31	100

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS.

Se describen cuatro características principales: género, edad, peso y diagnósticos de base de los pacientes incluidos en el estudio.

Genero.

El género de los pacientes estudiados se resume en la Tabla 2. En total se estudiaron 20 pacientes del género masculino y 22 pacientes del género femenino. Del género masculino fueron 8 (40%) pacientes en el grupo de los sobrevivientes y 12 (60%) en el grupo de los fallecidos, mientras que del género femenino fueron 15 (68%) pacientes en el grupo de sobrevivientes y 7 (32%) en el grupo de los fallecidos. En el grupo de sobrevivientes 8 pacientes (34%) fueron del género masculino y 15 (65%) del género femenino. En el grupo de fallecidos 12 pacientes (63%) fueron del género masculino y 7 (36%) del género femenino. La prueba de chi

cuadrada no mostró diferencia estadísticamente significativa entre el género de los dos grupos ($P = 0.07$).

Tabla 2 Género de los pacientes incluidos en el estudio.

Género ($P = 0.07$, chi cuadrada)	Sobrevivientes	Fallecidos	Total
Masculino	8	12	20
Femenino	15	7	22
Total	23	19	42

Edad.

La edad de los pacientes estudiados se resume en la Tabla 3, en el Gráfico 1 y Gráfico 2. Se observa que la distribución de frecuencias tiene una forma bimodal, con un máximo en los menores de 3 años (23.8%), y de los 12 a menos de 15 años (28.6%). La menor proporción de pacientes con choque séptico se encuentra de los 6 a 9 años de edad (9.5%) y de los mayores de 15 a menos de 18 años de edad (7.1%). Se observa que una regresión polinomial de tercer grado explica el 89% de la variación de la frecuencia de choque séptico al variar la edad.

En el grupo de fallecidos la media de edad fue de 8.26 años y en el de supervivientes fue de 9.43 años, sin diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.42$). No hubo diferencias estadísticas entre ninguno de los grupos de edad entre el grupo de fallecidos y supervivientes ($p > 0.1$).

Tabla 3. Edad de los pacientes incluidos en el estudio.

EDAD	Fallecidos (n = 19)	Supervivientes (n = 23)	Prueba Fisher:
Media	8.26	9.43	
Desviación estándar	5.95	5.00	
0 a 2a 11m	6	4	0.163
3 a 5a 11m	1	4	0.198
6 a 8a 11m	3	1	0.199
9 a 11a 9m	2	6	0.146
12 a 14a 11m	6	6	0.248
> 15a	1	2	0.419
p (U de Mann-Whitney)	0.420		

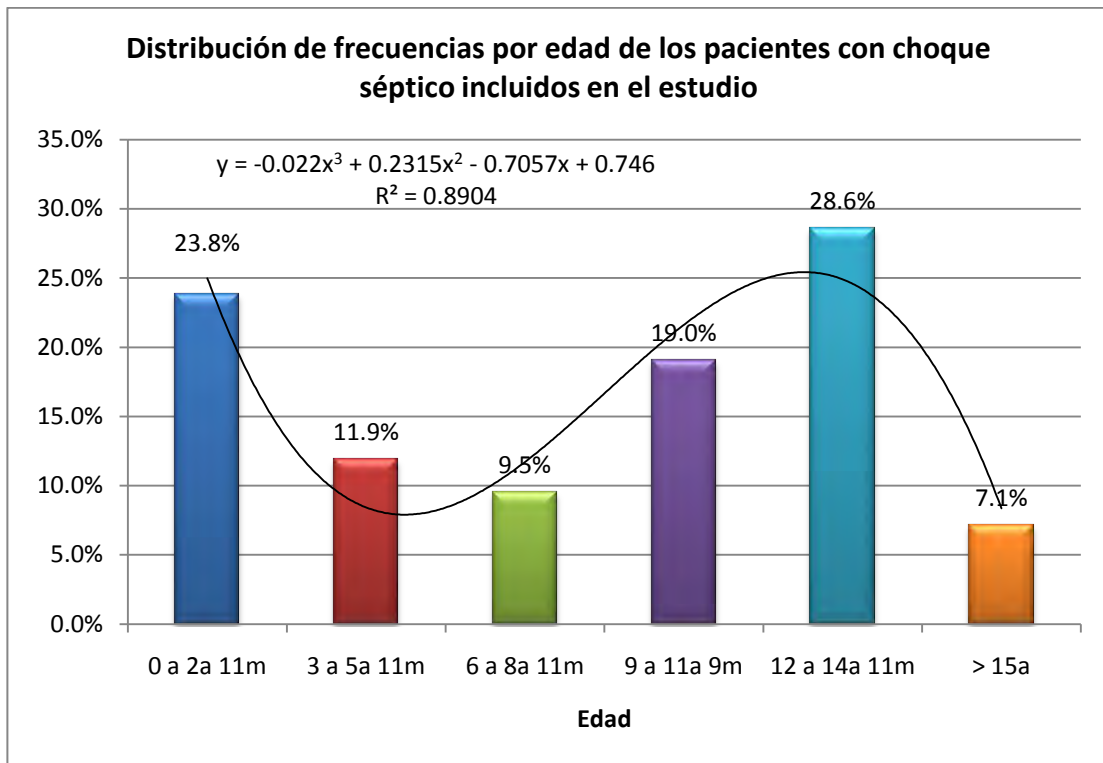


Gráfico 1. Distribución de frecuencias de los pacientes incluidos en el estudio según su edad.

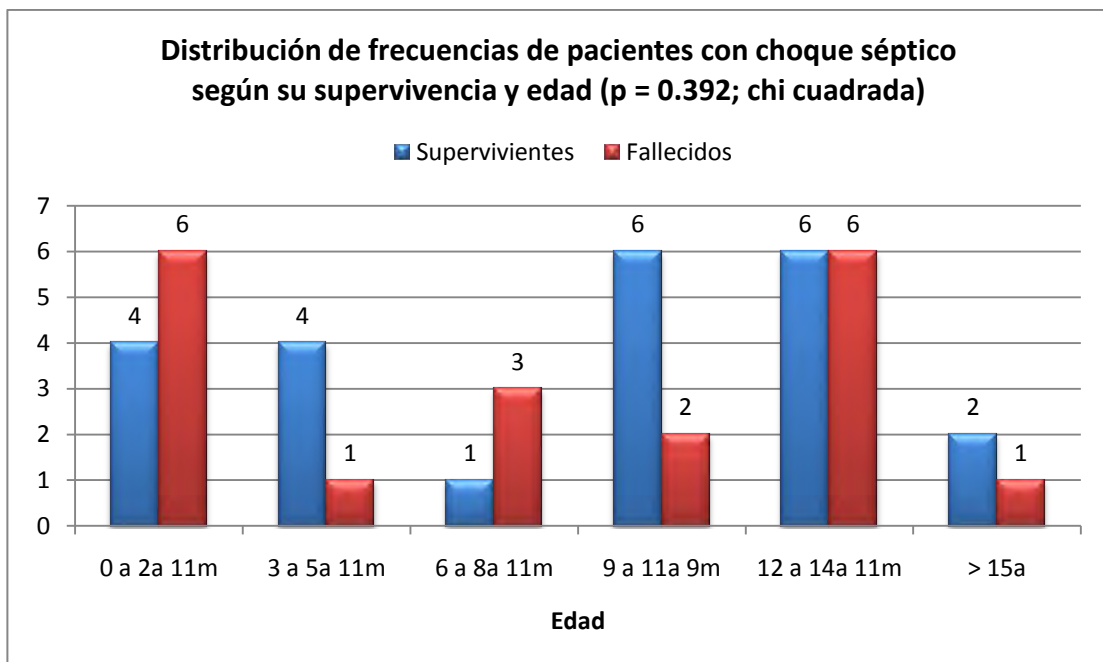


Gráfico 2. Distribución de frecuencias de los pacientes incluidos en el estudio según su supervivencia.

Peso.

El peso de los pacientes estudiados en ambos grupos se resume en la Tabla 4, Gráfico 3 y Gráfico 4. Se observa que la distribución de frecuencias describe una trayectoria lineal en relación al peso, observándose el mayor número de casos en los menores de 20 kg (38.1%) y el mínimo en los de 60 a 80 kg. Se observa que existe una correlación estadísticamente significativa entre el peso y la frecuencia de choque séptico, con un coeficiente de correlación de -0.96 ($P = 0.000$). Según estos datos, el peso explica el 92% de la frecuencia de choque séptico en la población de la cual se extrajeron los datos.

En el grupo de fallecidos el peso medio fue de 28.83 kg y en el de supervivientes de 29.45 kg, sin diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.38$). Cuando se comparan los subgrupos de peso entre los pacientes fallecidos y los supervivientes, se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que pesan de 20 a 39 kg, a favor de los supervivientes.

Tabla 4. Peso de los pacientes incluidos en el estudio según su supervivencia.

EDAD	Fallecidos (n = 19)	Supervivientes (n = 23)	Prueba Fisher
Media	28.83	29.45	
Desviación estándar	19.65	15.69	
<20 kg	8	8	0.223
20 a 39 kg	3	11	0.025
40 a 59 kg	7	3	0.061
60 a 79 kg	1	1	0.508
p (U de Mann-Whitney)	0.380		

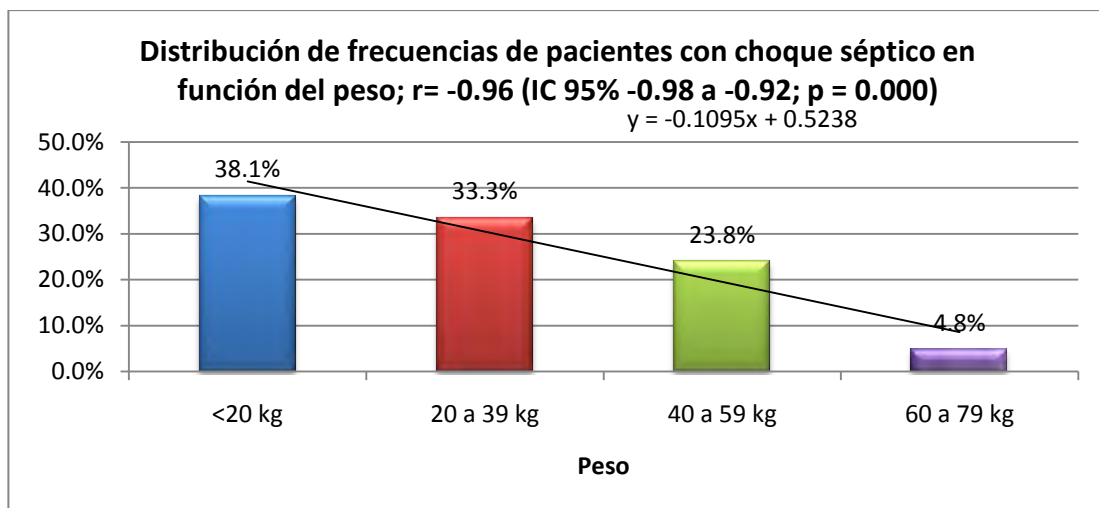


Gráfico 3. Distribución de frecuencias de los pacientes incluidos en el estudio según su peso.

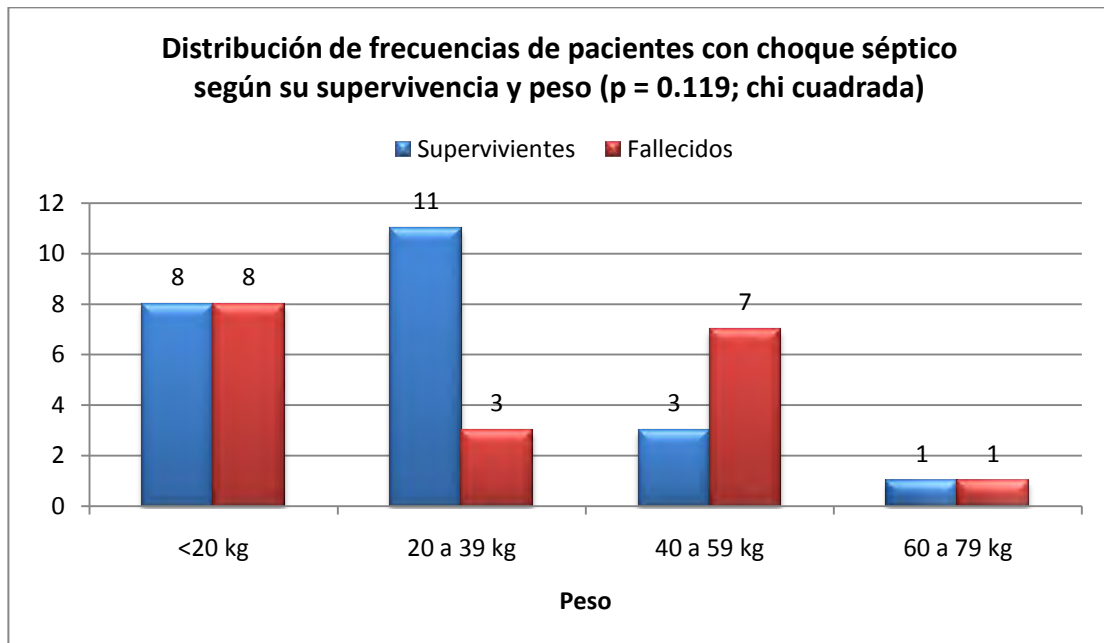


Gráfico 4. Distribución de frecuencias de los pacientes incluidos en el estudio según su supervivencia y peso.

Diagnóstico de base.

Los diagnósticos de base de los pacientes que sobrevivieron al choque séptico se resumen en la Tabla 5. El diagnóstico de base más frecuente en este grupo fue la desnutrición de todos los grados (39.1%), seguido de la leucemia aguda linfoblástica (34.8%) y los pacientes posoperados (26.1%). Bajo pacientes posoperados se incluyó a todos los pacientes del hospital que tenían el antecedente de haber sido intervenidos quirúrgicamente en algún momento de su vida (Por ejemplo, atresia esofágica, colocación de válvula ventriculoperitoneal) y que volvieron a ingresar al departamento de Urgencias, y no al estado posoperatorio inmediato. Posteriormente se encontraron otras neoplasias (21.7%) y la leucemia aguda no linfoblástica (17.4%).

Los diagnósticos más frecuentes en los pacientes que fallecieron por choque séptico se resumen en la Tabla 6. El diagnóstico más frecuente fue el de otras neoplasias (36.8%), leucemia aguda linfoblástica (31.6%), desnutrición (26%) y leucemia aguda no linfoblástica (10.5%).

Tabla 5. Diagnósticos de base de los pacientes que sobrevivieron al cuadro de choque séptico.

Diagnóstico	n	%
Desnutrición (todos los grados)	9	39.1%
Leucemia aguda linfoblástica (todos los tipos)	8	34.8%
Pacientes posoperados (todos los tipos)	6	26.1%
Otras neoplasias	5	21.7%
Leucemia aguda no linfoblástica (todos los tipos)	4	17.4%
Fiebre de larga evolución	2	8.7%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	1	4.3%
Hepatitis b	1	4.3%
Hipoparatiroidismo	1	4.3%
Parálisis cerebral infantil	1	4.3%
Rabdomiosarcoma embrionario	1	4.3%
Rechazo crónico a injerto	1	4.3%
Retraso del desarrollo psicomotor	1	4.3%
Vejiga neurogénica	1	4.3%
Bicitopenia en estudio	1	4.3%
Caries dentales	1	4.3%

Tabla 6. Diagnósticos de base de los pacientes que fallecieron por choque séptico.

Diagnóstico	n	%
Otras neoplasias	7	36.8%
Leucemia aguda linfoblástica (todos los tipos)	6	31.6%
Desnutrición (todos los grados)	5	26.3%
Leucemia aguda no linfoblástica (todos los tipos)	2	10.5%
Nefropatía sin insuficiencia (todos los tipos)	2	10.5%
Epilepsia criptogenica	1	5.3%
Hepatitis autoinmune	1	5.3%
Lupus eritematoso sistémico	1	5.3%
Neuropatía por vincristina	1	5.3%
Ninguna	1	5.3%

Tabla 7. Comparación de los diagnósticos de base de los pacientes con choque séptico que fallecieron frente a los de los que sobrevivieron.

Diagnóstico	Fallecidos (n = 19)	Sobrevivientes (n = 23)	Prueba Fisher
Otras neoplasias	7	5	0.153
Leucemia aguda linfoblástica (todos los tipos)	6	8	0.252
Desnutrición (todos los grados)	5	9	0.180
Leucemia aguda no linfoblástica (todos los tipos)	2	4	0.289
Nefropatía sin insuficiencia renal	2	0	0.199
Posoperados	0	6	0.019

La comparación de los diagnósticos de base entre el grupo de fallecidos frente al de los supervivientes se resume en la Tabla 7. En ella se observa que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los diagnósticos de Otras neoplasias ($P = 0.153$), leucemia aguda linfoblástica ($P = 0.252$), desnutrición ($P = 0.180$) y leucemia aguda no linfoblástica ($P = 0.289$). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en pacientes posoperados siendo mayor su frecuencia en el grupo de supervivientes ($P = 0.019$).

VARIABLES DE DESENLACE.

Se organizan en cuatro grupos:

- 1) Duración de Hospitalización.
 - a) Global
 - b) En terapia intensiva pediátrica.
- 2) El tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro que dio lugar al choque hasta:
 - a) El ingreso a Urgencias
 - b) El inicio (ó diagnóstico) del cuadro de choque séptico
- 3) Para la administración de la primera dosis de antimicrobianos
 - a) Tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro que dio lugar al choque
 - b) Tiempo transcurrido desde el ingreso a Urgencias
 - c) Tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro de choque
- 4) Duración del cuadro de choque

Duración de Hospitalización.

Las estadísticas sobre duración de hospitalización se resumen en la Tabla 8 y pueden observarse en el Gráfico 5 y Gráfico 6.

Respecto a los días de hospitalización totales esta fue valorable en todos los pacientes sobrevivientes (100%) pero solo en 13 (68%) de los pacientes que fallecieron, debido a que fueron hospitalizados y después de al menos 24 horas

Tabla 8. Estadísticas sobre duración de hospitalización.

Medida descriptiva	Sobrevivientes	Fallecidos	p (U de Mann-Whitney)
Días de hospitalización			
n	23.0	13.0	
Media	21.6	6.2	
DE	16.5	6.7	
Mínimo	5.0	0.0	
Cuartil 1	14.0	2.0	
Mediana	18.0	4.0	0.0002
Cuartil 3	21.5	7.0	
Máximo	84.0	20.0	
Días de terapia intensiva			
n	19.0	18.0	
Media	8.0	6.6	
DE	4.9	7.0	
Mínimo	1.0	0.0	
Cuartil 1	4.5	2.0	
Mediana	7.0	4.0	0.2461
Cuartil 3	10.5	6.8	
Máximo	20.0	24.0	

desarrollaron un cuadro de choque séptico, por lo que fueron excluidos para este análisis. La mediana de días de hospitalización en el grupo de sobrevivientes fue de 18 días con un máximo de 84 y un mínimo de 5 días; en el grupo de fallecidos la mediana de días de hospitalización fue de 4 días, con un máximo de 20 y un mínimo de 0 días. Entre los que sobrevivieron y los que fallecieron, se encontró que los días de hospitalización era significativamente mayor en los pacientes que sobrevivieron ($P = 0.0002$).

Los días de terapia intensiva fueron valorables en 19 de 23 pacientes supervivientes (82%) y en 18 de 19 (94%) de de los pacientes que fallecieron, debido a que no todos los pacientes fueron ingresados a la terapia intensiva pediátrica y por lo tanto fueron excluidos para este análisis. El máximo de días de terapia intensiva fue de 20 en los pacientes en los pacientes que sobrevivieron y de 24 en los que fallecieron. El mínimo de días de terapia intensiva fue de 1 en los pacientes que sobrevivieron y de 0 en los pacientes que fallecieron. La mediana de días de terapia intensiva en los pacientes que sobrevivieron fue de 7.0 y la de los pacientes que fallecieron de 4, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.2461$).

Tabla 9. Tiempo de evolución del cuadro que originó el choque hasta el ingreso y el inicio (ó diagnóstico) de choque séptico.

Medida descriptiva	Sobrevivientes	Fallecidos	p (U de Mann-Whitney)
Tiempo de evolución del cuadro que originó el choque hasta el ingreso a urgencias (Minutos)			
N	23.0	13.0	
Media	1647.0	2713.8	
DE	1685.5	2541.0	
Mínimo	60.0	180.0	
Cuartil 1	660.0	660.0	
Mediana	1080.0	1440.0	0.0961
Cuartil 3	1440.0	4320.0	
Máximo	5760.0	7200.0	
Tiempo de evolución del cuadro que originó el choque hasta el inicio del cuadro de choque (Minutos)			
N	23.0	19.0	
Media	1620.4	12555.8	
DE	1693.1	23965.4	
Mínimo	200.0	180.0	
Cuartil 1	490.0	1160.0	
Mediana	920.0	4320.0	0.0173
Cuartil 3	1440.0	7220.0	
Máximo	5760.0	98940.0	

Tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro que dio lugar al choque hasta el ingreso a Urgencias.

Esta variable fue valorable en todos los pacientes que sobrevivieron y en 13 de los pacientes que fallecieron, debido a que los restantes pacientes fueron hospitalizados y después de al menos 12 horas desarrollaron un cuadro de choque séptico, por lo que fueron excluidos para este análisis. Este análisis se resume en la Tabla 9 y Gráfico 7. El máximo del tiempo de evolución del cuadro hasta el ingreso a urgencias fue de 5760 minutos (4 días) en los pacientes sobrevivientes y de 7200 minutos (5 días) en los pacientes que fallecieron; el mínimo fue de 60 minutos para los sobrevivientes y de 180 en los que fallecieron. La mediana de esta variable fue de 1080 minutos (18 horas) en los pacientes que sobrevivieron y de 1440 minutos (24 horas) en los pacientes que fallecieron, sin una diferencia estadísticamente significativa (P = 0.0961).

Tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro que dio lugar al choque hasta el inicio del cuadro de choque.

Esta variable fue valorable en todos los pacientes que sobrevivieron y también en todos los pacientes que fallecieron (100%). Se resume en la Tabla 9 y en el Gráfico 9. Le tiempo máximo de evolución fue de 5760 minutos (4 días) en los pacientes que sobrevivieron y de 99080 minutos (68 días) en los pacientes que fallecieron. El tiempo mínimo fue de 200 minutos (3 horas 20 minutos) en los pacientes que

Tabla 10. Tiempo transcurrido hasta la administración de la primera dosis de antimicrobiano desde tres distintos puntos.

Medida descriptiva	Sobrevivientes	Fallecidos	p (U de Mann-Whitney)
Tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro que dio lugar al choque hasta el inicio de antimicrobianos (Minutos)			
n	23.0	19.0	
Media	1544.0	13302.9	
DE	1828.6	23876.0	
Mínimo	91.0	240.0	
Cuartil 1	382.5	1265.0	
Mediana	800.0	4690.0	0.0230
Cuartil 3	1430.0	10065.0	
Máximo	5940.0	99080.0	
Tiempo transcurrido desde el ingreso a Urgencias hasta el inicio de antimicrobianos (Minutos)			
n	23.0	13.0	
Media	210.0	291.2	
DE	116.3	247.2	
Mínimo	65.0	60.0	
Cuartil 1	145.0	100.0	
Mediana	180.0	180.0	0.1411
Cuartil 3	260.0	460.0	
Máximo	600.0	760.0	
Tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro de choque hasta el inicio de antimicrobianos (Minutos)			
n	23.0	19.0	
Media	174.0	747.1	
DE	89.8	1264.4	
Mínimo	20.0	60.0	
Cuartil 1	97.5	115.0	
Mediana	180.0	250.0	0.0320
Cuartil 3	227.5	747.5	
Máximo	330.0	4760.0	

sobrevivieron y de 180 (3 horas) en los pacientes que fallecieron. La mediana fue de 920 minutos (15 horas 20 minutos) en los pacientes que sobrevivieron y de 4320 minutos (3 días) en los pacientes que fallecieron, siendo esta última mayor respecto a la primera de manera estadísticamente significativa ($P = 0.0173$).

Cuando se evaluó como factor pronóstico con una curva ROC (Gráfico 8), el tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro que dio lugar al choque al inicio del cuadro de choque, se encontró que el punto de corte más adecuado era de 2880 minutos (2 días); en este punto, la sensibilidad fue de 0.63 y la especificidad de 0.78. El área bajo la curva ROC para esta variable fue de 0.729 ($p < 0.05$).

Tiempo transcurrido hasta la administración de la primera dosis de antimicrobiano desde tres distintos puntos.

Los datos y el análisis se resumen en la Tabla 10, Gráfico 10, Gráfico 11 y Gráfico 12.

Si se toma en cuenta el inicio del cuadro que dio lugar al choque séptico, entonces el tiempo hasta la administración de la primera dosis de antimicrobiano fue valorable en todos los pacientes del estudio. En los pacientes que sobrevivieron el máximo fue de 5940 minutos (4 días 3 horas) y en los que fallecieron de 99080 minutos (2 meses 8 días y 19 horas). El tiempo mínimo fue de 91 minutos (1 hora 31 minutos) para los pacientes que sobrevivieron y de 240 minutos (4 horas) en los pacientes que fallecieron. La mediana fue de 800 (13 horas 20 minutos) minutos para los pacientes que sobrevivieron y de 4690 minutos para los pacientes que fallecieron (3 días 6 horas y 10 minutos), siendo esta última mayor de manera estadísticamente significativa ($P = 0.023$).

Si se toma en cuenta el tiempo transcurrido desde el ingreso a Urgencias hasta el inicio de la primera dosis de antimicrobianos, entonces esta variable es valorable en todos los pacientes que sobrevivieron (100%) y en 13 de los pacientes que fallecieron (68%). El resto no ingresaron a Urgencias con diagnóstico de choque séptico, por lo que fueron excluidos para este análisis. El tiempo máximo fue de 600 minutos (10 horas) en los pacientes que sobrevivieron y de 760 minutos (12 horas 20 minutos) en los pacientes que fallecieron. El tiempo mínimo fue de 65 minutos (1 hora 5 minutos) en los pacientes que sobrevivieron y de 60 minutos en los pacientes que fallecieron (1 hora). La mediana de tiempo fue de 180 minutos tanto en los pacientes que sobrevivieron como en los que fallecieron, sin encontrarse que una de estas cifras fuese estadísticamente mayor o menor que la otra ($P = 0.1411$).

Si se toma en cuenta el tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro de choque hasta el momento de la administración de la primera dosis de antimicrobianos

(Variable de desenlace principal), esta fue valorable en todos los pacientes incluidos en el estudio. El tiempo máximo fue de 330 minutos en los pacientes que sobrevivieron (5 horas 30 minutos) y de 470 minutos en los pacientes que fallecieron (3 días 7 horas y 20 minutos). El tiempo mínimo fue de 20 minutos en los pacientes que sobrevivieron y de 60 minutos (1 hora) en los pacientes que fallecieron. La mediana del tiempo fue de 180 minutos para los pacientes que sobrevivieron (3 horas) y de 250 minutos en los pacientes que fallecieron (4 horas 10 minutos), siendo esta mayor de manera estadísticamente significativa ($P = 0.032$).

Cuando se evalúa como factor pronóstico mediante un análisis con curva ROC (Gráfico 13), el tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro de choque séptico hasta el momento de la administración de la primera dosis de antimicrobianos muestra un área bajo la curva de 0.647, y el punto óptimo para utilizar como factor pronóstico esta variable es de 370 minutos (6 horas con 10 minutos). En este punto, la sensibilidad como predictor de mortalidad de esta variable es de 0.47, pero la especificidad es de 1. Disminuir el punto de corte aumenta la sensibilidad en grado variable, pero disminuye su eficacia pronóstica.

Duración del cuadro de choque séptico.

Este fue valorable en todos los pacientes incluidos en el estudio y tuvo un máximo de 9 días en los pacientes que sobrevivieron y de 26 días en los pacientes que fallecieron. Se resume en la Tabla 11 y en el Gráfico 14. El mínimo fue de 1 día para los pacientes que sobrevivieron y de 0 días para los pacientes que fallecieron. La mediana fue de 3 días en los pacientes que sobrevivieron y de 4 para los pacientes que fallecieron, siendo esta última mayor de manera estadísticamente significativa ($P = 0.0346$)

Tabla 11. Duración del cuadro de choque séptico.

Medida descriptiva	Sobrevivientes	Fallecidos	p (U de Mann-Whitney)
Duración del cuadro de choque (Días)			
n	23.0	19.0	
Media	3.4	6.8	
DE	2.5	7.3	
Mínimo	1.0	0.0	
Cuartil 1	1.0	2.0	
Mediana	3.0	4.0	0.0346
Cuartil 3	5.0	7.0	
Máximo	9.0	26.0	

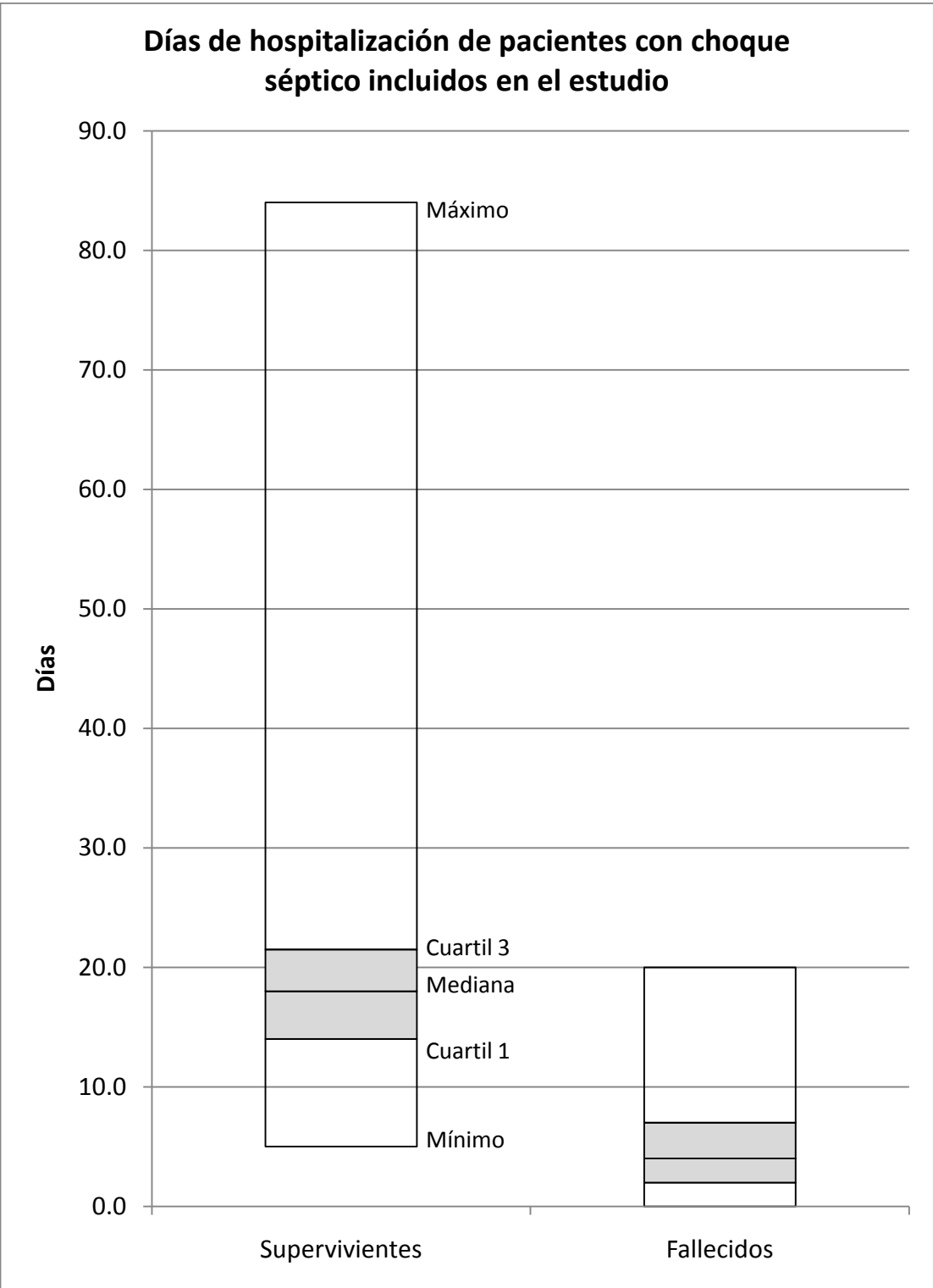


Gráfico 5. Comparación de los días de hospitalización de los pacientes con choque séptico que sobrevivieron frente a los que no sobrevivieron (P = 0.0002).

Días de terapia intensiva de los pacientes con choque séptico incluidos en el estudio

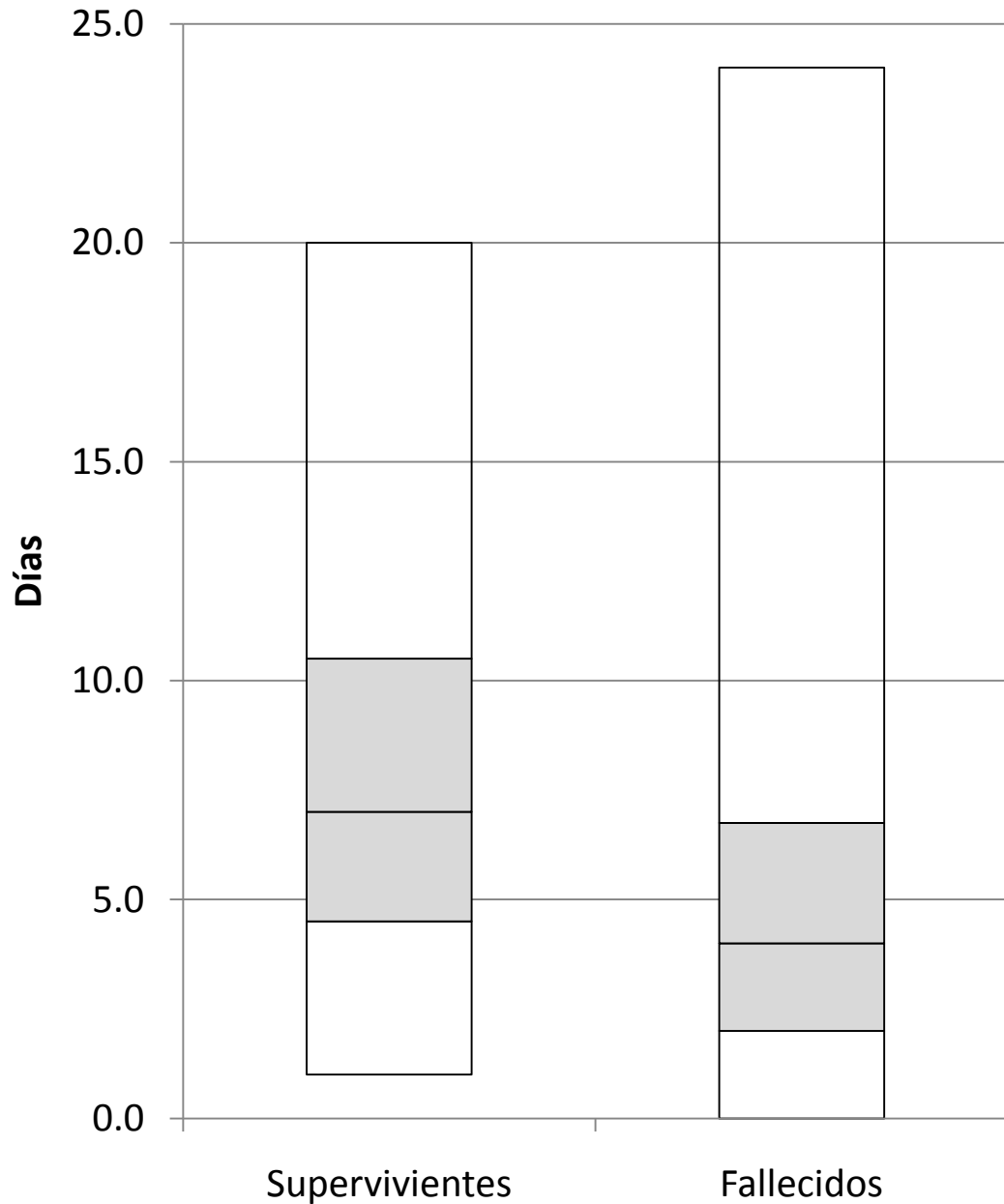


Gráfico 6. Comparación de los días de terapia intensiva en los pacientes con choque séptico que sobrevivieron frente a los que no sobrevivieron (P = 0.2461).

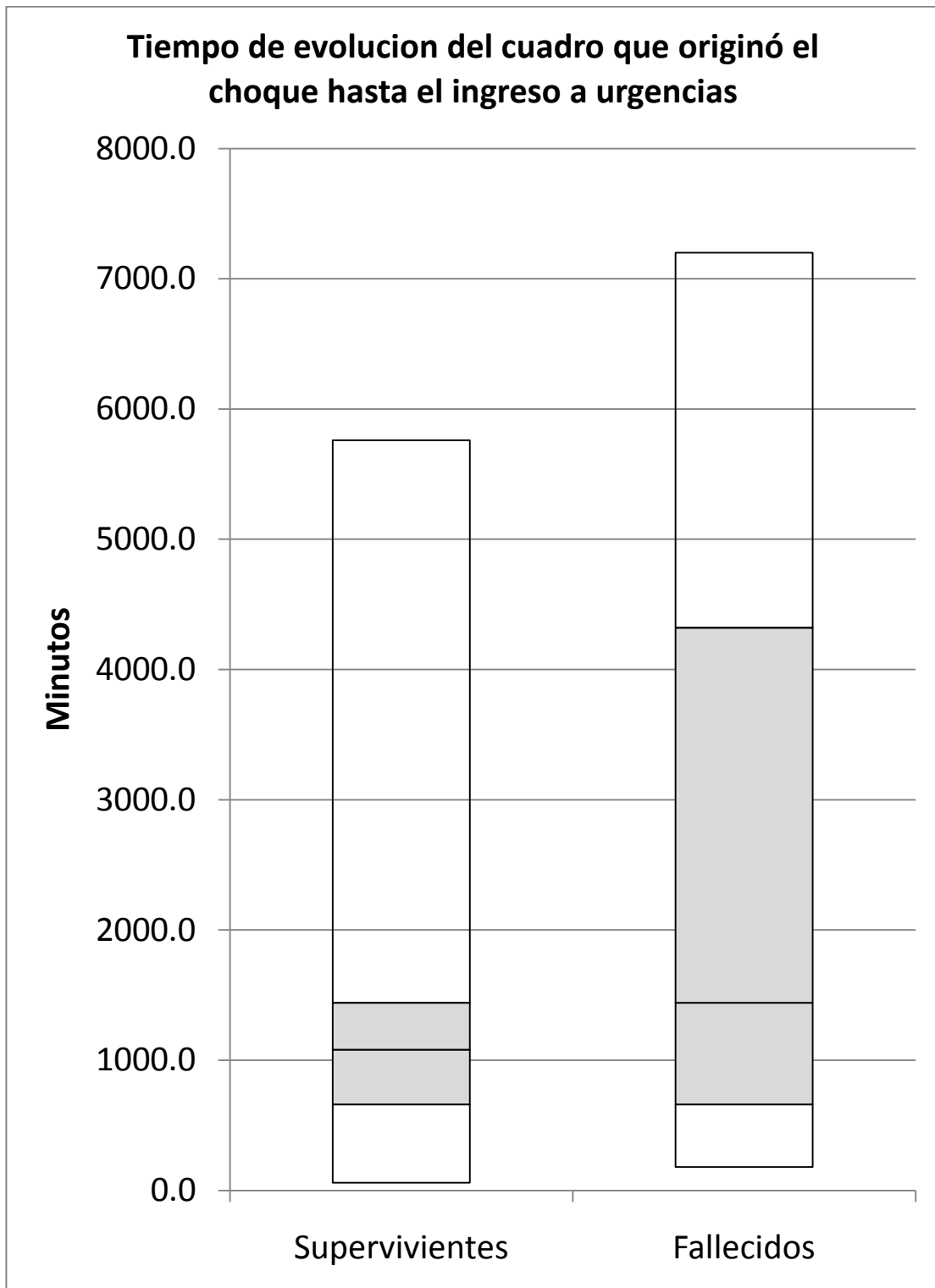


Gráfico 7. Comparación del tiempo de evolución del cuadro que originó el choque hasta el ingreso a urgencias, en los pacientes que sobrevivieron frente a los que no (P = 0.0961).

Curva ROC del tiempo de evolución del cuadro que dio origen al choque séptico hasta el inicio del cuadro de choque, como predictor de mortalidad en choque séptico

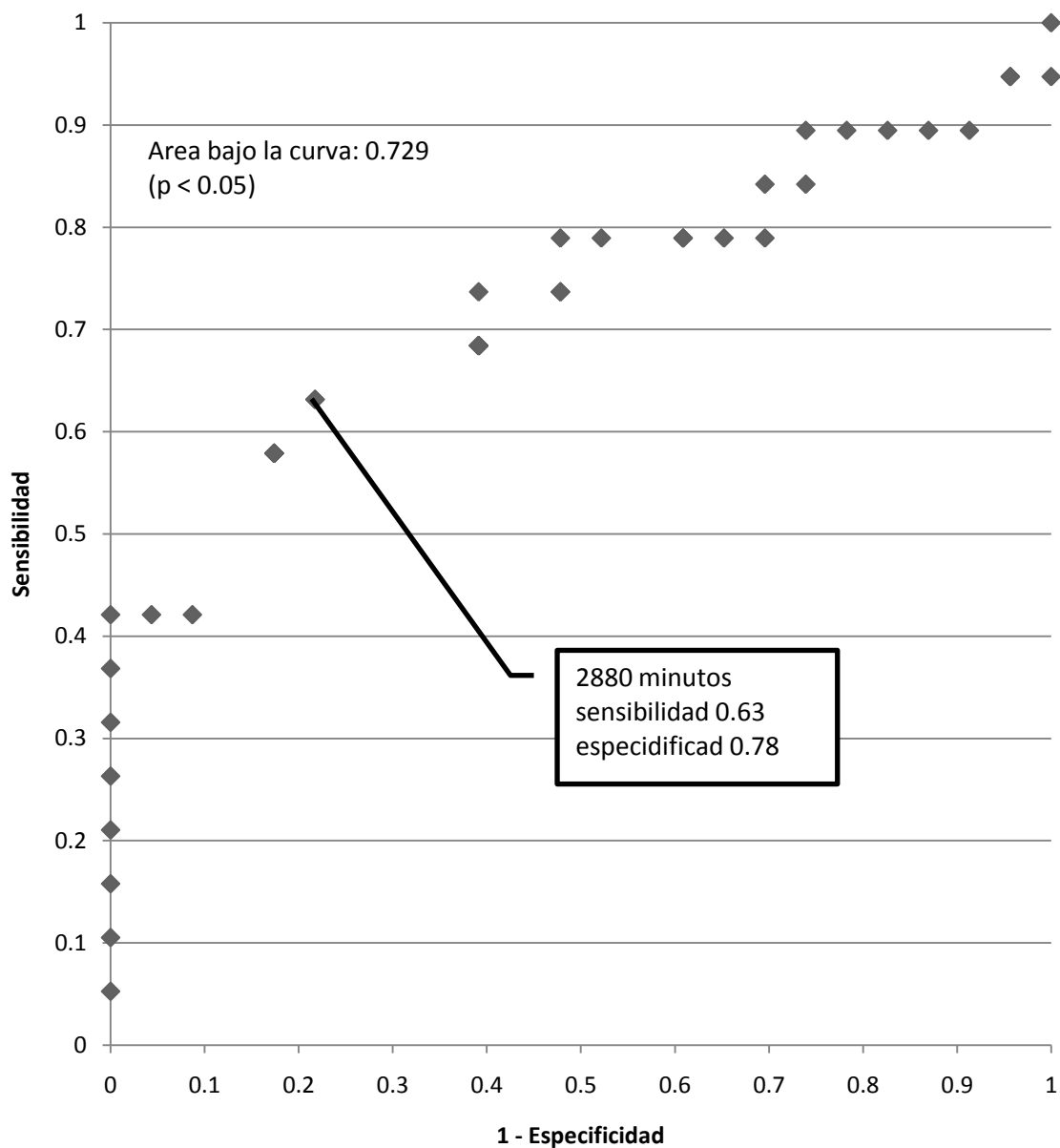


Gráfico 8. Curva ROC del tiempo de evolución del cuadro que dio origen al choque séptico como predictor de mortalidad.

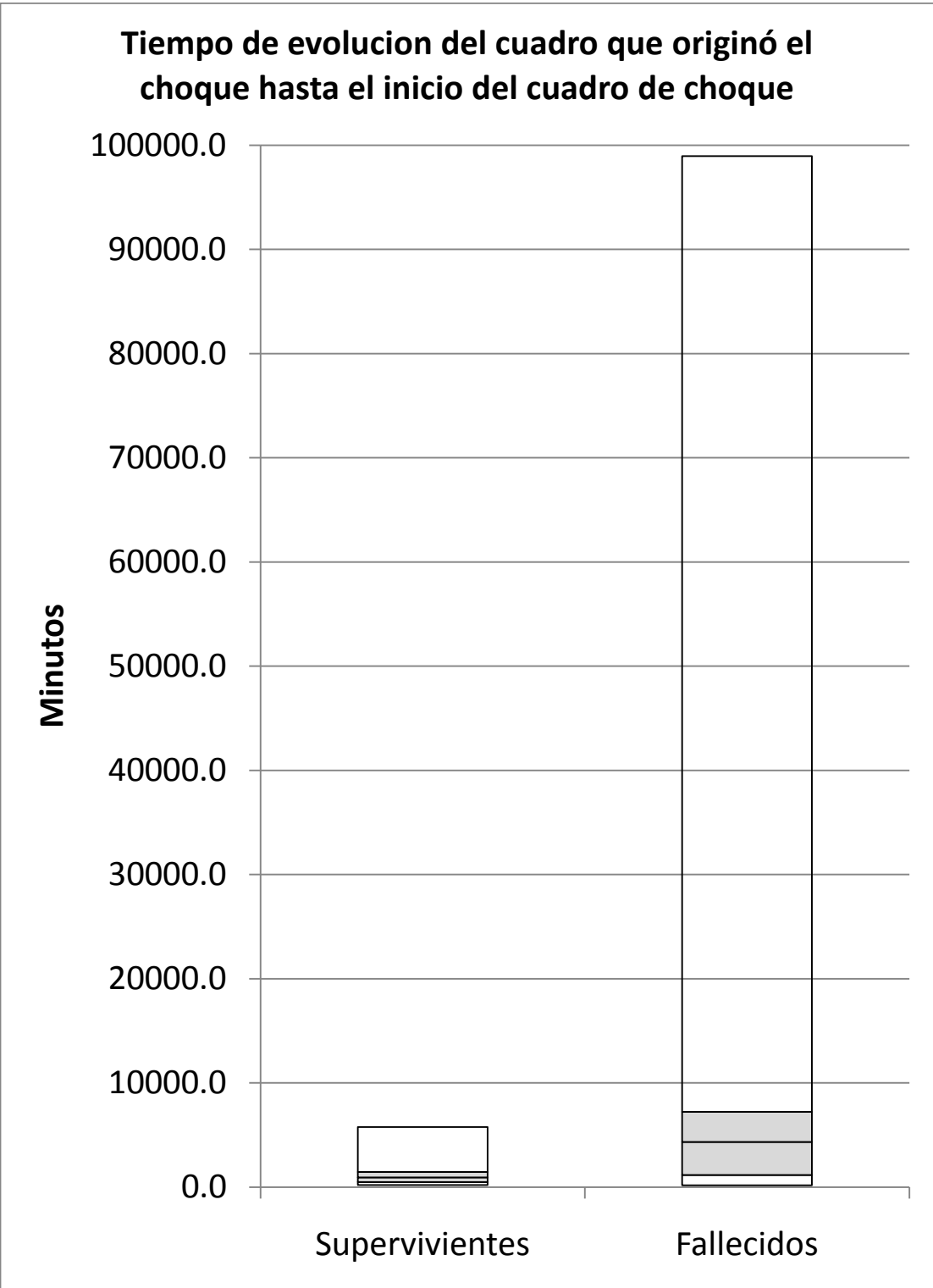


Gráfico 9. Comparación del tiempo de evolución del cuadro que originó el choque hasta el inicio del cuadro de choque, en los pacientes que sobrevivieron frente a los que no (P = 0.0173).

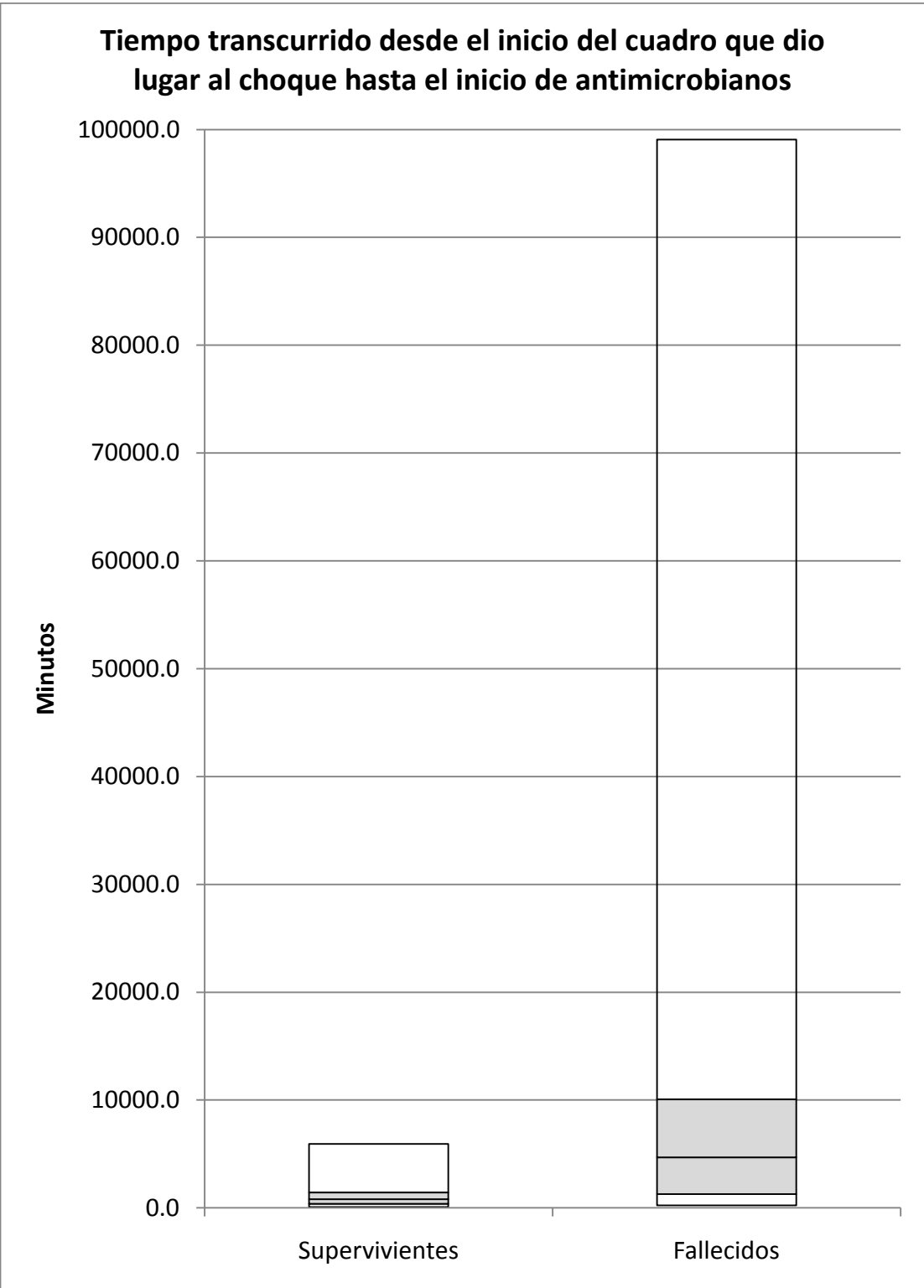


Gráfico 10. Comparación del Tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro que dio lugar al choque hasta el inicio de antimicrobianos, en los pacientes con choque séptico que sobrevivieron frente a los que no (P = 0.0230).

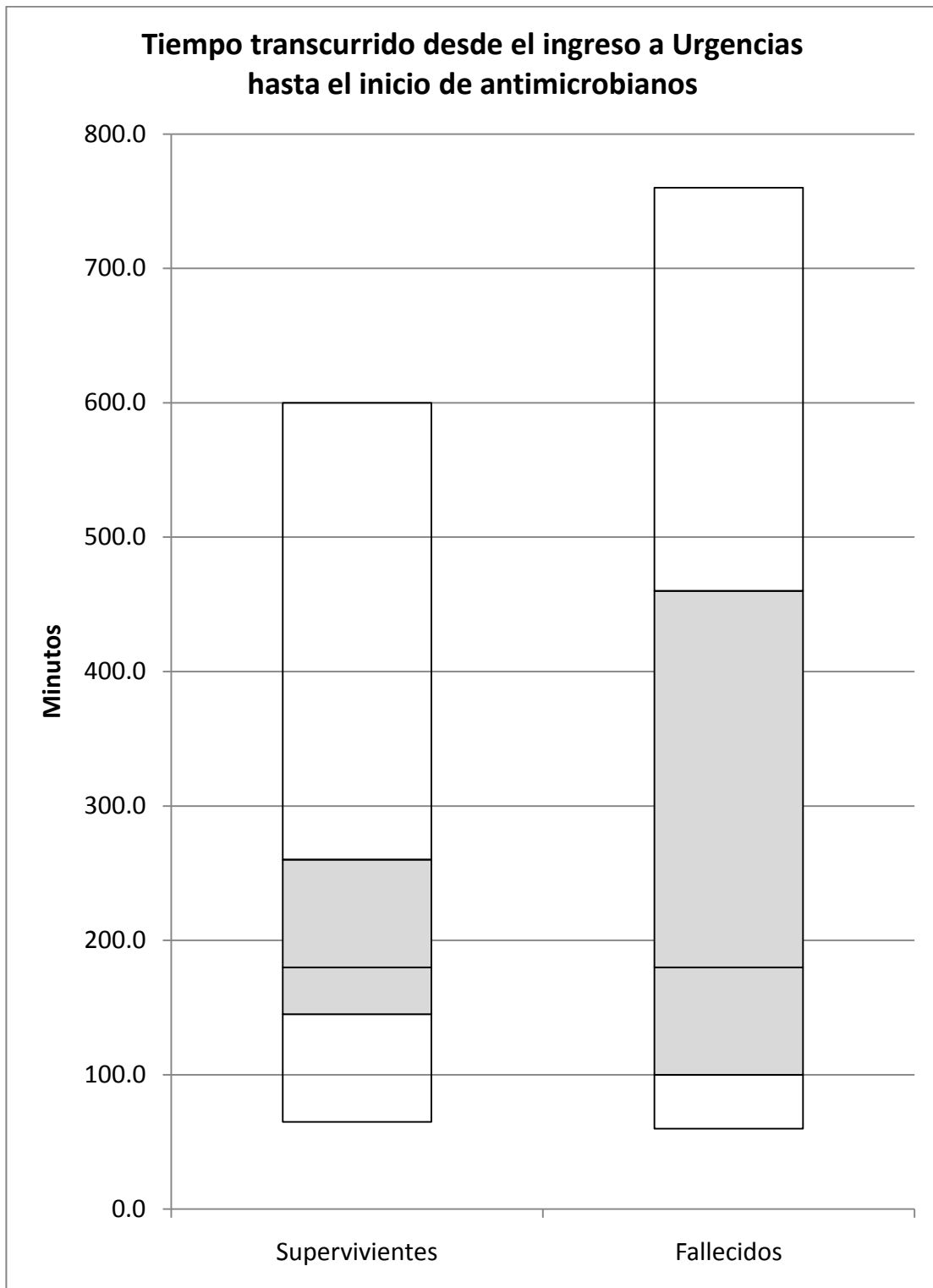


Gráfico 11. Comparación del Tiempo transcurrido desde el ingreso a Urgencias hasta el inicio de antimicrobianos, en los pacientes con choque séptico que sobrevivieron frente a los que no ($P = 0.1411$).

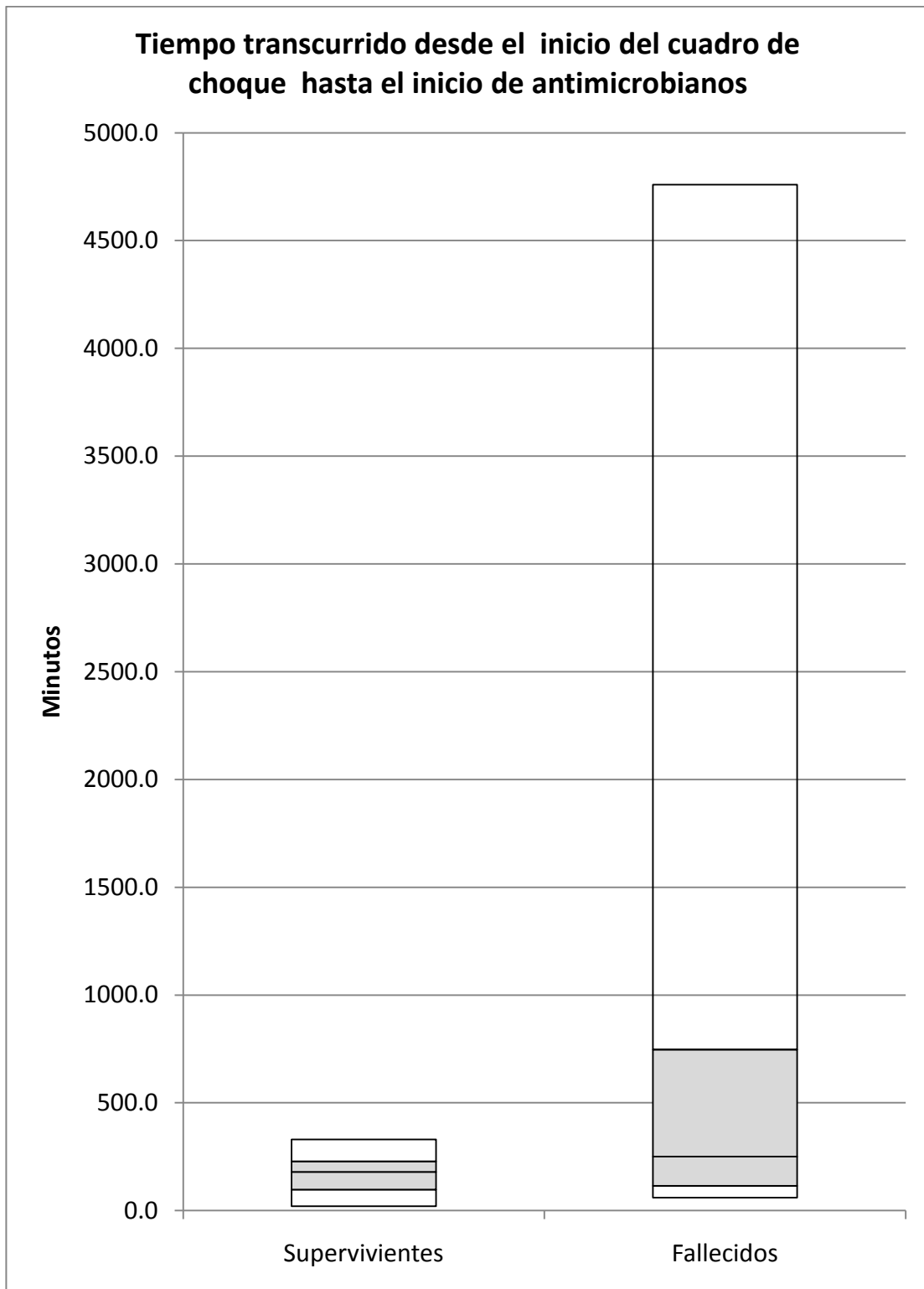


Gráfico 12. Comparación del Tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro de choque hasta el inicio de antimicrobianos, en los pacientes con choque séptico que sobrevivieron frente a los que no (P = 0.0320).

Curva ROC del tiempo desde el inicio del cuadro de choque hasta la administración de la primera dosis de antimicrobianos, como predictor de mortalidad en choque séptico

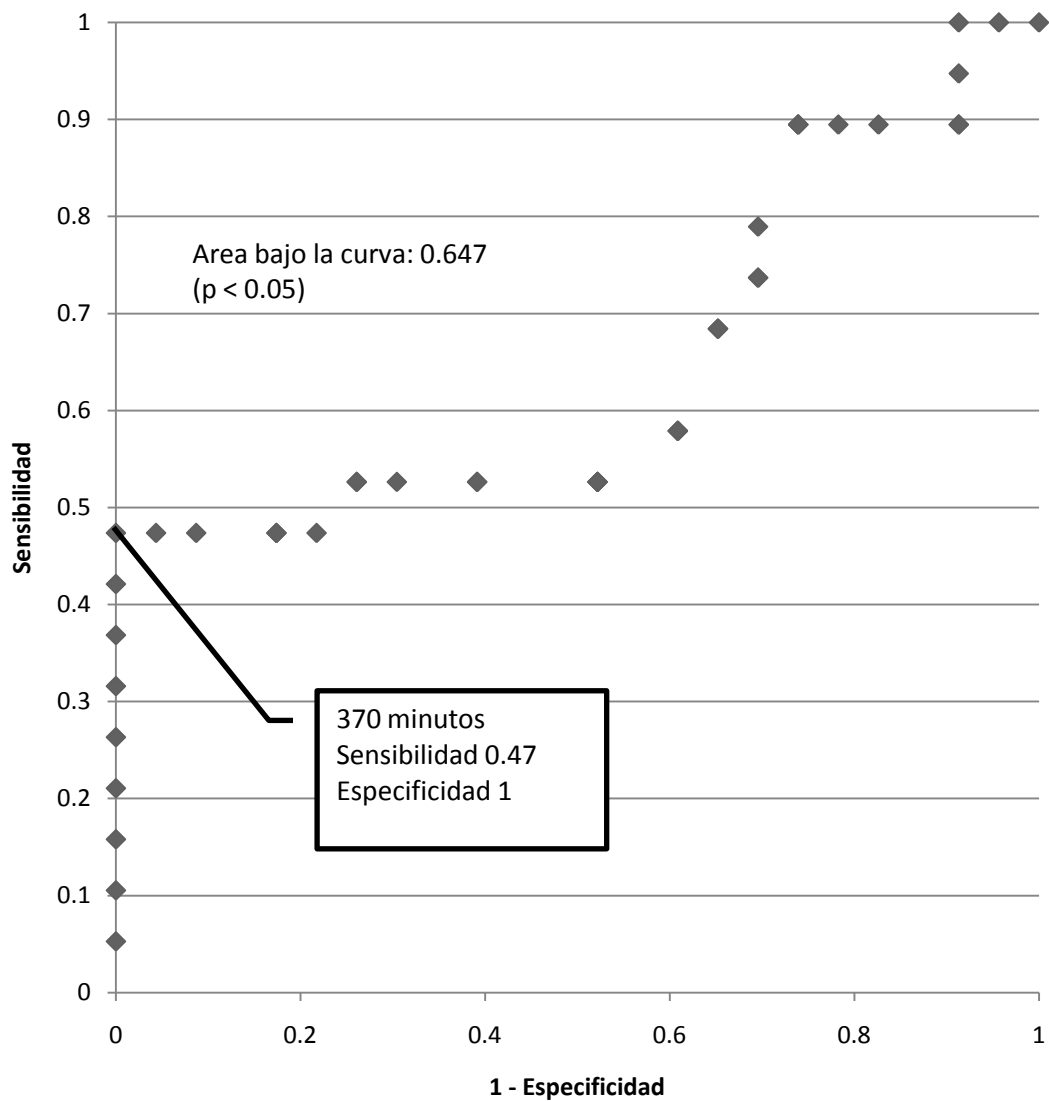


Gráfico 13. Curva ROC del tiempo de administración de antimicrobianos posterior al inicio del cuadro de choque como predictor de mortalidad en choque séptico.

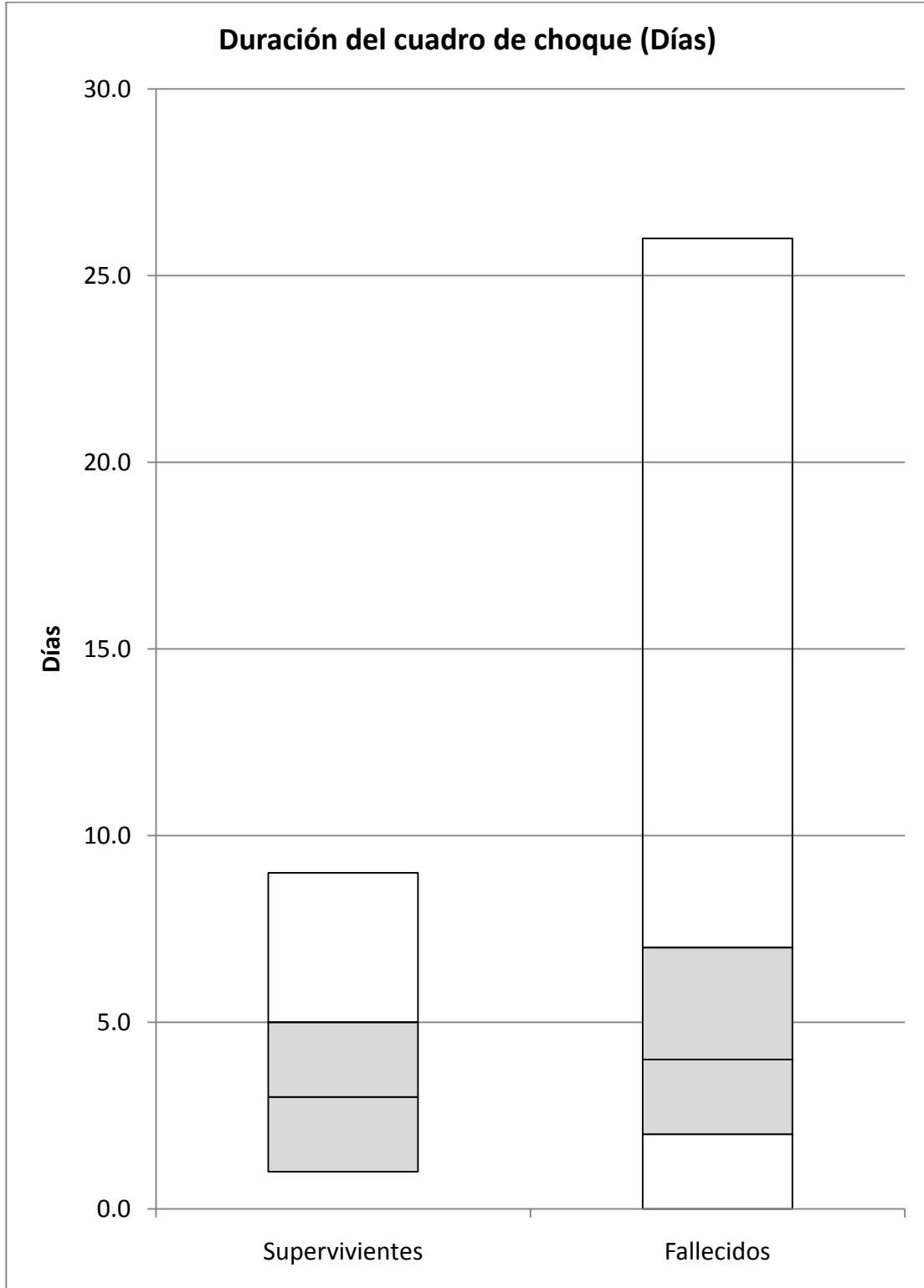


Gráfico 14. Comparación del tiempo de duración del cuadro de choque séptico en los pacientes que sobrevivieron frente a los que no ($P = 0.0346$).

Tabla 12. Antimicrobianos utilizados de manera inicial en los pacientes sobrevivientes que cursaron con choque séptico.

Antimicrobiano	n	%
Ceftazidima	12	52.2%
Amikacina	11	47.8%
Vancomicina	8	34.8%
Cefepima	4	17.4%
Cefotaxima	3	13.0%
Clindamicina	2	8.7%
Dicloxacilina	2	8.7%
Imipenem	2	8.7%
Meropenem	1	4.3%
Penicilina	1	4.3%

Antimicrobianos utilizados de manera inicial.

Los antimicrobianos utilizados de manera inicial en los pacientes que sobrevivieron se resumen en la Tabla 12 y para los pacientes que fallecieron en la Tabla 13.

En los pacientes que sobrevivieron el principal antimicrobiano utilizado fue la ceftazidima (52.2% de los casos) y la amikacina (47.8%), seguidos de la vancomicina (34.8%). En los pacientes que fallecieron el principal antimicrobiano utilizado fue la cefotaxima (52.6%) y la vancomicina (42.1%), seguidos de la amikacina (15.8%).

En la Tabla 14 se compara el tipo de antimicrobiano utilizado en los pacientes que fallecieron frente a los que sobrevivieron. Se observó que hubo una diferencia estadísticamente significativa en el uso de cefotaxima ($P = 0.006$), ceftazidima ($P = 0.013$) y amikacina ($P = 0.025$) entre los dos grupos. El uso de cefotaxima fue mayor en los pacientes que fallecieron y su uso se asoció con un incremento del riesgo de fallecer de 7.4 veces (IC 95% 1.63 a 33.57). Por el contrario, el uso de ceftazidima tuvo un efecto protector, y con su uso el riesgo de morir era de 0.17 veces (IC 95% 0.03 a 0.75) respecto a los que no se utilizó. El uso de amikacina también fue protector, y el riesgo de morir con su uso era de 0.020 veces (IC 95% 0.04 a 0.89) respecto a los pacientes en quienes no se usó.

El número de antimicrobianos utilizados de manera inicial en los dos grupos se compara en la Tabla 15. Se observa que hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor de los sobrevivientes entre los que se administraron 2 antimicrobianos de manera inicial ($P = 0.015$), sin diferencias en los que se

administraron 1 (P = 0.109), 3 (P = 0.288) y 4 antimicrobianos (P = 0.199). La administración de dos antimicrobianos redujo el riesgo de morir, el cual era de 0.18 veces con respecto a los que no se administró (IC 95% 0.04 a 0.77).

Tabla 13. Antimicrobianos utilizados de manera inicial en los pacientes que fallecieron por choque séptico.

Antimicrobiano	N	%
Cefotaxima	10	52.6%
Vancomicina	8	42.1%
Amikacina	3	15.8%
Cefepima	3	15.8%
Ceftazidima	3	15.8%
Dicloxacilina	2	10.5%
Clindamicina	1	5.3%
Meropenem	1	5.3%

Tabla 14. Comparación del tipo de antimicrobiano inicial en los pacientes con choque séptico que fallecieron frente al de los que sobrevivieron. Se ilustra también la razón de momios (OR) con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Antimicrobiano	Fallecidos (n = 19)	Sobrevivientes (n = 23)	Prueba Fisher	OR	IC 95%
Cefotaxima	10	3	0.006	7.40	1.63 33.57
Vancomicina	8	8	0.223	1.36	0.39 4.76
Ceftazidima	3	12	0.013	0.17	0.03 0.75
Amikacina	3	11	0.025	0.20	0.04 0.89
Cefepima	3	4	0.318	0.89	0.17 4.58

Tabla 15. Comparación del número de antimicrobianos utilizados de manera inicial en los pacientes con choque séptico que fallecieron frente al de los que sobrevivieron. OR = razón de momios; IC 95% = intervalo de confianza del 95%.

Número de antimicrobianos	Fallecidos (n = 19)	Supervivientes (n = 23)	Prueba Fisher	OR	IC 95%
1	5	2	0.109	3.75	0.63 22.10
2	9	19	0.015	0.18	0.04 0.77
3	3	2	0.288	1.96	0.29 13.21
4	2	0	0.199		
Mediana	2	2			
p (U de Mann-Whitney)		0.327			

Inotrópicos utilizados de manera inicial.

En la Tabla 16 se compara el tipo de inotrópicos utilizados de manera inicial los sujetos de estudio. Se observa que hubo una diferencia estadísticamente significativa en el uso de dobutamina siendo mayor en los pacientes fallecidos ($P = 0.043$). Asimismo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el uso de dopamina ($P = 0.452$), adrenalina ($P = 0.174$), noradrenalina ($P = 0.222$) y milrinona ($P = 0.199$).

En la Tabla 17 se compara el número de inotrópicos utilizados de manera inicial en los sujetos del estudio. Si se analiza de manera global, hubo una diferencia estadísticamente significativa en el número de inotrópicos utilizados de manera inicial entre los pacientes fallecidos y sobrevivientes ($P = 0.00370$). Si se analiza en cuantos pacientes se utilizaron uno, dos y tres inotrópicos de manera inicial, se observa que hubo una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes en los que se administró un inotrópico ($P = 0.038$) y en los que se utilizaron 3 ($P = 0.035$). No hubo diferencias estadísticas en los pacientes en que se utilizaron 2 inotrópicos de manera inicial ($P = 0.128$). Esto es, el número de pacientes fallecidos fue estadísticamente menor en los pacientes que únicamente requirieron un inotrópico de manera inicial y fue estadísticamente mayor en los pacientes que requirieron 3 inotrópicos de manera inicial.

Tabla 16. Comparación del tipo de inotrópico inicial en los pacientes con choque séptico que fallecieron frente al de los que sobrevivieron.

Inotropico	Fallecidos (n = 19)	Sobrevivientes (n = 23)	Prueba Fisher
Dopamina	1	0	0.452
Dobutamina	13	9	0.043
Adrenalina	5	3	0.174
Noradrenalina	15	16	0.222
Milrinona	3	1	0.199

Tabla 17. Comparación del número de inotrópicos utilizados de manera inicial en los pacientes con choque séptico que fallecieron frente al de los que sobrevivieron.

Número de Inotrópicos utilizados	Fallecidos (n = 19)	Sobrevivientes (n = 23)	Prueba Fisher
1	5	13	0.038
2	10	8	0.128
3	4	0	0.035
Mediana	2	1	
p (U de Mann-Whitney)	0.00370		

CAPITULO 4. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio van de acuerdo a lo que se encuentra descrito en la literatura.

En cuanto a los pacientes que no se incluyeron en el estudio se puede decir que los pacientes con edad neonatal conforman también una población importante y que cuando ocurre choque séptico en ellos, su mortalidad es bastante alta ($P = 0.041$, Tabla 1).

En el presente estudio no se encontró diferencias estadísticas en cuanto al género de los pacientes con choque séptico, compatible con lo descrito en algunas series (10).

No encontramos sentido clínico al hecho de que se haya encontrado una diferencia estadística en los pacientes que pesaron 20 a 39 kg entre los pacientes que fallecieron y los que no fallecieron a causa del choque séptico. La relación lineal encontrada es interesante y nos dice que por cada 10 kilos de incremento en el peso del paciente, la probabilidad de ocurrencia de choque séptico se reduce aproximadamente un 6%.

En cuanto a los diagnósticos de base no encontramos significado clínico a que se haya encontrado diferencia en los pacientes que tuvieron antecedente de haber sido intervenidos quirúrgicamente en algún momento distinto del ingreso que fue motivo del estudio. Cuando se juntaron todas las causas oncológicas como diagnóstico de base, no se encontró tampoco una diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto a los días de hospitalización, el hecho de que hayan consumido más días de hospital los pacientes que sobrevivieron se debió sobre todo a un cuadro más fulminante del cuadro de choque en los pacientes que fallecieron, como ya se encuentra descrito (8, 12).

Se encontró que existe una asociación entre un mayor tiempo de evolución del cuadro que dio origen al choque séptico en los pacientes y la posibilidad de fallecer. Esto puede deberse en parte a que probablemente en algún momento de la evolución de los pacientes que fallecieron probablemente desarrollaron choque séptico y no se diagnosticó de manera adecuada, y que finalmente llegaron al hospital, se realizó el diagnóstico de manera tardía y finalmente fallecieron. Probablemente es el factor de confusión más importante para fines del presente estudio. De hecho, el no haber encontrado diferencias estadísticas en el tiempo de ingreso al servicio de urgencias y sí en el tiempo de evolución del cuadro que

originó el choque séptico probablemente implica que el diagnóstico se retrasa dentro del mismo hospital.

Obsérvese que no se encontró diferencia estadística en el tiempo de administración de antimicrobianos en ambos grupos después de su ingreso a Urgencias, pero sí fue estadísticamente distinto después del inicio del cuadro de choque séptico y del cuadro que le dio origen. Esto puede reflejar que probablemente el problema de la identificación y tratamiento oportuno del choque séptico con medicamentos, probablemente es mínimo en el departamento de Urgencias y que realmente se encuentra en las salas de hospitalización que no brindan cuidados intensivos.

Obsérvese también que la mediana del tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro de choque séptico hasta la administración de la primera dosis de antimicrobianos en los pacientes que sobrevivieron fue de 180 minutos (3 horas), lo cual es mucho mayor del límite superior de lo recomendado en la literatura. En los pacientes que fallecieron fue de 4 horas con 10 minutos, ni que decir que además de que probablemente se retrasa el diagnóstico, además una vez identificado el cuadro todavía nos tardamos más en administrarle antimicrobianos adecuados.

El análisis con curvas ROC que se presentó arroja datos contundentes. Los resultados indican que, si un paciente con choque séptico no se le administran antimicrobianos dentro de los primeros 370 minutos (6 horas con 10 minutos), la probabilidad de que fallezca por este solo factor es del 100%.

También se presentó un análisis con curvas ROC del tiempo de evolución del cuadro que dio origen al choque séptico hasta el inicio del cuadro de choque séptico, con una capacidad predictiva estadísticamente significativa. No obstante, aunque es un predictor más sensible de mortalidad, no es tan específico como el tiempo de administración de antimicrobianos. No obstante, dada su mayor eficacia, puede tomarse como primer elemento a la hora de evaluar un paciente que cursó con un cuadro de choque séptico y en segundo lugar el tiempo de administración de la primera dosis de antimicrobianos.

La mayor duración del cuadro de choque séptico en los pacientes que fallecieron probablemente se debe a que un cuadro con un tratamiento menos adecuado ó identificado de manera tardía es más difícil de revertir.

El presente estudio muestra también que un tratamiento antimicrobiano adecuado inicial también modifica el pronóstico. El uso inicial de cefotaxima en nuestra población incrementa el riesgo de muerte, mientras que la combinación de ceftazidima y amikacina lo reducen. Esto cuando menos tiene validez interna y

probablemente es un esquema adecuado debido a que la mayoría de los pacientes estudiados y que acuden a nuestro hospital son pacientes oncológicos.

El número de antimicrobianos utilizados de manera inicial también modifica el pronóstico. La administración de dos antimicrobianos disminuye la mortalidad en choque séptico. Esto va en relación también a lo descrito en la literatura.

En cuanto al tipo de inotrópico utilizado de manera inicial probablemente sea difícil dilucidar si el uso de dobutamina fue una causa contribuyente a la muerte de los pacientes que desarrollaron choque séptico. Lo que sí es cierto es que cuando son necesarios 3 inotrópicos dentro de las primeras 12 horas para mantener una presión arterial normal se asocia con pobre pronóstico para la vida.

CAPITULO 5. CONCLUSIONES

El inicio temprano de antimicrobianos en niños a quienes se diagnostica choque séptico mejora el pronóstico en cuanto a mortalidad. No obstante, también es importante tomar en cuenta el tiempo de evolución del padecimiento que dio lugar al choque séptico, que también se relaciona de manera directa con la supervivencia.

En los pacientes hospitalizados es importante tener un monitoreo intensivo y no retrasar el diagnóstico ni el manejo del choque séptico.

Para pacientes con choque séptico, la asociación de dos antimicrobianos de manera inicial es importante ya que mejora la supervivencia.

La asociación de tres inotrópicos pudiera considerarse como factor pronóstico, aunque la cantidad de pacientes todavía es pequeña y probablemente requiera corroborarse con otros estudios.

CAPITULO 6. ANEXOS

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

	No control	
Datos generales		
	Registro:	
	Nombre:	
	GENERO:	
	Fallecido a causa del cuadro de choque séptico:	
Edad al momento del diagnóstico		
	Años:	
	Meses:	
	Peso:	
Patología de base:		
1		
2		
3		
4		
5		
Patologías concurrentes		
1		
2		
3		
Criterios de respuesta inflamatoria sistèmica:		
	Temperatura central $> 38.5^{\circ}$ ó $< 36^{\circ}$:	
	Taquicardia, bradicardia(< 1 año) ó depresión persistente por 0.5 h:	
	Frecuencia respiratoria > 2 DE arriba de la media:	
	Cuenta leucocitaria elevada ò disminuida para la edad ó neutrófilos inmaduros $> 10\%$:	
Criterios de infección demostrada ó en sospecha:		
	Hemocultivo positivo:	
	Urocultivo positivo:	
	Cultivo de LCR positivo:	
Si cultivo positivo, Germen aislado:		
1		
2		
3		

Síndrome clínico asociado con altas probabilidades de infección:	
1	
2	
3	
Evidencia de infección: Datos clínicos positivos:	
1	
2	
3	
Evidencia de infección: Datos radiológicos positivos:	
1	
2	
3	
Evidencia de infección: Datos de laboratorio positivos:	
1	
2	
3	
4	
Otros criterios	
Viscera perforada:	
Radiografía compatible con neumonía:	
Rash petequial ó purpúrico:	
Exantema petequial ó pupúrico:	
Purpura fulminans:	
Criterios de choque séptico:	
Persistencia de presión arterial disminuida < 5° percentil para la edad ó TA sistólica < 2 DE:	
Necesidad de medicamentos vasoactivos para mantener TA en rango normal (Dopamina >5 mcg/kg/min ó dobutamina, epinefrina ó norepinefrina a cualquier dosis):	
Lactato arterial incrementado 2 veces arriba del límite superior normal:	
Oliguria: gasto urinario < 0.5 mL/kg/h:	
Llenado capilar retardado > 5 s:	
Diferencia de temperatura central y periférica > 3° C:	
Inicio de Cuadro que originó el choque:	
Fecha:	
Hora:	
Ingreso:	
Fecha:	
Hora:	

Inicio del cuadro de choque:	
Fecha:	
Hora:	
Administración de la primera dosis de antimicrobiano:	
Fecha:	
Hora:	
Antimicrobianos utilizados:	
1	
2	
3	
4	
Número de antimicrobianos utilizados:	
Inotrópicos utilizados de primera instancia:	
Dopamina	
Dobutamina	
Adrenalina	
Noradrenalina	
Milrinona	
Ninguno	
Número de inotrópicos utilizados:	
Fecha de remisión del cuadro de choque:	
Fecha de ingreso a la terapia intensiva:	
Fecha de egreso de la terapia intensiva:	
Fecha de egreso hospitalario:	

CAPITULO 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carcillo JA, Kuch BA, Han YY, Day S, Greenwald BM, McCloskey KA, Pearson-Shaver AL, Orr RA. Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians. *Pediatrics*. 2009;124(2):500-8.
2. Curtis SE, Cain SM. Regional and systemic oxygen delivery/uptake relations and lactate flux in hyperdynamic, endotoxin-treated dogs. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(2 Pt 1):348-54.
3. Cain SM, Curtis SE. Whole body and regional O₂ uptake/delivery and lactate flux in endotoxic dogs. *Adv Exp Med Biol*. 1992;316:401-8.
4. Cain SM, Curtis SE. Systemic and regional oxygen uptake and lactate flux in endotoxic dogs resuscitated with dextran and dopexamine or dextran alone. *Circ Shock*. 1992;38(3):173-81.
5. Kumar A, Haery C, Paladugu B, Kumar A, Symeoneides S, Taiberg L, Osman J, Trenholme G, Opal SM, Goldfarb R, Parrillo JE. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of Escherichia coli septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Infect Dis*. 2006;193(2):251-8.
6. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589-96.
7. An N, Song Y, Zhang X, Ci X, Li H, Cao Y, Zhang M, Cui J, Deng X. Pretreatment of mice with rifampicin prolongs survival of endotoxic shock by modulating the levels of inflammatory cytokines. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2008; 30(3):437-46.
8. Huang AR, He SJ, Jin YM, Yang HM, Shan XO. Risk factors for death in children with septic shock. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2009 Apr;11(4):280-2.
9. da Silva ED, Koch Nogueira PC, Russo Zamataro TM, de Carvalho WB, Petrilli AS. Risk factors for death in children and adolescents with cancer and sepsis/septic shock. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Jul;30(7):513-8.
10. Oliveira CF, Nogueira de Sá FR, Oliveira DS, Gottschald AF, Moura JD, Shibata AR, Troster EJ, Vaz FA, Carcillo JA. Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24(12):810-5.
11. Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM, Markovitz BP, Mariscalco MM. Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional

outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(5):562-

12. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pon S, Greenwald BM. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(3):333-7.
13. Leclerc F, Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Proulx F, Martinot A, Gauvin F, Hubert P, Lacroix J. Cumulative influence of organ dysfunctions and septic state on mortality of critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):348-53.
14. Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med*. 2000;28(7):2591-4.
15. Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(1):21-5.
16. Branco RG, Garcia PC, Piva JP, Casartelli CH, Seibel V, Tasker RC. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(4):470-2.
17. Garcia PC, Longhi F, Branco RG, Piva JP, Lacks D, Tasker RC. Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock. *Acta Paediatr*. 2007;96(12):1829-31.
18. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, Nadel S; Paediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG). Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child*. 2009;94(5):348-53.
19. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003;112:793-9.
20. Valoor HT, Singhi S, Jayashree M. Low-dose hydrocortisone in pediatric septic shock: an exploratory study in a third world setting. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(1):121-5.
21. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med*. 2005;33(4):855-9.
22. Martí-Carvajal A, Salanti G, Cardona AF. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD004388.
23. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8.