



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE
LA SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL,
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

TESIS

“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS EN INFUSIÓN CONTINUA O EXTENDIDA COMPARADA CON INFUSIÓN INTERMITENTE EN PACIENTES CON SEPSIS EN TRES HOSPITALES PEDIÁTRICOS DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN”

Que para optar por el grado de Maestría en Ciencias Médicas

Presenta: YAZMÍN DEL CARMEN FUENTES PACHECO

Especialista en Infectología pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México. E-mail: yazmin_fuentes@hotmail.com. Teléfono: 52(55)56-27-6900 ext. 22462.

Investigadores asociados:

Tutor: DRA. MARÍA. GUADALUPE MIRANDA NOVALES

Tutor, Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, IMSS, Ciudad de México. E-mail: mmirandanovales@gmail.com Teléfonos: 52(55)56-27-6900 ext. 21071.

DR. JOSÉ GUILLERMO VÁZQUEZ ROSALES

Jefe de Servicio de Infectología, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México. E-mail: vazquill@aol.com. Teléfono: 52(55)56-27-6900 ext. 22462 y 22463.

DR. FORTINO SOLÓRZANO SANTOS

Medicina Basada en Evidencias. Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, Ciudad de México. E-mail: solorzanof056@gmail.com. Teléfono: 52(55)55-88-7238 y 52-28-9917.

DR. RODOLFO NORBERTO JIMENEZ JUÁREZ

Jefe de Servicio de Infectología. Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, Ciudad de México. E-mail: dr.jimenezjuarez@gmail.com. Teléfono: 52(55)55-88-7238 y 52-28-9917 ext. 2331.

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

Jefe del Departamento de Infectología. Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, Ciudad de México. E-mail: sarbelio.infecto@gmail.com. Teléfono: 52(55)55-88-7238 y 52-28-9917 ext. 2331.

DRA. MARIANA GIL VELÓZ

Especialista en Infectología pediátrica, Médico especialista B. Hospital General Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Gto. E-mail: marianagil3@hotmail.com.

Sede: HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SXXI.

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., Junio 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

Abreviaturas y Acrónimos	2
Resumen estructurado	3
Antecedentes	4
Justificación	24
Pregunta de investigación	25
Hipótesis	26
Objetivo	27
Material y Métodos	28
Criterios de Selección	28
Variables	29
Tamaño de muestra	39
Análisis estadístico	40
Procedimientos	41
Aspectos éticos	48
Resultados	50
Discusión	58
Conclusiones	61
Referencias bibliográficas	62
Anexo 1. Consentimiento Informado.	70
Anexo 2. Hoja de recolección de datos.	71
Anexo 3. Grupo de trabajo.	75

Abreviaturas y acrónimos

CMI	Concentración Mínima Inhibitoria
FC	Farmacocinética
FD	Farmacodinamia
fT	Fracción libre del antibiótico
IC	Infusión continua
IE	Infusión extendida
MDR	Multidrogoresistente
NAC	Neumonía de Adquisición Comunitaria
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo
SNC	Sistema Nervioso Central
SRIS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
Vd	Volumen de distribución

Resumen estructurado

Marco teórico. Una estrategia para mejorar la respuesta al tratamiento antimicrobiano es la administración de antibióticos betalactámicos en infusiones continuas o infusiones extendidas. En adultos se ha encontrado mejoría en la respuesta clínica y menor mortalidad.

Objetivo principal. Evaluar la respuesta clínica a la administración de piperacilina/tazobactam en infusión continua o imipenem o meropenem en infusión extendida, comparado con su administración habitual en infusión intermitente en pacientes con sepsis. **Objetivo secundario.** Evaluar la frecuencia de eventos adversos de estos antimicrobianos en cada grupo. **Material y métodos.** Diseño: Ensayo clínico controlado, aleatorizado, abierto que compara infusiones continuas o extendidas con infusiones intermitentes de piperacilina/ tazobactam, imipenem o meropenem en pacientes con sepsis de 3 hospitales pediátricos. La variable dependiente primaria es respuesta clínica; a las 72 horas, a 7 días de iniciado el tratamiento con antibióticos y a los 14 días de finalizado el tratamiento, o el día de su egreso si esto sucede antes. Resolución es la desaparición completa de todos los signos y síntomas relacionado a infección, evaluado como ausencia de cualquier criterio de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) y falla es la insuficiente disminución de los signos y síntomas de infección, calificado como no mejoría (2 o más criterios de SRIS simultáneamente y atribuidos a infección), muerte por infección. La variable dependiente secundaria es evento adverso, evaluado diariamente y hasta 24 horas después de finalizado el tratamiento, definido como cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación a quien se le administró el medicamento en estudio, clasificados como leve, moderado o grave. **Aspectos éticos:** Aprobado por las Comisiones de Investigación y Ética (IMSS: 2016-785-099, HIMFG: 2017-054 y CI/HRAEB/2017/036). Registro en el NIH trial registry: NCT03019965. **Resultados.** A partir de diciembre de 2016 y hasta julio de 2018, se han incluido 357 pacientes, 345 han terminado seguimiento; de estos fueron eliminados 23 pacientes. Se han analizado 164 pacientes en el grupo de infusión intermitente y 158 en el grupo de infusión continua/extendida. La ausencia de SRIS a las 72 horas fue mayor en el grupo de pacientes con antibiótico en infusión continua o extendida (40.5% vs 28.1%, RR 1.44; IC 95%, 1.06 – 1.97, p= 0.018). No hubo diferencia a los 7 y 14 días de evaluación, ni tampoco en mortalidad. Los eventos adversos se presentaron en 3 pacientes (2, 1.3% en el grupo de infusión continua o extendida y 1, 0.6% en el grupo de infusión intermitente), fueron clasificados como moderados con afección gastrointestinal.

Conclusiones. La administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua o extendida es segura y podría acortar el tiempo de resolución del SRIS, comparado con su administración en infusión intermitente, sin diferencia a los 7 o 14 días de finalizado el tratamiento.

Agradecemos al FIS/IMSS/PROT/MD17/1695 y al FOSISS-CONACYT 2017-1/289910 por el financiamiento otorgado.

Antecedentes

Sepsis es un síndrome de anormalidades fisiológicas, patológicas, y bioquímicas inducido por una infección. Se define como una disfunción orgánica potencialmente letal causada por una respuesta no regulada del hospedero ante la infección.¹ Ha sido llamado “uno de los síndromes más antiguos y más difíciles de alcanzar en medicina”.² A pesar de los avances en el cuidado de la salud, las tasas de incidencia de sepsis son mayores de 535 casos por 100,000 personas – año, con incremento progresivo, y mortalidad elevada (25 – 30%).^{3,4} La incidencia de casos de sepsis hospitalaria para 1979 fue de 73.6/100,000 habitantes en Estados Unidos, con incremento a 1,180/100,000 habitantes entre 2007/2008 en poblaciones indígenas principalmente del Norte de Australia, con un estimador global total de 288 [IC 95%, 215 – 386] casos de sepsis por 100,000 personas – año y para los últimos 10 años (2003 – 2015), este estimador fue mayor (437 [IC 95%, 334 – 571] casos de sepsis por 100,000 personas – año), con una mortalidad de 17 – 28%. En países con elevado ingreso per capita, se estiman 31.5 millones de casos de sepsis y 19.4 millones de casos de sepsis severa, con 5.3 millones de muertes anuales; en países de bajos y medianos ingresos, se estima una morbilidad y mortalidad mayor.⁵

En la población pediátrica, la sepsis es la principal causa de muerte a nivel mundial, resultando en un estimado de 7.5 millones de muertes anualmente. Esto, incluyendo las 4 causas de mortalidad infantil reportado por la Organización Mundial de la Salud: neumonía, diarrea, malaria y sarampión, grave. Sólo en los Estados Unidos, hay 72,000 niños hospitalizados por sepsis con una mortalidad reportada de 25% y un costo estimado de \$4.8 billones.⁶ La prevalencia de sepsis entre la población pediátrica también ha incrementado progresivamente^{7,8,9}, en los Estados Unidos se reportó una prevalencia de 0.56 casos por 1,000 niños en 1995 a 0.63 casos por 1,000 niños en 2000, a 0.89 casos por 1,000 niños en 2005. Por ejemplo, la prevalencia estimada de sepsis en pacientes menores de 1 año de edad en Reino Unido es 2.25/1,000 niños, y en el subgrupo de niños de 1 – 19 años de edad, las tasas son de 0.23 – 0.59/1,000. Los niños menores de 12 meses de edad tienen mayor riesgo de muerte por sepsis, y comparado con niños mayores, los lactantes tienen mayor incidencia de sepsis severa.⁷ De los estudios que reportan de manera reciente información de sepsis en las unidades hospitalarias en las que se planea realizar el protocolo de investigación se tiene: 1) en el Hospital de Pediatría de Centro

Médico Nacional Siglo XXI, en un estudio realizado de enero 2012 a abril 2014 se identificaron 165 casos de niños con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico (es importante considerar que en este estudio sólo fueron evaluados pacientes de mayor gravedad, incluyendo sepsis severa y choque séptico, sin tomar en cuenta a todos los demás eventos de sepsis de acuerdo a la definición de la Conferencia Internacional de consenso de sepsis en pediatría de 2005), la mediana de edad fue de 2.4 años (rango de 1 mes – 16.5 años), el grupo de edad más afectado fueron los lactantes que correspondieron a 76 (46.1%), seguido de preescolares, escolares y adolescentes. En el 92.7% de los pacientes se presentó comorbilidad, siendo la patología oncológica la principal (n= 33, 20%). En este grupo de pacientes el foco infeccioso principal fue neumonía de adquisición comunitaria en 22.4% (37 pacientes) y sepsis sin foco infeccioso localizado en 27% (43 pacientes); ¹⁰ 2) en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” en el servicio de Urgencias en 2013 fueron atendidos 4,853 pacientes, de los cuales 225 pacientes tuvieron diagnóstico de choque séptico (4.6%), en 2014 se atendieron 5,584 pacientes, de los cuales 266 tuvieron diagnóstico de choque séptico (4%). En un estudio retrospectivo realizado durante diciembre de 2014 a mayo de 2015, se revisaron 99 expedientes clínicos con diagnóstico de sepsis, la edad promedio fue de 71 meses (5 años 9 meses), siendo el grupo más afectado el de 2 – 5 años (n= 28, 31.11%), la principal comorbilidad fue la patología oncológica en 56 pacientes (62.22%), y el foco infeccioso principal fue neumonía de adquisición comunitaria en 34.44% (31 pacientes), en 38.8% (35) pacientes no se identificó foco infeccioso; ¹¹ 3) en el Hospital General Regional de Alta Especialidad del Bajío se realizó un estudio con la finalidad de evaluar el uso de un método de detección electrónica de sepsis para reducir el tiempo de inicio de tratamiento de sepsis y choque séptico en su población, comparado con el método de detección clínico, de mayo 2017 a julio 2018, fueron evaluados 39 pacientes, la mediana de edad de 6.6 años en el grupo con diagnóstico clínico de sepsis (3.2 - 9.8 años), la principal comorbilidad fue hemato-oncológica en 32 pacientes (82.05%) y el foco infeccioso principal fue evento de fiebre y neutropenia en 19 pacientes (48.72%), seguido de neumonía de adquisición comunitaria 8 pacientes (20.51%). ⁸⁹

Con la finalidad de evaluar la factibilidad del estudio, se realizó una revisión de las interconsultas al servicio de Infectología por causa de sepsis en cada unidad hospitalaria, realizadas durante el año 2015, por grupo de edad, diagnóstico y tratamiento: se incluyeron 3,956 pacientes, 1,214 en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI y 2,742 en el Hospital

Infantil de México “Federico Gómez”; en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI, se obtuvo información de una libreta de registro, para analizar 1,214 casos: el género masculino fue el más frecuente (670 pacientes, 55.2%) y la mediana de edad se situó en 4.6 años (2 semanas – 17 años), la comorbilidad más frecuente fue enfermedad hemato-oncológica en 430 pacientes (35.4%), seguido de enfermedad cardiovascular 184 pacientes (15.2%), gastrointestinal 137 pacientes (11.3%), neurológica 132 pacientes (10.9%), el diagnóstico más frecuente fue evento de fiebre y neutropenia en 165 pacientes (13.6%), neumonía nosocomial en 150 (12.4%), neumonía comunitaria en 148 (12.2%), sepsis nosocomial en 139 (11.4%) e infección relacionada a dispositivo central en 114 (9.4%); de los antibióticos utilizados con mayor frecuencia se encuentran: piperacilina/tazobactam en 313 casos (25.8%), amikacina en 234 (19.3%), vancomicina en 183 (15%), imipenem en 142 (11.7%), meropenem en 110 (9.1%); 2) en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” se obtuvo información de las hojas de interconsultas, base de datos de uso de antimicrobianos y de interconsultas, se analizaron 2,742 pacientes: el género masculino fue el más frecuente (1,453 pacientes, 53%) y la mediana de edad se situó en 4 años (5 días – 22 años), la comorbilidad más frecuente fue enfermedad hemato-oncológica en 983 pacientes (35.8%), seguido de enfermedad cardiovascular 271 pacientes (9.8%), gastrointestinal 233 pacientes (8.5%), neurológica 125 pacientes (4.6%), el diagnóstico más frecuente fue evento de fiebre y neutropenia en 322 pacientes (11.7%), neumonía comunitaria en 292 (10.7%), sepsis nosocomial en 282 (10.3%), neumonía nosocomial en 234 (8.5%), e infección relacionada a dispositivo central en 47 (1.7%); de los antibióticos utilizados con mayor frecuencia se encuentran: amikacina en 1,609 casos (58.7%), cefepime en 1,219 (44.5%), meropenem en 653 (23.8%); piperacilina/tazobactam en 129 (4.7%), vancomicina en 162 (5.9%) e imipenem en 5 (0.2%). En el Hospital General Regional de Alta Especialidad del Bajío se revisaron los reportes del servicio de epidemiología en el año 2016, se reportaron 104 infecciones, siendo neumonía comunitaria la infección más frecuente, de las infecciones asociadas a la atención de la salud se reporta neumonía como principal en el 40%, de estas la mitad son asociadas a ventilación mecánica, seguida de bacteremias y 5% relacionadas a colonización de catéter, infección de sitio quirúrgico e infecciones urinarias en 12.5%; durante el año 2014 y 2015 fallecieron 97 niños (fuente: base de datos de mortalidad del HRAEB), de los cuales 40 (41.24%) la causa fue choque séptico, siendo la comorbilidad hemato-oncológica en 65%, enfermedad cardiovascular 12.5%, neurológica 10%, pulmonar en 5% y gastrointestinal 7.5%.

En las últimas décadas, la población vulnerable con comorbilidades crónicas es mayor en número, lo cual repercute en los episodios de que se atienden en diferentes unidades médicas, ^{7,10,12,13} también se registra en consecuencia y secundario al uso de antimicrobianos de amplio espectro, un incremento en la tasa de organismos multi-resistentes e infecciones oportunistas. ^{14,15} Entre los niños que desarrollan sepsis a nivel mundial, 49% tienen una condición de comorbilidad que incrementa el riesgo de infección. Las comorbilidades más comunes en los niños que desarrollan sepsis son específicas por edad; de manera general, los lactantes tienen enfermedad pulmonar crónica o enfermedad cardíaca congénita, mientras que los niños de 1 – 9 años tienen enfermedad neuromuscular subyacente y los escolares y adolescentes, cáncer. ¹⁶ Por estas razones, la sepsis en población pediátrica requiere de una distinción de la sepsis en población adulta. ¹⁷

Definiciones

En adultos, la definición de sepsis sufre continuas revisiones debido al alto volumen de investigaciones publicadas, no así en población pediátrica. La definición de sepsis en pacientes pediátricos se hace más difícil, ya que los signos vitales por grupo de edad son diferentes, así como la reserva fisiológica, que a menudo puede enmascarar la severidad de su condición. ^{1,6,18}

La Conferencia Internacional de consenso de sepsis en pediatría ¹⁸ (PSCC por sus siglas en inglés), dividió a los grupos de edad en 6 diferentes categorías para tomar en cuenta signos vitales y cuenta leucocitaria (Tabla 1).

En este consenso se incorporan nuevos conceptos específicos para edad pediátrica (Tabla 2, en negrita las diferencias en adultos). Dado que la taquicardia y la polipnea son síntomas frecuentes que se presentan en muchas enfermedades pediátricas, se incorpora a la definición de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en niños la necesidad de que las alteraciones en la temperatura corporal y/o en el recuento leucocitario estén presentes. ¹⁸

Tabla 1. Grupos de edad pediátrica para definición de sepsis, signos vitales y variables de laboratorio por grupos de edad (se considera el p5 para valores bajos de frecuencia cardiaca, recuento leucocitario y presión arterial sistólica, y p95 para valores elevados de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria o recuento leucocitario).

Grupo de edad		Frecuencia cardiaca Latidos/minuto		Frecuencia respiratoria Respiraciones/ minuto	Cuenta leucocitaria Leucocitos x 10 ³ /mm ³	Presión sanguínea sistólica, mm/Hg
		Taquicardia	Bradicardia			
Recién nacido	0 día a 1 semana	> 180	< 100	> 50	> 34	< 65
Neonato	1 semana a 1 mes	> 180	< 100	> 40	> 19,5 o < 5	< 75
"Infant" (lactante)	1 mes a 1 año	> 180	< 90	> 34	> 17,5 o < 5	< 100
Preescolar	2-5 años	> 140	NA	> 22	> 15,5 o < 6	< 94
Escolar	6-12 años	> 130	NA	> 18	> 13,5 o < 4,5	< 105
Adolescente y adulto joven	13 hasta 18 años	> 110	NA	> 14	> 11 o < 4,5	< 117

NA: no aplicable.

Tomado de referencia (18)

Las definiciones de **infección** y **sepsis** no fueron modificadas. **Sepsis** se define como SRIS asociado a infección. La definición de **sepsis severa** incluye sepsis más uno de los siguientes elementos: disfunción orgánica cardiovascular, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), o dos o más de las siguientes disfunciones orgánicas: respiratoria, renal, neurológica, hematológica o hepática. Las definiciones de **disfunción orgánica** para niños fueron modificadas y se exponen en la tabla 3. ¹⁸

La definición de choque séptico es la más problemática, a diferencia de los adultos, el choque en los niños puede estar francamente presente antes de que aparezca la hipotensión arterial. ¹⁸

Tabla 2. Definiciones de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), infección, sepsis, sepsis severa y shock séptico:

SRIS^a

Presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, de los cuales **temperatura o recuento leucocitario deben ser anormales:**

- o Temperatura central^b > 38,5°C o < 36°C.
- o Taquicardia: frecuencia cardíaca > 2 DS para la edad, en ausencia de estímulos externos, drogas de uso crónico o estímulos dolorosos, o elevada persistencia inexplicada por más de 0,5 a 4 horas, o para niños < 1 año **bradicardia: < p10 para la edad en ausencia de estímulos vagales, β bloqueantes o cardiopatía congénita u otra causa inexplicable por más de 0,5 horas.**
- o Polipnea: frecuencia respiratoria > 2 DS para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general.
- o Leucocitos elevados o disminuidos para la edad (no secundario a quimioterapia) o > 10 % de neutrófilos inmaduros.

Infección

Infección sospechada o probada (por cultivo positivo, muestra de tejido o test de reacción en cadena de polimerasa causada por cualquier patógeno o un síndrome clínico asociado a una elevada probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen clínico, estudios de imágenes, o test de laboratorio (glóbulos blancos en un fluido corporal normalmente estéril, radiografía de tórax consistente con neumonía, rash purpúrico o petequial o púrpura fulminante).

Sepsis

SRIS en presencia o como resultado de una infección sospechada o comprobada.

Sepsis severa

Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o SDRA o, dos o más disfunciones de órganos definida en la tabla 3.

Shock séptico

Sepsis y disfunción cardiovascular definida en la tabla 3.

a Ver tabla 1 para variables fisiológicas y de laboratorio, de acuerdo a rangos de edad. b La temperatura central debe ser medida a nivel rectal, vesical, oral o por catéter central. En negrita las diferencias con las definiciones de adultos.

Tomado de referencia (18)

El **choque séptico** se define como sepsis en presencia de disfunción cardiovascular, y por extensión sepsis severa con disfunción cardiovascular.¹⁸

Tabla 3. Criterios para disfunción de órgano.

Disfunción cardiovascular

Después de la administración de bolo de fluido isotónico ≥ 40 ml/kg en una hora

- Hipotensión $< p5$ para la edad o PA sistólica < 2 DS para la edad,
 -
- Necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal (dopamina $> 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis),
 -
- Dos de los siguientes:
 - Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base $> 5,0$ mEq/l
 - Aumento del lactato arterial > 2 veces del valor normal
 - Oliguria: diuresis $< 0,5$ ml/kg/h
 - Relleno capilar > 5 seg
 - Diferencia de temperatura central/periférica $> 3^\circ\text{C}$

Disfunción respiratoria

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ en ausencia de enfermedad cardíaca cianótica o enfermedad pulmonar preexistente,
 -
- $\text{PaCO}_2 > 65$ torr o 20 mm Hg mayor del valor basal de pCO_2 ,
 -
- Aumento de requerimientos de O_2 o más de 50 % de FiO_2 para mantener $\text{SatO}_2 \geq 92$ %,
 -
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva^d.

Disfunción neurológica

- Score de coma de Glasgow < 11 ,
 -
- Cambios agudos del estado de conciencia con disminución de ≥ 3 puntos de GCS basal.

Disfunción hematológica

- Plaquetas $< 80.000/\text{mm}^3$ o disminución del 50 % del recuento plaquetario previo más alto en últimos tres días (para pacientes hemato/oncológicos crónicos),
 -
- INR > 2 .

Disfunción renal

- Creatinina sérica \geq dos veces del límite normal para la edad o aumento al doble del valor basal.

Disfunción hepática

- Bilirrubina total ≥ 4 mg/dl (no aplicable a recién nacido),
 -
- Alanina transaminasa dos veces mayor del límite normal para la edad.

^aVer tabla 1; ^b síndrome de distrés respiratorio agudo puede incluir una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mm Hg, infiltrados bilaterales, inicio agudo, y no evidencia de falla cardíaca izquierda. Injurias pulmonares agudas se definen de la misma forma excepto que la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ puede ser ≤ 300 mm Hg; ^c necesidad probada de O_2 asume requerimientos que son testeados por la disminución del flujo y el subsiguiente aumento del flujo cuando son requeridos; ^d en el postoperatorio, los pacientes que requieren ventilación mecánica y que desarrollan una inflamación o infección aguda de los pulmones, lo que imposibilita su extubación, no deben ser incluidos.

Tomado de referencia (18)

Los criterios para definir disfunción orgánica pediátrica y las escalas para cuantificarla fueron revisados en el consenso (Tabla 3), ya que los criterios de adultos, que fueron aplicados a poblaciones pediátricas no lograron su validación. Los criterios utilizados fueron seleccionados en función de especificidad, sensibilidad y disponibilidad de estudios de laboratorio a partir de diferentes sistemas de puntuaciones de disfunción orgánica múltiple pediátricos.^{6,18}

Estas definiciones facilitan el reconocimiento precoz de la sepsis pediátrica, y por ende del tratamiento, lo que puede contribuir a la disminución de la mortalidad por esta causa.¹⁸

El Tercer Consenso Internacional para Sepsis y Choque Séptico (Sepsis-3),¹ incorpora nuevos términos y definiciones para sepsis y disfunción orgánica basado en SOFA (evaluación secuencial de disfunción orgánica, por sus siglas en inglés), se consideró el término “sepsis severa” como superfluo dada la magnitud de la disfunción orgánica potencialmente mortal en estado de sepsis de manera general. Es importante considerar que las modificaciones fueron realizadas para pacientes adultos, se necesitan desarrollar definiciones actualizadas para población pediátrica considerando variaciones dependientes de edad y respuesta patofisiológica diferente.

En un estudio de prevalencia de sepsis, desenlaces, y tratamientos (SPROUT por sus siglas en inglés),¹⁹ que evaluó 567 pacientes con sepsis severa o choque séptico de unidades de cuidados intensivos pediátricos en 128 sitios, en 26 países, usando los criterios del consenso referidos previamente, reportó que la mediana de edad fue de 3 años (IQR, 0.7 – 11.0), la prevalencia fue de 8.2% (IC 95%, 7.6 – 8.9%). En cuanto a género, el masculino fue el más frecuente 53.3% (302 pacientes), 77% de los pacientes tenían comorbilidad, siendo comorbilidad respiratoria la mayoría de ellas (30.3%), seguido de gastrointestinal (24.9%), cardiovascular (24%), genética (20.3%), inmunológicas y hematológicas (20.1%), neuromusculares (17.1%), neoplasia (14.1%), metabólicas (10.9%), renal (9.7%). La mayoría de los pacientes tenían falla respiratoria (82.7%) o disfunción cardiovascular (70.2%) al ingreso, disfunción hematológica se reportó en 30.9%, hepática en 25.2%, neurológica en 21% y renal en 16.4%. Los sitios primarios más comunes de infección fueron respiratorio (40%), y bacteremia (19%), seguidos de abdominal (8.3%), sistema nervioso central (4.4%), genitourinario (3.7%) y piel (3.5%); en 15.7% de los casos de sepsis no se conoció el foco infeccioso. Se tuvo aislamiento microbiológico en 65% de los pacientes, y los cultivos de sangre fueron positivos en 26%

incluyendo pacientes con bacteremia secundaria. La proporción de aislamientos fue similar en cuanto al tipo de microorganismos, Gram positivos (26.5%; IC 95%, 22.9 – 30.3%) y microorganismos Gram negativos (27.9%; IC 95%, 24.2 – 31.8%). De los microorganismos Gram positivos, *Staphylococcus aureus* fue el principal (11.5%) y *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente en 3.5%, seguido de especies de *Enterococcus* (4.4%), *Staphylococcus epidermidis* (3.7%) y *Streptococcus pneumoniae* (1.8%); de los microorganismos Gram negativos se tuvo aislamiento de especies de *Pseudomonas* (7.9%), de *Klebsiella* (6.4%), *Escherichia coli* (5.6%), especies de *Enterobacter* (3.0%) y *Acinetobacter* (2.5%). El aislamiento de hongos, principalmente especies de *Candida* estuvo presente en 13.4%. La mortalidad en unidades de terapia intensiva y hospitalización fue de 24% y 25%, respectivamente, sin ser diferente por edad, pero fue mayor en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas y trasplante de órgano sólido (48.2%), enfermedades malignas (41.3%), enfermedad renal (38.2%), y condiciones inmuno/hematológicas (37.7%).

Infecciones comunitarias y asociadas a la atención de la salud.

A diferencia de las infecciones comunitarias, las Infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS), también denominadas infecciones “nosocomiales” u “hospitalarias” son infecciones contraídas por un paciente durante su tratamiento en un hospital u otro centro sanitario y que dicho paciente no tenía ni estaba incubando en el momento de su ingreso. Las IAAS son el evento adverso más frecuente durante la presentación de atención sanitaria.⁷⁸

Los microorganismos oportunistas que son comúnmente colonizadores del tracto gastrointestinal, son principalmente asociados con infecciones nosocomiales, pero el límite entre infecciones de adquisición comunitaria y hospitalaria en la era de la medicina moderna es poco clara.²⁰

La resistencia a antibióticos, especialmente la emergencia de microorganismos gram-negativos multidrogaresistentes (MDR) va en incremento y representa un problema clínico en adultos y niños con sepsis. Los microorganismos MDR (con resistencia al menos a 3 diferentes clases de antibióticos) se han reportado con incremento en la frecuencia y cepas panresistentes (no susceptibles a cualquier antibiótico registrado) ya han aparecido. Este fenómeno es amenazante, desde que las opciones de tratamiento para pacientes infectados son extremadamente limitadas.²¹⁻²³ **Las Guías de consenso enfatizan la**

necesidad de administración rápida de antibióticos de amplio espectro que incluyan cobertura para microorganismos Gram negativos y Gram positivos; la elección final de tratamiento, debe ser guiada por el sitio de proceso infeccioso y resistencia local.

Debido a falta de datos en la población pediátrica, la mayoría de estas recomendaciones están basadas en estudios realizados en adultos. En niños con alto riesgo de patógenos gram negativos resistentes, la elección primaria debe ser una cefalosporina de cuarta generación o un carbapenémico, los beta-lactámicos con inhibidores de betalactamasas se pueden considerar como una alternativa.²⁰

Propiedades farmacológicas generales (FC/FD) de antibióticos de primera línea.

El sitio de infección, la superficie corporal, la severidad de la enfermedad y la edad, afectan el volumen de distribución (Vd) y la eliminación de los medicamentos.^{24,25}

En pacientes con sepsis, los cambios en la fisiología, como la alteración en la unión a proteínas, pobre penetración a los tejidos, incremento del Vd y el aumento del aclaramiento o depuración relacionado a la enfermedad, genera disminución en las concentraciones de medicamentos en presencia de dosis estándar, aunado al tratamiento hemodinámico con cargas de solución en las fases iniciales de la sepsis que incrementa el espacio extravascular y contribuye a disminución de la concentración de antibióticos, comprometiendo la seguridad e incluso la eficacia.²⁶⁻²⁸

La gravedad de la enfermedad y el estado inmunológico del hospedero, afecta la relación dosis-respuesta en pacientes en estado crítico.²⁹ Se necesita mejorar las características farmacocinéticas/farmacodinámicas (FC/FD) para tejidos corporales con pobre penetración, como pulmón y sistema nervioso central.^{30,31}

Antibióticos beta-lactámicos

Los antibióticos beta-lactámicos, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos, la más utilizada en la práctica clínica y parte del tratamiento de primera elección por las guías clínicas actuales para infecciones graves, debido a su espectro de actividad antibacteriana y buena tolerabilidad.³²⁻³⁴

Por décadas, el desarrollo de dosis de nuevos antibióticos para registro clínico, fue basado en estudios in vitro usando modelos históricos de farmacocinética y farmacodinamia en voluntarios sanos o en pacientes que no estaban en estado crítico. Por lo tanto, la

exposición óptima a antibiótico puede no ser obtenida con estrategias de dosis tradicionales en un gran número de pacientes (por ejemplo, pacientes en estado crítico o infectados por organismos resistentes), llevar a falla clínica y microbiológica, y puede promover la emergencia de resistencia a antibióticos.³⁵

Características farmacocinéticas.

Tras la administración intravenosa se alcanzan con rapidez concentraciones plasmáticas elevadas, pero la semivida de eliminación de la mayoría de los beta-lactámicos (con función renal normal) es baja, por lo que en general deben administrarse varias veces al día. Son medicamentos hidrofílicos y generalmente tienen un bajo Vd que es similar al que tiene el agua extracelular (0.1 – 0.6 L/kg). Existen diversos factores que influyen en las características FC de estos antibióticos en pacientes en estado crítico: a) El Vd incrementa en la fase aguda debido a la terapia hídrica en respuesta al síndrome de fuga capilar, b) La eliminación del medicamento puede incrementar o disminuir, y algunos pacientes pueden requerir terapias de reemplazo renal, alterando la depuración y el Vd. Puede presentarse un fenómeno llamado depuración renal aumentada, en el que existe incremento en la depuración de creatinina a pesar de niveles de creatinina normales; y necesitar altas dosis de medicamento debido a mayor eliminación y, c) Disfunción hepática e hipoalbuminemia.

32, 36, 37

Los parámetros farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) para los antibióticos betalactámicos varían entre los grupos de edad pediátrico (neonatos: nacimiento – 1 mes, lactantes: 1 mes – 1 año, preescolares y escolares: 2 – 12 años, y adolescentes: 13 – 18 años), y pueden diferir de parámetros de adultos. Por ejemplo, los neonatos a diferencia de los lactantes, tienen una vida media de antibiótico mayor por la depuración de antibióticos disminuida debido a la inmadurez de la función renal; los lactantes, preescolares y escolares tienen incremento de la depuración de los antibióticos betalactámicos comparada a los adultos y por lo tanto, pudieran beneficiarse de las estrategias de infusión continua o extendida.^{18,38}

En pacientes obesos, la farmacocinética de muchas drogas no se conoce y existe dosificación inadecuada de antimicrobianos, con predominio en la sub-dosificación. La administración de una dosis inadecuada de antibióticos en pacientes con infecciones, es un factor potencialmente relacionado con desenlaces adversos en obesos comparados con aquellos con peso normal. No se deben usar dosis convencionales (basada en individuos

de 70kg) de antimicrobianos en los pacientes obesos para aquellos fármacos que tienen actividad antimicrobiana dependiente de su concentración plasmática porque no se alcanzan las concentraciones mínimas efectivas. Antimicrobianos como beta-lactámicos, vancomicina, fluoroquinolonas, macrólidos, linezolid, sulfas y fluconazol, deben administrarse en dosis más altas en los pacientes obesos para mejorar la farmacodinamia. En niños no hay recomendaciones específicas para los antibióticos de uso común, por el momento se pueden seguir las indicaciones dadas para adultos.³⁹

Se ha documentado gran variabilidad diaria de los parámetros FC de los antibióticos beta-lactámicos en los pacientes con sepsis y en estado crítico, comparado a los estudios de FC realizados en voluntarios sanos.⁴⁰ Las infusiones continuas o extendidas dan una posibilidad de reducir las fluctuaciones en concentraciones, por ejemplo, la diferencia entre concentración máxima y mínima; garantizan el mantenimiento de concentraciones estables y suficientemente altas en un estado estacionario.²⁸ Cuando se utilizan infusiones prolongadas de antibióticos (infusiones continuas o extendidas), es importante el uso de una dosis de carga, para alcanzar rápidamente concentraciones blanco al inicio de la terapia.⁴¹

Características farmacodinámicas.

Todos los antibióticos beta-lactámicos son dependientes de tiempo, y así, el tiempo durante el cual la concentración libre del antibiótico (fracción libre) permanece por arriba de la concentración mínima inhibitoria ($fT > CMI$) es el índice FC/FD asociado con muerte bacteriana y mejoría clínica.⁴² La eficacia máxima de los antibióticos beta-lactámicos ocurre cuando las concentraciones del medicamento exceden la CMI de un patógeno por aproximadamente 4 – 5 veces.⁴³⁻⁴⁶

El incremento de $fT > CMI$ puede ser alcanzado: a) aumentando la frecuencia de administración, b) aumentando la dosis de antibiótico, y c) administrando el antibiótico en infusiones prolongadas: extendidas (IE) con duración en tiempo de administración igual o mayor a 3 horas, o continuas (IC) de 24 horas.⁴⁷⁻⁴⁹

No hay diferencia aparente entre los adultos y los niños con respecto a estas propiedades farmacodinámicas. Por lo tanto, los beneficios potenciales o probados de la optimización de las exposiciones farmacodinámicas deben aplicarse tanto a los niños, como a los

adultos. Administrar el medicamento a intervalos más frecuentes requeriría intervalos de dosificación de 4 – 6 horas, en comparación con intervalos 6 – 8 horas, lo que puede crear una carga excesiva para el personal de enfermería de la institución. Una estrategia potencial, es el uso de dosificaciones continuas o extendidas en los niños. Estas infusiones han sido bien descritas en muchos estudios en pacientes adultos y muchos estudios en adultos han evaluado el cumplimiento del objetivo $fT > CMI$ mediante el uso de simulaciones de Monte Carlo.⁵⁰

Cuatro meta-análisis publicados, que incluyen pacientes adultos, comparan la infusión continua de beta-lactámicos versus la administración en bolos intermitentes, no se pudo demostrar la superioridad en tasas de cura o menor mortalidad.⁵¹⁻⁵⁴ Kasiakou SK, et al.,⁵¹ encontraron que en pacientes que reciben infusión continua de antibióticos la falla clínica fue menor, sin diferencia estadísticamente significativa (OR 0.73, IC 95% 0.53 – 1.01) y no encontraron diferencias en mortalidad (OR 0.89, IC 95% 0.48 – 1.64). Roberts JA, et al.,⁵² concluyeron que la administración continua de antibióticos betalactámicos ofrece los mismos resultados que su administración en bolos a dosis altas en pacientes hospitalizados; la infusión continua o extendida no se asoció con mejoría en cura clínica (OR 1.04, IC 95% 0.74 – 1.46) o en mortalidad (OR 1.00, IC 95% 0.48 – 2.06). Tamma PD, et al.,⁵³ no encontraron diferencia en la mortalidad al comparar el uso de infusión prolongada de beta-lactámicos vs la administración intermitente (n = 982; RR 0.92; IC 95%, 0.61 – 1.37) o cura clínica (n = 1380; RR 1.00 IC 95%, 0.94 – 1.06). Teo J, et al.,⁵⁴ no demostraron beneficio para mortalidad o éxito clínico en ensayos clínicos aleatorizados (mortalidad, RR= 0.83, IC 95% 0.57 – 1.21; éxito clínico, RR= 1.05, IC 95% 0.99 – 1.12).

En el primer estudio multicéntrico que comparó la administración en infusión continua comparado con infusión intermitente antibióticos beta-lactámicos (ticarcilina-clavulanato, piperacilina-tazobactam y meropenem), se observaron altas tasas de cura clínica en el grupo de infusión continua (70 vs 43%; p= 0.037); los días de estancia fuera de terapia intensiva (19.5 vs 17 días) y sobrevida (90 vs 80%) fueron similares.⁵⁵ Estos mismos autores⁵⁶ realizaron un segundo ensayo clínico, y evaluaron la infusión continua e intermitente de piperacilina/tazobactam, ticarcilina/clavulanato o meropenem. No hubo diferencia en los días fuera de terapia intensiva o sobrevida a 90 días: 74.3% (156/210) y 72.5% (158/218); HR 0.91 (IC95%, 0.63 – 1.31, p = 0.61), la cura clínica fue 52.4% (111/212) y 49.5% (109/220); OR 1.12 (IC 95%, 0.77 – 1.63, p = 0.56).

Chytra I, et al.,⁵⁷ encontraron que la infusión continua de meropenem es segura y en comparación con altas dosis intermitentes provee una equivalencia en desenlace clínico, se documentó cura clínica en 83% de pacientes en infusión continua comparado con 75% de infusión intermitente, $p = 0.180$; el éxito microbiológico fue mayor en el grupo de infusión continua comparado con el intermitente (90.6% vs 78.4%, $p = 0.020$).

Roberts JA, et al.,⁵⁸ en el último meta-análisis publicado, el cual incluyó 3 ensayos clínicos que evaluaron: piperacilina/tazobactam, meropenem, cefepime y ticarcilina/clavulanato, encontraron que las tasas de mortalidad hospitalaria fueron menores, sin diferencia en cura clínica para los grupos de infusión continua comparado con intermitente fueron 19.6% vs 26.3% (RR 0.74, IC 95%, 0.56 – 1.00, $p = 0.045$) y 55.4% vs 46.3% (RR 1.20, IC 95%, 1.03 – 1.40, $p = 0.021$). Falagas, et al.⁴⁹, había reportado previamente en su revisión sistemática resultados similares, con menor mortalidad, pero sin diferencia estadística en cura clínica entre los grupos de pacientes (RR = 1.13, IC 95%, 0.99 – 1.28).

A diferencia de estas revisiones y meta-análisis, Abdul-Aziz, et al.,⁵⁹ en un ensayo clínico, controlado, aleatorizado y abierto de infusión continua vs intermitente de antibióticos betalactámicos (cefepime, meropenem o piperacilina/tazobactam) en pacientes en estado crítico con sepsis severa, encontraron que los pacientes en el grupo de infusión continua tuvieron mayores tasas de cura clínica (56 vs 34%, $p = 0.011$) y mayor mediana de días libres de ventilador (22 vs 14 días, $p < 0.043$) que los pacientes en el grupo de infusión intermitente.

En pacientes pediátricos, Walker, et al.,³⁸ realizaron un meta-análisis que incluyó un ensayo clínico controlado aleatorizado, 5 estudios de farmacocinética, 2 estudios de farmacodinamia con simulaciones de Monte Carlo, una serie de casos y 7 reportes de casos. En conclusión señalan que no hay evidencia suficiente para sustentar el uso de infusión extendida en pacientes pediátricos. En la tabla 4, se resumen los estudios clínicos que evalúan infusión continua o extendida de piperacilina/tazobactam y carbapenémicos como meropenem.

Tabla 4. Estudios clínicos que evalúan IC o IE de piperacilina/tazobactam y carbapenémicos (imipenem/meropenem) en población pediátrica.

Autor, año de publicación Lugar de realización, país	Diseño, número de pacientes (edad), enfermedad, severidad de la enfermedad.	Tipo de aislamiento microbiológico	Antibiótico y dosis en IC/IE otros	Desenlaces clínicos
Falagas (2006) ⁶⁰ Grecia	Reporte de caso, 1 (15 años) Sepsis por <i>K.pneumoniae</i> post-apendicectomía, grave	<i>Klebsiella pneumoniae</i> en hemocultivos (CMI = 8mg/L)	Meropenem 6g/día, 100mg/kg/día + colistina	Resolución de infección.
Cies (2015) ⁶¹ Estados Unidos	Reporte de caso (FC), 1 (2 años) Ventriculitis por <i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i> en líquido ventricular (CMI > 16ug/ml)	Meropenem 200mg/kg/día + amikacina	Resolución de infección, cultivos de LCR negativos a partir del 4º día.
Cojutti (2015) ⁶³ Italia	Retrospectivo, 27 eventos (1 – 16 años, media 9.4), post-trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Infecciones severas	<i>Escherichia coli</i> 7, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 3, <i>Klebsiella pneumoniae</i> 1	Meropenem, dosis de carga inicial, seguido de IC dosis de mantenimiento c/ 6 – 8 h.	Resolución de infección en 20 pacientes (74.1%), falla 1 (3.7%), muerte por otras causas 6 (22.2%).
Nichols (2012) ⁵⁰ Estados Unidos	Prospectivo, 332 pacientes (1.9 – 12 años, mediana 5), exacerbación de fibrosis quística, apendicitis complicada, neumonía de adquisición hospitalaria, fiebre y neutropenia.	No hay datos	Piperacilina/ Tazobactam 100mg/kg c/ 8 h en infusión de 4 h	Resolución de infección, (92% recibieron éste régimen sin efectos adversos). Es factible la administración prolongada de infusión de piperacilina/ tazobactam en niños.
Dickinson (1981) ⁶² Estados Unidos	Prospectivo, pacientes adultos, 1 paciente de 16 años, meningitis	<i>F. meningosepticum</i>	Piperacilina, dosis inicial no reportada, 400mg/kg/día	Resolución de infección, cultivos de LCR positivos hasta el día 4 de tratamiento.

En los reportes de caso, se ha documentado resolución del proceso infeccioso, a dosis iguales o superiores a las estándar.⁶⁰⁻⁶² Cojutti, et al.,⁶³ al utilizar meropenem en infusión extendida en 21 pacientes (27 eventos evaluados) post-trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, observaron cura clínica en 74.1%, y falla en 3.7%, con la simulación de Monte Carlo, concluyendo que dosis de 90mg/kg/día en infusiones continuas son efectivas para el tratamiento de infecciones graves por microorganismos Gram-negativos. Nichols, et al.,⁵⁰ en un estudio prospectivo para evaluar la factibilidad de administración de piperacilina/tazobactam en infusión continua, concluyeron que en el 92% de los pacientes recibieron esta modalidad de administración y ninguno presentó efectos adversos. En estudios de FC/FD usando simulaciones de Monte Carlo se concluye que las infusiones contunuas o extendidas de piperacilina/tazobactam, imipenem y meropenem deben considerarse para optimizar las características farmacodinámicas de estos medicamentos con resultados exitosos.^{48,64-66}

La mayoría de los reportes de caso usaron la misma dosis total diaria o mayor que las recomendaciones actuales para infusiones intermitentes. Existe mucho interés en determinar el papel, de cualquiera de las infusiones continua o extendida de antibióticos en los pacientes pediátricos; en esta población, la evidencia clínica disponible para recomendar el uso de infusión continua o extendida de antibióticos beta-lactámicos, es limitada. Se requieren más ensayos clínicos a gran escala, bien diseñados, multicéntricos, para determinar el papel de la infusión continua o extendida de antibióticos beta-lactámicos en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos en estado crítico.³⁸

Cuando se administran infusiones prolongadas de antibióticos, se necesita considerar la estabilidad de los medicamentos. La gran mayoría de los beta-lactámicos tienen buena estabilidad por 24 horas a 37°C (piperacilina/tazobactam, azlocilina y aztreonam), otros son estables por 6 – 8 horas a temperatura ambiente, o por 24 horas sólo a bajas temperaturas (cefepime, ceftazidima, doripenem y meropenem).^{67,68}

Factores que influyen en mortalidad relacionada a sepsis.

Los niños menores de 12 meses de edad tienen mayor riesgo de morir por sepsis; dado por la alta incidencia de sepsis y la alta tasa de mortalidad en niños prematuros. La incidencia de cáncer y otras comorbilidades como respiratorias y cardíacas, contribuyen a mortalidad por sepsis; así como el sitio de infección: endocarditis e infecciones de SNC (21.1% en endocarditis, y 17.1% en infecciones de SNC). Algunos microorganismos se asocian a peor pronóstico: hongos, e infecciones por bacterias resistentes a antibióticos, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, bacilos gram negativos, y patógenos nosocomiales.⁶⁹ El retraso en la administración inicial y la terapia antimicrobiana apropiada más allá de 3 horas del diagnóstico de sepsis y choque séptico son factores de riesgo independiente para mortalidad en pacientes pediátricos.⁷⁰ Los niños con disfunción orgánica múltiple por sepsis; específicamente cardiovascular, tienen menor probabilidad de sobrevivir.⁷¹

Eventos adversos

Los carbapenémicos y la piperacilina/tazobactam son antibióticos bien tolerados;⁷²⁻⁷⁵ hay pocos datos respecto a los eventos adversos entre pacientes tratados con infusión continua o extendida, y en los que se reportan, no se encuentran diferencias entre ambos grupos de pacientes. Algunos autores refieren que la infusión prolongada podría inducir reacciones

de toxicidad debido al largo periodo en el que la concentración del medicamento permanece en los tejidos, pero otros refieren que las bajas dosis de antibiótico necesarias para su administración en infusión continua o extendida, logrando concentraciones de antibiótico adecuados a nivel sanguíneo y en tejidos, no tendría eventos adversos. Se requieren más estudios para evaluar si esta modalidad de administración se asocia o no con eventos adversos.^{73,74,76}

De los estudios que reportan eventos adversos, Lau, et al.,⁷³ reportaron un 16.9% de eventos adversos relacionados al tratamiento de los pacientes que recibieron infusión continua y en 13.6% de los pacientes tratados con infusión intermitente. El tipo y severidad de los eventos adversos fueron comparables entre los grupos de tratamiento; el evento adverso más común fue gastrointestinal, seguido de alteraciones electrolíticas y alteración de sistema nervioso central, sin diferencia significativa en ambos grupos de tratamiento. De los eventos adversos serios que se presentaron en 4.6% en el grupo de infusión continua se registraron colitis por *Clostridium difficile*, falla renal, confusión, taquicardia, y crisis convulsivas tónico/clónicas, ninguno fue asociado con muerte.⁷³ Dulhunty, et al.,⁵⁵ no reportaron eventos adversos que se atribuyeran a la modalidad de administración. Dos pacientes murieron: uno antes de su inclusión por choque séptico y otro paciente presentó choque séptico, insuficiencia respiratoria y murió 3 días después del ingreso en la UCI por neumonía. Ambos eventos fueron evaluados y se determinó como poco probable que estuvieran relacionados al fármaco en estudio. En el meta-análisis realizado por Falagas, et al.,⁴⁹ de los cinco estudios que reportaron eventos adversos, en tres de ellos no se presentaron, y de los otros dos, en uno de ellos se reportaron 24% de eventos adversos en el grupo de infusión intermitente y 20% en el grupo de infusión continua cuando se evaluaron carbapenémicos; el otro estudio fue el que realizó Lau, et al.,⁷³ previamente comentado. Tamma, et al.,⁵³ reportaron que los eventos adversos más comunes fueron diarrea y hepatotoxicidad, sin diferencia en los grupos.

Los eventos adversos se clasifican como:⁷⁷

Evento adverso: Cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró el medicamento en estudio, y puede o no tener una relación causal con este tratamiento.

Evento adverso serio: Cualquier ocurrencia médica desafortunada que a cualquier dosificación tenga como resultado:

- Muerte.
- Amenaza a la vida: cualquier evento adverso en el que el paciente estuvo en riesgo real de muerte al momento que se presenta el evento.
- Prolongación de la hospitalización: cualquier evento adverso que cause prolongación de la misma, se considera grave.
- Invalidez/discapacidad persistente o significativa: la interrupción sustancial de la capacidad de una persona para llevar a cabo las funciones normales de la vida, excluyendo un estado en el que una enfermedad temporal, documentada por un certificado médico, presumiblemente resultará en una completa recuperación y no cumple por el término “persistente” o “significativo” de acuerdo a un juicio médico apropiado.
- Evento médico importante: se debe emplear un juicio médico y científico al decidir si un evento adverso se puede considerar serio ya que compromete la salud del sujeto o puede requerir intervención para evitar otra condición seria (muerte, una condición que amenaza la vida, hospitalización o incapacidad persistente o significativa).

Reacción adversa: Respuesta nociva y no intencionada que se presenta con los antibióticos propuestos y con cualquier dosis terapéutica. Las reacciones adversas de los antibióticos que se proponen se describen a continuación:

Para Piperacilina/tazobactam= Reacciones locales: exantemas o anafilaxia después de la administración parenteral. Reacciones inmediatas: anafilaxia, angioedema, urticaria y algunas erupciones maculopapulosas. Eventos adversos gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos, colitis pseudomembranosa; constipación, dispepsia, dolor abdominal e inflamación de la boca o la lengua. Eventos adversos a SNC: convulsiones. Alteraciones del equilibrio electrolítico debidas a las grandes cantidades de sodio suministradas al emplear Piperacilina/Tazobactam.⁷⁸

Para imipenem= Reacciones locales: eritema, induración de la vena, dolor en el sitio de inyección y flebitis/tromboflebitis. Reacciones inmediatas: exantema fiebre, hipotensión, crisis convulsivas, mareos, prurito, urticaria y somnolencia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema angioneurótico. Eventos adversos gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómito, hepatitis, ictericia y colitis pseudomembranosa. Eventos adversos hematológicos: pancitopenia, trombocitopenia, neutropenia, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica. Eventos adversos a SNC:

encefalopatía, confusión, mioclonos, parestesias, vértigo, cefalea, alucinaciones, tinitus, pérdida de la audición, trastornos del gusto.⁷⁸

Para meropenem= Reacciones locales: inflamación, eritema, tromboflebitis, angioedema y anafilaxia. Reacciones inmediatas: exantema, prurito, urticaria; eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Eventos adversos gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea, colitis pseudomembranosa. Eventos adversos hematológicos: trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia y neutropenia reversibles. Eventos adversos a SNC: Cefalea, parestesias y convulsiones.⁷⁸

En orden de frecuencia, para los 3 antibióticos propuestos, las reacciones locales como eritema o exantema se presentan de manera frecuente (>1 y <10%), así como las manifestaciones gastrointestinales como diarrea, náuseas o vómito. Los eventos adversos hematológicos, así como cefalea, flebitis, tromboflebitis, manifestaciones gastrointestinales como estreñimiento, dispepsia o ictericia, incremento de enzimas hepáticas y de creatinina en sangre, o candidiasis, se presentan de manera poco frecuente (>0.1 y <1%). Son raras (>0.01 y <0.1%) las reacciones anafilácticas incluyendo choque, al igual que dolor abdominal, colitis pseudomembranosa, eritema multiforme; y muy raro (<0.01%) pancitopenia, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eventos adversos a SNC como convulsiones.

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasificarán de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

Leves: Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del antibiótico.

Moderadas: Interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del antibiótico causante de la reacción adversa.

Graves (serias): Cualquier manifestación que se presente con la administración de cualquier dosis del antibiótico, y que:

- Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
- Hace necesario prolongar la estancia hospitalaria.
- Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
- Letal: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Se considerará reacción adversa grave, si es una exacerbación o manifestación exagerada de las reacciones adversas descritas para los antibióticos anteriormente. En el caso de presentarse una manifestación no descrita previamente, será considerada piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem como agente causal si al discontinuar el antibiótico, los efectos remiten o desaparecen.

Eficacia clínica

El desenlace primario evaluado en los ensayos clínicos aleatorizados realizados hasta el momento en población adulta, ha sido **respuesta clínica**^{55-57,59} a los 14 días después de suspender los antibióticos, y fueron medidos como:

Resolución: Desaparición completa de todos los signos y síntomas relacionados a infección, evaluado por el médico tratante como ausencia de cualquier criterio de SRIS atribuido a infección.

Mejoría: Una marcada o moderada reducción en la severidad de la enfermedad y/o número de signos y síntomas relacionados a infección, evaluado por el médico tratante como sólo 1 criterio de SRIS, de cualquier tipo, atribuible a infección.

Falla: Insuficiente disminución de los signos y síntomas de infección, calificado como no mejoría (evaluado por médico tratante como 2 o más criterios de SRIS simultáneamente y atribuidos a infección), muerte o indeterminado por cualquier razón.

Los participantes egresados del hospital dentro de los 14 días de seguimiento posterior a la suspensión de los antibióticos betalactámicos, serán evaluados para respuesta clínica el día del egreso.

El modo de administración en infusión continua o extendida ha demostrado ser una buena opción para mejorar las características farmacocinéticas de los betalactámicos y en pacientes con sepsis, que presentan cambios fisiopatológicos debidos tanto al evento infeccioso agudo como al manejo de la sepsis en sus fases iniciales, esta modalidad de infusión sería una estrategia a considerar.

Justificación

A pesar de los avances en el cuidado de la salud, las tasas de incidencia de sepsis y la mortalidad hospitalaria se mantienen altas a nivel mundial. En la población pediátrica, la sepsis es la principal causa de muerte; y la prevalencia, se ha incrementado progresivamente.

Los antibióticos betalactámicos, como los carbapenémicos o piperacilina/tazobactam son los más utilizados de manera empírica en pacientes en estado crítico; en los últimos años, se han realizado estudios (en su mayoría en población adulta) que comparan infusión continua o extendida con la infusión intermitente, en algunos de ellos se reporta respuesta clínica superior en infusión continua o extendida y disminución en mortalidad.

Ante los resultados publicados a la fecha de eficacia y seguridad de la infusión continua o extendida de los antibióticos betalactámicos propuestos, nos planteamos realizar un ensayo clínico para verificar una hipotética superioridad de esta forma de administración no convencional comparada con la administración estándar de infusión intermitente.

La seguridad de estos antibióticos es conocida en población pediátrica a dosis habituales, y no hay diferencias en efectos adversos entre los grupos que comparan infusión continua o extendida con la infusión intermitente en los ensayos clínicos en población adulta; por lo que, se espera que no exista diferencia en la población pediátrica a dosis recomendadas.

A la fecha, no existen ensayos clínicos con los antibióticos betalactámicos propuestos (piperacilina/tazobactam, imipenem y meropenem) que evalúen infusión continua o extendida con la infusión intermitente en la población pediátrica. Es probable, que los resultados obtenidos de este estudio sirvan para conocer si en nuestra población pediátrica la administración de antibióticos en infusión continua o extendida sea mejor para resolver el proceso infeccioso sin diferencia en eventos adversos en los grupos estudiados; y si fuera el caso, poder incorporarla a la práctica clínica habitual, suponiendo una menor estancia hospitalaria, disminución en costos directos e indirectos en estos pacientes.

Preguntas de investigación

En los pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad, con diagnóstico de sepsis realizado en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y el Hospital General Regional de Alta Especialidad del Bajío, que sean candidatos a recibir como tratamiento empírico o dirigido: piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem, evaluados en el periodo de diciembre 2016 a julio 2018:

Pregunta 1

¿Cuál será la respuesta clínica (resolución, mejoría o falla) con la administración de:

- piperacilina/tazobactam en infusión continua de 24 horas,
- imipenem en infusión extendida de 6 horas,
- o meropenem en infusión extendida de 8 horas,

comparado con su administración habitual en infusión intermitente de:

- piperacilina/tazobactam en infusión de 30 minutos,
- imipenem en infusión de 60 minutos,
- o meropenem en infusión de 60 minutos,

evaluados a las 72 horas y 7 días del inicio del tratamiento antimicrobiano y a los 14 días de suspendido el mismo?

Pregunta 2

¿Cuál será la frecuencia de eventos adversos (evento adverso, evento adverso serio, reacción adversa) con la administración de piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem en infusión continua o infusión extendida, y con la administración habitual en infusión intermitente, evaluada diariamente y hasta 24 horas después de la suspensión del tratamiento antibiótico?

Hipótesis

En los pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad, con diagnóstico de sepsis realizado en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y el Hospital General Regional de Alta Especialidad del Bajío, que sean candidatos a recibir como tratamiento empírico o dirigido: piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem, evaluados en el periodo de diciembre 2016 a julio 2018:

Hipótesis 1

La administración de piperacilina/tazobactam en infusión continua de 24 horas, imipenem o meropenem en infusión extendida de 6 y 8 horas, respectivamente, comparado con su administración habitual de infusión intermitente, será superior en eficacia con respuesta clínica de resolución de 65% comparado con 50%.

Hipótesis 2

La frecuencia de eventos adversos con la administración de piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem en infusión continua o extendida será similar a la administración habitual en infusión intermitente.

Objetivos generales

En los pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad, con diagnóstico de sepsis realizado en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y el Hospital General Regional de Alta Especialidad del Bajío, que sean candidatos a recibir como tratamiento empírico o dirigido: piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem, evaluados en el periodo de diciembre 2016 a julio 2018:

Objetivo 1

Medir y comparar la respuesta clínica (resolución, mejoría o falla) a la administración de:

- piperacilina/tazobactam en infusión continua de 24 horas,
- imipenem en infusión extendida de 6 horas,
- o meropenem en infusión extendida de 8 horas,

comparado con su administración habitual en infusión intermitente de:

- piperacilina/tazobactam en infusión de 30 minutos,
- imipenem en infusión de 60 minutos,
- o meropenem en infusión de 60 minutos,

evaluados por el médico infectólogo tratante, a las 72 horas y 7 días del inicio del tratamiento antimicrobiano y a los 14 días de suspendido el mismo.

Objetivo 2

Medir la frecuencia de eventos adversos (evento adverso leve, moderado o grave) con el modo de administración de piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem en infusión continua o infusión extendida, y con el modo de administración habitual de infusión intermitente, evaluados por el médico infectólogo tratante, diariamente y durante todo el tiempo que dure la administración del antibiótico y hasta 24 horas de suspendido el tratamiento.

Material y métodos

Diseño: Ensayo clínico controlado, aleatorizado, abierto.

Lugar donde se realiza el estudio: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y el Hospital General Regional de Alta Especialidad del Bajío, que son Unidades Hospitalarias de Tercer Nivel de atención en Pediatría.

Universo de estudio: Pacientes ingresados al hospital con diagnóstico de sepsis o que son diagnosticados con sepsis durante su estancia hospitalaria, independientemente si es considerada como infección comunitaria o asociadas a la atención de la salud.

El periodo de estudio: de diciembre 2016 a julio 2018.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de sepsis, evaluados por médico infectólogo y son candidatos a recibir piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem como tratamiento empírico (independientemente si es esquema inicial o escalación de terapia); o dirigido de acuerdo con el último cultivo y resultados de susceptibilidad realizado en los 5 días previos.
- Pacientes de 1 mes a 17 años de edad.
- Aceptación de inclusión mediante la firma carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con historia de alergia a uno o más de los antibióticos propuestos.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica, falla renal aguda o que se encuentren en tratamiento sustitutivo de función renal.
- Pacientes con falla hepática aguda de cualquier causa.
- Pacientes que se encuentren en terapia paliativa o tratamiento de soporte únicamente.
- Obesidad mórbida.

- Pacientes que iniciaron tratamiento antibiótico con: piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem por más de 48 horas, y desean ingresarlo con el mismo tratamiento.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con infecciones micóticas o virales como causa de sepsis.
- Pacientes en quienes se descarte sepsis por evolución clínica y estudios complementarios: de laboratorio y gabinete.
- Madre, padre o tutor del paciente que una vez firmado la carta de consentimiento informado, rechace que su hijo (a) continúe en el estudio.

Variables de interés

Variable independiente

- Modo de administración de antibiótico

Definición conceptual: Administración del antibiótico en infusión intermitente, infusión continua (infusión fija de 24 horas) o infusión extendida (administrado en tiempo mayor o igual a 3 horas de infusión).⁷⁹

Definición operacional: Administración de antibiótico elegida por aleatorización en 2 grupos, uno de infusión intermitente y otro grupo de infusión continua o extendida

(En las Unidades Hospitalarias, Laboratorios PiSA S.A. de C.V. surte los medicamentos):

Grupo 1: infusión intermitente de:

- **Piperacilina/tazobactam** dosis de 300mg/kg/día, dividido en 4 dosis, diluido en solución glucosada 5% a una concentración de 50mg/ml, para administrarse en 30 minutos, cada 6 horas. Dosis máxima: 16g/día dividido en fracciones cada 6 h. Concentración máxima de dilución: 200mg/ml.
- **Imipenem** dosis de 80mg/kg/día, dividido en 4 dosis, diluido en solución salina 0.9% a una concentración de 7mg/ml, para administrarse en 60 minutos, cada 6 horas. Dosis máxima: 4g/día dividido en fracciones cada 6 h. Concentración máxima de dilución: 7mg/ml.
- **Meropenem** dosis de 100mg/kg/día, dividido en 3 dosis, diluido en solución salina 0.9% a una concentración de 7mg/ml, para administrarse en 60 minutos, cada 8

horas. Dosis máxima: 6g/día dividido fracciones cada 8 h. Concentración máxima de dilución: 50mg/ml, o

Grupo 2: infusión continua o extendida:

- **Piperacilina/tazobactam** con una dosis única al inicio del tratamiento de 75mg/kg (diluido en solución glucosada 5%, a una concentración de 50mg/ml) para administrarlo en 30 minutos, inmediatamente después continuar con dosis de 300mg/k/día (diluido en solución glucosada 5%, a 50mg/ml) para administrarse en infusión continua de 24 horas y cada 24 horas. Dosis máxima: 16g/día. Concentración máxima de dilución: 200mg/ml. Estabilidad de la reconstitución: 24 horas a temperatura ambiente;
- **Imipenem** con una dosis única al inicio del tratamiento de 20mg/kg (diluido en solución salina 0.9%, a una concentración de 7mg/ml) para administrarse en 60 minutos, inmediatamente después continuar con dosis de 80mg/kg/día (diluido en solución salina 0.9%, a 7mg/ml) dividido en 4 dosis, para administrarse en 6 horas y cada 6 horas. Dosis máxima: 4g/día. Concentración máxima de dilución: 7mg/ml. Estabilidad de la reconstitución: 10 horas a temperatura ambiente;
- **Meropenem** con una dosis única al inicio del tratamiento de 35mg/kg (diluido en solución salina 0.9%, a una concentración de 7mg/ml) para administrarse en 60 minutos, inmediatamente después continuar con dosis de 100mg/kg/día (diluido en solución salina 0.9%, a 7mg/ml) dividido en 3 dosis, para administrarse en 8 horas y cada 8 horas. Dosis máxima: 6g/día. Concentración máxima de dilución: 50mg/ml. Estabilidad de la reconstitución: 10 horas a temperatura ambiente,

indicada por el médico infectólogo tratante y administrada por el servicio de enfermería de cada Unidad Hospitalaria.

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Categoría: 1. Infusión intermitente, 2. Infusión continua o extendida

Variables dependientes

- Respuesta clínica ^{55-57,59}

Definición conceptual: Respuesta clínica a los 14 días de suspendido el tratamiento antibiótico y evaluado como: Resolución: Desaparición completa de todos los signos y síntomas relacionados a infección. Mejoría: Una marcada o moderada reducción en la severidad de la enfermedad y/o número de signos y síntomas relacionados a infección.

Falla: Insuficiente disminución de los signos y síntomas de infección, calificado como no mejoría, muerte o indeterminado por cualquier razón.

Definición operacional: La respuesta clínica es evaluada por los médicos infectólogos tratantes a las 72 horas, a los 7 días de iniciado el tratamiento antibiótico, y posteriormente a los 14 días de finalizado el tratamiento. Durante ese proceso es calificado como:

Resolución: Desaparición completa de todos los signos y síntomas relacionados a infección, evaluado por el médico tratante como ausencia de cualquier criterio de SRIS atribuido a infección. Mejoría: Una marcada o moderada reducción en la severidad de la enfermedad y/o número de signos y síntomas relacionados a infección, evaluado por el médico tratante como sólo 1 criterio de SRIS, de cualquier tipo, atribuible a infección. Falla: Insuficiente disminución de los signos y síntomas de infección, calificado como no mejoría (evaluado por médico tratante como 2 o más criterios de SRIS simultáneamente y atribuidos a infección), muerte por infección.

En caso de que el paciente egresa antes de los 14 días de seguimiento, la última evaluación es el día de su egreso.

Tipo de variable: Nominal politómica

Categorías: 1= resolución, 2= mejoría, 3= falla

- Eventos adversos⁷⁷

Definición conceptual: Cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y puede o no tener una relación causal con este tratamiento.

Definición operacional: Los eventos adversos son evaluados por el médico tratante durante el tiempo de administración del antibiótico y hasta 24 horas después de finalizado el tratamiento. Este tiempo podría extenderse si en el paciente se documentó evento adverso y aún está presente después de las 24 horas de finalizado el tratamiento y se seguirá hasta su remisión. Si el paciente no presenta ninguna manifestación clínica que pudiera estar relacionada a la administración del tratamiento antibiótico que haya finalizado, este seguimiento de la medición de la variable eventos adversos, termina a las 24 horas de suspensión del antibiótico (piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem).

Es consignado en el expediente clínico con descripción del evento adverso, incluyendo los datos de exploración y de laboratorio; así como, consecuencias de la reacción. Durante ese proceso se califica como:

Ninguno: No se presentaron eventos adversos durante el tratamiento.

Evento adverso:

- **Leve:** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del antibiótico.
- **Moderado:** Interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del antibiótico causante de la reacción adversa.
- **Grave (serio):** Cualquier manifestación que se presente con la administración de cualquier dosis del antibiótico, y que:
 - o Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
 - o Hace necesario prolongar la estancia hospitalaria.
 - o Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
 - o Letal: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Los eventos adversos de piperacilina/tazobactam, imipenem y meropenem se describen a continuación:

Para Piperacilina/tazobactam= Reacciones locales: exantemas o anafilaxia después de la administración parenteral. Reacciones inmediatas: anafilaxia, angioedema, urticaria y algunas erupciones maculopapulosas. Eventos adversos gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos, colitis pseudomembranosa; constipación, dispepsia, dolor abdominal e inflamación de la boca o la lengua. Eventos adversos a SNC: convulsiones. Alteraciones del equilibrio electrolítico debidas a las grandes cantidades de sodio suministradas al emplear Piperacilina/Tazobactam. ⁷⁸

Para imipenem= Reacciones locales: eritema, induración de la vena, dolor en el sitio de inyección y flebitis/tromboflebitis. Reacciones inmediatas: exantema fiebre, hipotensión, crisis convulsivas, mareos, prurito, urticaria y somnolencia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema angioneurótico. Eventos adversos gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómito, hepatitis, ictericia y colitis pseudomembranosa. Eventos adversos hematológicos: pancitopenia, trombocitopenia, neutropenia, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica. Eventos adversos a SNC: encefalopatía, confusión, mioclonos, parestesias, vértigo, cefalea, alucinaciones, tinitus, pérdida de la audición, trastornos del gusto. ⁷⁸

Para meropenem= Reacciones locales: inflamación, eritema, tromboflebitis, angioedema y anafilaxia. Reacciones inmediatas: exantema, prurito, urticaria; eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Eventos adversos

gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea, colitis pseudomembranosa. Eventos adversos hematológicos: trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia y neutropenia reversibles. Eventos adversos a SNC: Cefalea, parestesias y convulsiones.⁷⁸

Las reacciones adversas se clasificarán de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Categoría	Subcategorías
1= Ninguno	
2= Evento adverso	Leve
	Moderado
	Grave (serio)

Variables descriptoras

- Género

Definición conceptual: *Definición conceptual:* Concepto que una persona tiene sobre sí misma de ser un varón y masculino, o mujer y femenina o ambivalente. Suele basarse en sus características físicas, la actitud y las expectativas paternas y las presiones psicológicas y sociales [MeSH terms D005783].

Definición operacional: Género identificado al ingreso y referido en el expediente.

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Categoría: 1= masculino, 2= femenino

- Fecha de diagnóstico de sepsis.

Definición conceptual: Fecha en la que se establece diagnóstico de sepsis.

Definición operacional: Día, mes y año, consignados en el expediente clínico en la que se establece diagnóstico de sepsis.

Tipo de variable: Nominal, cuantitativa

Unidad de medición: Día, mes y año

- Fecha de inicio de tratamiento antibiótico

Definición conceptual: Fecha en la que se inicia tratamiento antibiótico.

Definición operacional: Día, mes y año, consignados en el expediente clínico en la que se inicia tratamiento antibiótico.

Tipo de variable: Nominal, cuantitativa

Unidad de medición: Día, mes y año.

- Duración del tratamiento antibiótico

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento antibiótico hasta su suspensión.

Definición operacional: Tiempo consignado en el expediente clínico que transcurrió desde el inicio de tratamiento antibiótico hasta su suspensión.

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Unidad de medición: Días

- Días de estancia en terapia intensiva

Definición conceptual: Tiempo de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.

Definición operacional: Tiempo consignado en el expediente clínico que requirió el paciente para su tratamiento en el área de Terapia intensiva de cada Unidad hospitalaria.

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Unidad de medición: Días

Variables confusoras

- Edad

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona a la fecha actual.

Definición operacional: Número de años y meses referidos por el paciente o su familiar (madre o padre) y anotados en el expediente.

En los pacientes prematuros, se considerará la edad gestacional corregida, la cual se denomina como la edad gestacional al nacer sumada a la edad posnatal en semanas, hasta las 40 semanas. Se calcula restándoles a las semanas de edad cronológica, las semanas que le faltaron al niño para llegar a término (considerando el término como 40 semanas). Así por ejemplo, un niño que nació con 32 semanas de edad gestacional y viene a consulta o evaluación a los 3 meses de edad cronológica, tiene 1 mes de edad corregida: 12 semanas – 8 semanas= 4 semanas (1 mes).⁸⁰

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Unidad de medición: Años y meses

- Disfunción orgánica¹⁸

Definición conceptual: Disminución potencialmente reversible en la función de uno o más órganos, que son incapaces de mantener la homeostasis sin un sostén terapéutico.

Definición operacional: Disminución potencialmente reversible en la función de uno o más órganos, evaluado al diagnóstico de sepsis y consignado en el expediente clínico como: Disfunción cardiovascular. Después de la administración de bolo de fluido isotónico mayor o igual a 40ml/kg en una hora:

- Hipotensión menor a percentil 5 para la edad o presión arterial sistólica menor de 2 desviaciones estándar para la edad, o
- Necesidad de drogas vasoactivas para mantener presión arterial en rango normal (dopamina mayor a 5 microgramos/kg/min o dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis), o
- Dos de los siguientes: acidosis metabólica inexplicable (déficit de base mayor a 5,0mEq/l), aumento del lactato arterial más de 2 veces el valor normal, oliguria (diuresis menor a 0.5ml/kg/h), llenado vavilar mayor a 5 seg, diferencia de temperatura central/periférica mayor a 3°C.

Disfunción respiratoria. – PaO₂/FiO₂ menor de 300 en ausencia de enfermedad cardiaca cianótica o enfermedad pulmonar preexistente, o – PaCO₂ mayor a 65 torr o 20mmHg mayor del valor basal de pCO₂, o – Aumento de requerimientos de O₂ o más de 50% de FiO₂ para mantener SatO₂ en 92%, o – Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva.

Disfunción neurológica. – Escala de coma de Glasgow menor de 11, o – Cambios agudos del estado de conciencia con disminución mayor o igual de 3 puntos de la Escala de coma de Glasgow basal.

Disfunción hematológica. – Plaquetas menor de 80,000/mm³ o disminución del 50% del recuento plaquetario previo más alto en últimos tres días (para pacientes hemato/oncológicos crónicos), o – INR mayor a 2.

Tipo de variable: Nominal politómica

Categoría: 1= ninguna, 2= cardiovascular, 3= respiratoria, 4= neurológica, 5= hematológica.

- Comorbilidades o enfermedad crónica

Definición conceptual: Diferentes enfermedades o condiciones que acompañan a una patología protagonista aguda o crónica. ⁸¹

Definición operacional: Cualquier condición médica que sea razonablemente esperada por al menos 12 meses (a menos que muera) e involucra varios sistemas de órganos diferentes o 1 sistema de órganos lo suficientemente afectado para requerir atención pediátrica

especializada y probablemente algún periodo de hospitalización en un centro de atención terciaria. Será evaluada por el médico infectólogo y consignado en el expediente clínico al momento del diagnóstico de sepsis. ⁸²

Tipo de variable: Nominal politómica.

Categoría	Subcategorías
1= Ninguna	
2= Neurológica o neuromuscular	Malformaciones cerebrales y de la médula espinal
	Retraso mental
	Enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central (SNC)
	Parálisis cerebral infantil
	Epilepsia
	Otros desórdenes del SNC
	Oclusión de arterias cerebrales
	Distrofias musculares y miopatías
	Enfermedades del movimiento
3= Cardiovascular	Malformaciones cardíacas y de grandes vasos
	Enfermedades endocárdicas
	Cardiomiopatías
	Desórdenes de conducción
	Arritmias
	Otras
4= Respiratoria	Malformaciones respiratorias
	Enfermedades respiratorias crónicas
	Fibrosis quística
	Otras
5= Renal o urológica	Anomalías congénitas
	Enfermedades vesicales crónicas
	Otras
6= Gastrointestinal	Anomalías congénitas
	Enfermedad hepática crónica y cirrosis
	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Otras
7= Hematológica o inmunológica	Anemias hereditarias
	Anemias aplásicas
	Inmunodeficiencia hereditaria
	Hemorrágica/coagulación
	Leucopenia
	Síndromes hemofagocíticos
	Sarcoidosis
	Inmunodeficiencia adquirida
	Poliarteritis nodosa y condiciones relacionadas
	Enfermedades difusas del tejido conectivo
	Otras
8= Metabólica	Metabolismo de aminoácidos

	Metabolismo de carbohidratos
	Metabolismo de lípidos
	Alteraciones por atesoramiento
	Otras alteraciones metabólicas
	Alteraciones endócrinas
9= Otros defectos genéticos o congénitos	Anomalías cromosómicas
	Anomalías de hueso y articulaciones
	Diafragma y pared abdominal
	Otras anomalías congénitas
10= Malignidad	Tumor sólido
	Hematológico
11= Neonatal	Hemorragia cerebral al nacimiento
	Asfixia al nacimiento
	Enfermedades respiratorias
	Encefalopatía hipóxico – isquémica
12= Trasplante	Sólido
	De células progenitoras hematopoyéticas

- Sitio de proceso infeccioso

Definición conceptual: Lugar anatómico del cuerpo que es el origen de la infección.

Definición operacional: Lugar anatómico del cuerpo que se considera origen del proceso infeccioso que generó la sepsis, evaluado al diagnóstico de sepsis y consignado en el expediente clínico.

Tipo de variable: Nominal politómica

Categoría: 1= no identificado/sepsis sin foco identificado, 2= sepsis abdominal, 3= evento de fiebre y neutropenia, 4= relacionada a dispositivo venoso central, 5= neumonía, 6= bacteremia, 7= sitio quirúrgico, 8= infección urinaria, 9= piel y tejidos blandos, 10= endocarditis, 11= otros.

- Microorganismo aislado

Definición conceptual: Organismo microscópico identificado en una muestra biológica.

Definición operacional: Organismo microscópico identificado en una muestra biológica (sangre, orina, secreción traqueo-bronquial, líquido obtenido de un sitio normalmente estéril), consignado en el expediente clínico.

Tipo de variable: Nominal politómica

Categoría: 1: ninguno, 2= *Escherichia coli*, 3= *Klebsiella pneumoniae*, 4= *Enterobacter cloacae*, 5= *Staphylococcus aureus*, 6= *Staphylococcus epidermidis*, 7= *Enterococcus faecalis*, 8= *Acinetobacter baumannii*, 9= *Pseudomonas aeruginosa*, 10= otros

- Infección comunitaria o asociada a la atención de la salud

Definición conceptual: Infecciones comunitarias son infecciones contraídas fuera del hospital u otro centro sanitario. Infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS), también denominadas infecciones “nosocomiales” u “hospitalarias” son infecciones contraídas por un paciente durante su tratamiento en un hospital u otro centro sanitario y que dicho paciente no tenía ni estaba incubando en el momento de su ingreso.⁸³

Definición operacional: Infecciones comunitarias son infecciones contraídas fuera del hospital u otro centro sanitario. Infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS), son infecciones contraídas por un paciente durante su tratamiento en un hospital u otro centro sanitario y que dicho paciente no tenía ni estaba incubando en el momento de su ingreso. Evaluadas y definida por el médico infectólogo tratante o el médico residente de guardia al ingreso del paciente al protocolo.

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Unidad de medición: 1= comunitaria, 2= asociada a la atención de la salud.

Diseño muestral

Los pacientes con diagnóstico de sepsis candidatos a recibir piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem como tratamiento empírico (independientemente si es esquema inicial o escalación de terapia); o dirigido de acuerdo con el último cultivo y resultados de susceptibilidad realizado en los 5 días previos, en el periodo de diciembre 2016 a julio 2018 fueron evaluados para considerar si cumplían los criterios de inclusión para ingresar al protocolo, se realizó lectura y firma de carta de consentimiento informado previo a aleatorización al modo de administración de tratamiento.

Cálculo de tamaño de muestra

El cálculo de tamaño de muestra se realizó mediante el uso de una fórmula para diferencia de proporciones para una población finita ⁸⁴ $[N = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2) / \Delta^2]$ y se comprobó mediante el programa G*Power.

Debido a que no existen ensayos clínicos que comparen el uso de infusión continua o extendida contra infusión intermitente de los antibióticos betalactámicos propuestos en la población pediátrica; no es posible proponer una hipótesis con sustento clínico. De los referidos en población adulta, al realizar un promedio en cuanto a cura clínica, se obtuvo un 65% en los pacientes que recibieron infusión continua o extendida de piperacilina/tazobactam y carbapenémicos comparado con 50% en los pacientes que recibieron el tratamiento en infusión intermitente. Con estos datos; y debido a que el tamaño del efecto no se conoce en población pediátrica, los investigadores propusieron una diferencia de 15% de superioridad de la infusión continua o extendida, a partir de 50% para el grupo habitual y 65% para el grupo de intervención, considerando un nivel de confianza de 95%, poder estadístico de 80% se calculó un tamaño de muestra de 134; considerando una pérdida estimada del 20%, se requerirían 170 pacientes por grupo (N= 340 pacientes).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se divide en cuatro bloques principales. En una primera fase se realizó un análisis descriptivo por cada grupo de tratamiento (infusión intermitente y en infusión continua o extendida) para evaluar las características basales de los pacientes incluidos: cálculo de frecuencias simples y porcentajes para las variables cualitativas, y para las variables cuantitativas media o mediana según su distribución. Se realizó estadística inferencial: para la asociación de las variables cualitativas se utilizó Chi-cuadrada de Pearson y prueba exacta de Fisher cuando el valor en la casilla fue menor de 5; para variables cuantitativas con distribución normal t-Student para muestras independientes y aquellas con distribución no normal U de Mann-Whitney.

En una segunda fase se evaluó la eficacia de la maniobra. Se evaluó la frecuencia de respuesta clínica, así como la diferencia entre cada grupo de tratamiento (infusión intermitente y en infusión continua o extendida). Se realizó cálculo de reducción absoluta del riesgo (RAR) y el número necesario a tratar (NNT).

En una tercera fase, se realizó una evaluación de la seguridad de la intervención con el análisis de la frecuencia de eventos adversos por grupo de tratamiento (infusión intermitente y en infusión continua o extendida).

En una cuarta fase, se realizó análisis multivariado tipo regresión logística, ajustado por las principales variables confusoras encontradas.

El análisis se realizó por intención de tratar incluyendo todo paciente aleatorizado que recibió al menos 1 dosis de antibiótico, aunque no hayan concluido en el modo de administración al que fue asignado y también se realizó análisis por protocolo para evaluar sólo a los pacientes que recibieron la maniobra asignada en la aleatorización durante todo su tratamiento.

Procedimientos

Se incluyeron pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad, con diagnóstico de sepsis realizado en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y el Hospital General Regional de Alta Especialidad del Bajío, que fueron candidatos a recibir piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem como tratamiento empírico (independientemente si es esquema inicial o escalación de terapia); o dirigido de acuerdo con el último cultivo y resultados de susceptibilidad realizado en los 5 días previos, evaluados en el periodo de diciembre 2016 a julio 2018. El protocolo se realizó tanto en área de hospitalización pediátrica como en áreas de terapia intensiva de las unidades hospitalarias, incluyendo pacientes con infección comunitaria o asociada a la atención de la salud, durante todos los días de la semana y en los tres turnos hospitalarios (matutino, vespertino y nocturno).

Para la recolección de los datos, se diseñó un formato (ver Anexo 2) en el que se escribió la información obtenida del expediente clínico y de las evaluaciones de los médicos infectólogos tratantes durante el seguimiento de los pacientes; este formato incluye datos de identificación de los pacientes, características demográficas, patología de base (comorbilidad), características del proceso infeccioso (signos y síntomas al ingreso, fecha del diagnóstico, sitio de infección, disfunción orgánica, microorganismo aislado) y respuesta clínica (resolución, mejoría o falla), características de la maniobra (modo de administración de antibiótico: Infusión continua o extendida, e intermitente, fecha de inicio de tratamiento antibiótico, días de tratamiento antibiótico), se documentó si el paciente recibió terapia antibiótica concomitante y si existió o no un evento infeccioso agregado, además se recabó información de los eventos adversos resultantes del modo de administración en caso de presentarse. Se identificó si la infección es comunitaria o asociada a la atención de la salud, días de estancia en terapia intensiva y días de estancia hospitalaria por causa de sepsis.

Las tres unidades hospitalarias cuentan con Guías de diagnóstico y tratamiento para eventos infecciosos, el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI (HO CMN SXXI) cuenta con Guía de diagnóstico y tratamiento de sepsis, además de Guías por enfermedad infecciosa específica, el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” (HIMFG) cuenta con Guías de diagnóstico y tratamiento por enfermedad infecciosa específica, el Hospital

General Regional de Alta Especialidad del Bajío (HGRAEB), Servicio de Pediatría, cuenta con Guía de selección de antimicrobianos y uso racional de antibióticos.

Selección de los participantes.

Los médicos infectólogos adscritos a cada Unidad Hospitalaria, evaluaron y realizaron el diagnóstico de sepsis de acuerdo a criterios establecidos en la Conferencia Internacional de consenso de sepsis en pediatría,¹⁸ decidieron el mejor tratamiento para el paciente basado en las Guías de Manejo de Sepsis de cada unidad hospitalaria y decidieron si cumplía con criterios de selección para ingreso al protocolo. Los médicos residentes de infectología pediátrica en práctica clínica (en el HP CMN SXXI y en el HIMFG), realizaron este proceso en turnos vespertino, nocturno y fines de semana que no hay médico adscrito; los médicos residentes de pediatría médica realizaron este proceso en el HGRAEB y el paciente fue reevaluado por el médico infectólogo tratante en cada Unidad Hospitalaria en el pase de visita habitual de lunes a viernes.

Invitación a participar en el protocolo de investigación, lectura y solicitud de firma de la carta de consentimiento informado.

Si cumplió con los criterios de selección (evaluados además, por el coordinador médico en cada Unidad Hospitalaria), personal de enfermería previamente capacitado invitaron a participar al paciente y/o a los padres del paciente o personas legalmente responsables de ellos, explicaron el protocolo de investigación, leyeron la carta de consentimiento informado, se resolvieron dudas y fueron los responsables de la firma del consentimiento informado. Previo al inicio del estudio, fueron capacitados por la alumna de maestría y los coordinadores del proyecto en cada unidad para realizar este proceso durante todo el estudio.

Aleatorización y asignación al grupo de intervención.

Se realizó generación de la secuencia aleatoria del modo de infusión de antibiótico. Previo al inicio del protocolo; se generó la secuencia de asignación por modalidad de administración, mediante una tabla de números aleatorios con una razón de asignación de 1:1, no se realizó ninguna restricción al esquema de aleatorización. Se indicaron en sobres numerados cerrados como: infusión continua/extendida o infusión intermitente. Los sobres estuvieron resguardados en la oficina de Infectología del Hospital de Pediatría de CMN SXXI. Una vez firmada la carta de consentimiento informado, el Coordinador médico de

cada Unidad Hospitalaria, contactó vía telefónica a la Dra. Yazmín del Carmen Fuentes Pacheco, alumna de Maestría quien abrió de manera consecutiva los sobres (de esta manera se aseguró que el modo de tratamiento asignado fuera impredecible para quien decidía la inclusión de los pacientes al protocolo), para indicar la asignación en 2 grupos de intervención, como:

Grupo 1. Infusión intermitente.- Pacientes que recibieron piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem en administración habitual de infusión intermitente.

Grupo 2. Infusión continua/extendida.- Pacientes que recibieron piperacilina/tazobactam en infusión continua, imipenem o meropenem en infusión extendida.

Por el diseño de estudio propuesto, no existe opción de que el paciente, y/o madre, padre o tutor del paciente soliciten ingresar a uno u otro grupo de tratamiento. La alumna de maestría se aseguró de que se realizara el proceso de asignación al grupo de intervención de acuerdo a la numeración consecutiva de los sobres con la indicación del modo de administración del tratamiento antibiótico una vez asignado.

Tiempo de participación y seguimiento.

Periodo de inclusión: diciembre 2016 a julio 2018. El período de estudio de los participantes se consideró desde la aleatorización hasta la última evaluación programada a los 14 días de finalizado el tratamiento, o en el momento de su egreso si esto ocurrió antes.

Los pacientes fueron evaluados diariamente por el médico infectólogo tratante como parte de las actividades habituales.

- Las visitas de seguimiento:
 - a) para evaluar la variable dependiente principal (respuesta clínica): fue a las 72 horas, a los 7 días de iniciado el tratamiento antibiótico, y a los 14 días de finalizado el tratamiento, y
 - b) para evaluar la variable dependiente secundaria (evento adverso): fueron diarias durante el tiempo de administración del tratamiento antibiótico y hasta 24 horas después de finalizado el tratamiento. Este tiempo pudo extenderse si en el paciente se documentó evento adverso y este evento adverso aún se encontraba presente después de las 24 horas de finalizado el tratamiento, y se siguió hasta su remisión.

El tiempo de resolución clínica fue definido como el número de días desde la aleatorización, al primer día identificado como resolución del evento agudo infeccioso, indicado por los médicos infectólogos en cada Unidad Hospitalaria.

Durante el seguimiento a los pacientes, los médicos infectólogos realizaron modificaciones al tratamiento antibiótico en caso de que se sospechó en falla, decidieron ajuste de tratamiento guiados por perfil de susceptibilidad del microorganismo aislado y determinaron la duración del tratamiento basado en guías de manejo vigentes en cada Unidad Hospitalaria para pacientes con sepsis.

Si el paciente ameritó modificación al tratamiento inicial (y fue diferente a los 3 antibióticos propuestos), se apuntó el ajuste y se dió seguimiento de acuerdo a lo planeado.

Para los microorganismos aislados a partir de los cultivos tomados, se realizó identificación y perfil de sensibilidad con base a las recomendaciones internacionales por sistema automatizado VITEK 2. Este sistema automatizado es revisado por personal capacitado cada 2-3 meses para asegurar su control de calidad.

Para la obtención de los datos: personal de enfermería previamente capacitado, registraron los signos vitales al ingreso al estudio, características demográficas, patología de base (comorbilidad), características del proceso infeccioso (signos y síntomas al ingreso, fecha del diagnóstico, sitio de infección, disfunción orgánica, microorganismo aislado y respuesta clínica (resolución, mejoría y falla) indicada por los médicos infectólogos a cargo del paciente, características de la maniobra (modo de administración de antibiótico: Infusión continua o extendida, e intermitente, fecha de inicio de tratamiento antibiótico, días de tratamiento antibiótico), se recabó información de los eventos adversos resultantes del modo de administración cuando se presentaron. Se identificó si la infección era comunitaria o nosocomial, los días de estancia en terapia intensiva y días de estancia hospitalaria por causa de sepsis. Además se indicaron los signos vitales durante el seguimiento, exámenes de laboratorio (leucocitos, neutrófilos, plaquetas, proteína C reactiva, procalcitonina, velocidad de sedimentación globular) y cultivos que fueron tomados para la infección inicial: urocultivo en caso de sospecha de infección urinaria, hemocultivos periféricos (2) en caso de sospecha de bacteremia, y si se sospecha en infección relacionada a catéter central, hemocultivos obtenidos a través del catéter y al retirar el catéter de la punta del mismo, cultivo de secreción traqueal o bronquial en caso de sospecha de traqueítis o neumonía asociada a ventilador. Toda la información fue revisada y se aseguró la calidad de la información por la Dra. Yazmín del Carmen Fuentes Pacheco, alumna de Maestría.

Tratamiento concomitante y sobreinfección.

Se registró en la hoja de recolección de datos todos los tratamientos antibióticos concomitantes que el paciente recibió durante el periodo de tratamiento y hasta el final del seguimiento. Se registró evento infeccioso agregado cuando se presentó, indicando la fecha, evolución y/o resolución hasta el final del seguimiento de este estudio de investigación.

Para asegurar la aplicación de la maniobra, la alumna de maestría en conjunto con los residentes de infectología pediátrica y pediatría médica durante las horas de práctica clínica en turnos vespertinos, nocturnos y fines de semana, médicos infectólogos de las unidades hospitalarias en turnos matutino, y personal de enfermería capacitado, vigilaron el modo de administración como se indicó (en infusión intermitente, y continua o extendida) y la administración del tratamiento antibiótico (piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem). Se corroboró de manera diaria en el formato: registros clínicos, tratamientos y observaciones de enfermería de cada Unidad, en el apartado de medicamentos, para revisar los horarios de administración e infusiones aplicadas.

Medición de la variable dependiente.

La variable dependiente primaria: respuesta clínica, fue evaluada por los médicos infectólogos tratantes a las 72 horas (mejoría, resolución o falla), a los 7 días de iniciado el tratamiento antibiótico (mejoría, resolución o falla), y posteriormente a los 14 días de finalizado el tratamiento (resolución o falla), o el día de su egreso si esto sucedió antes. Durante ese proceso fue calificado como: resolución, mejoría o falla.

La variable dependiente secundaria: eventos adversos, fueron evaluados por el médico tratante durante el tiempo de administración del antibiótico y hasta 24 horas después de finalizado el tratamiento. Este tiempo pudo extenderse si en el paciente se documentó evento adverso y aún estaba presente después de las 24 horas de finalizado el tratamiento y, se siguió hasta su remisión. Si el paciente no presentó ninguna manifestación clínica que pudiera estar relacionada al modo de administración del tratamiento antibiótico, este seguimiento de la medición de la variable eventos adversos, terminó a las 24 horas de suspensión del antibiótico (piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem). Fue consignado en el expediente clínico con descripción del evento adverso incluyendo los datos de exploración y de laboratorio; así como, consecuencias de la reacción. Se calificó

como: ninguno, evento adverso clasificados de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en: leve, moderado o grave (serio).

Vigilancia para determinar evento adverso

En orden de frecuencia, para los 3 antibióticos propuestos:

Diariamente se revisaron e interrogaron al paciente y/o madre, padre o tutor: reacciones locales como eritema en el sitio de instalación del equipo de venoclisis o en el cuerpo, exantema u otras lesiones en la piel. También se interrogaron: manifestaciones gastrointestinales como diarrea, náuseas o vómito.

Cada tercer día se revisaron intencionadamente datos de flebitis o tromboflebitis asociada al modo de administración de los antibióticos, se interrogaron al paciente y/o madre, padre o tutor: cefalea, somnolencia, manifestaciones gastrointestinales como estreñimiento, dolor abdominal o ictericia. Se solicitaron biometría hemática para revisar cuenta de leucocitos, hemoglobina y plaquetas en busca de pancitopenia, pruebas de funcionamiento hepático y creatinina en sangre. En caso de presentarse datos clínicos de candidiasis de acuerdo a la evaluación del médico infectólogo tratante, se solicitaron nuevos hemocultivos periféricos y estudios de extensión en caso necesario: evaluación oftálmica, ecocardiográfica y USG abdominal.

Si bien, las manifestaciones que a continuación se describen son raras (>0.01 y $<0.1\%$ de los casos) o muy raras ($<0.01\%$); debido a la gravedad de la manifestación, fueron vigiladas durante el tiempo que duró la administración del tratamiento antibiótico por todo el personal médico a cargo del paciente: reacción anafiláctica, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eventos adversos a SNC como convulsiones, así como manifestaciones clínicas sugestivas de colitis pseudomembranosa. Cada una de estas manifestaciones fueron evaluada de manera conjunta con el médico pediatra tratante e infectólogo pediatra para determinar que no existió alguna otra condición para su presentación y determinarse como evento adverso debido al tratamiento antibiótico indicado por el modo de administración.

Seguridad.

Los antibióticos propuestos en este estudio, son antibióticos bien tolerados a dosis estándar en infusiones intermitentes; sin existir diferencia cuando se comparan con infusiones

continuas o extendidas en los ensayos clínicos publicados a la fecha. Los principales eventos adversos reportados han sido: gastrointestinales, hepatotoxicidad, alteraciones electrolíticas y de sistema nervioso central en ambos grupos de tratamiento; y de los eventos adversos serios reportados en el grupo de infusión continua: colitis por *Clostridium difficile*, falla renal, confusión, taquicardia, y crisis convulsivas tónico/clónicas; fueron vigiladas estrechamente y se realizaron los estudios necesarios para su búsqueda y documentación en caso de así requerirlo.

La toxicidad que puede esperarse de piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem es de origen diverso, pero en general se trata de eventos adversos leves y transitorios. Entre el 5 – 50% de los pacientes experimentan algún tipo de reacción adversa, sólo entre el 2 – 10% padecen reacciones de cierta intensidad. Los más frecuentes son alteraciones alérgicas (<1%) y digestivas (1 – 10%).

Criterios de atribución de causalidad.

Se consideró evento adverso grave, si fue una exacerbación o manifestación exagerada de las reacciones adversas descritas previamente para los antibióticos. Cuando se presentó una manifestación no descrita previamente, fue considerada piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem como agente causal si al discontinuar el antibiótico, los efectos remitieron o desaparecieron.

En caso de presentarse un evento adverso grave que pudiera estar relacionada a la administración de estos antibióticos, se suspende inmediatamente su administración y el paciente recibe el tratamiento necesario por personal especializado en cada Unidad Hospitalaria. Los eventos adversos graves, serían notificados al Centro Nacional de Farmacovigilancia mediante el formato oficial establecido y como lo marca la NOM-220-SSA1-2002, por los Jefes de Servicio de Infectología de ambas Unidades Hospitalarias (Coordinadores del estudio en cada Unidad), tan pronto como fuera posible y en un lapso no mayor de 7 días después del conocimiento por parte de la alumna de maestría Yazmín del Carmen Fuentes Pacheco.

Aspectos éticos

De acuerdo la Declaración de Helsinki y al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, en su Título segundo, Capítulo I, artículo 17, éste estudio se clasificó como de riesgo mayor que el mínimo dado a que corresponde a una investigación que utilizó métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos. Fue realizado en población considerada como vulnerable al incluir pacientes pediátricos. Antes de incluirse al estudio, se solicitó el consentimiento informado a los padres o tutores.

El proyecto de investigación fue evaluado por la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS y aprobado, número de registro: **2016-785-099**, por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, número de registro: **2017-054** y, por los Comités de Investigación y Ética del Hospital General Regional de Alta Especialidad del Bajío, número de registro: **CI/HRAEB/2017/036**. Fue registrado en el National Institutes of Health (NIH) trial registry el 12 de enero de 2017 (**NCT03019965**).

Todos los pacientes con diagnóstico de sepsis tuvieron la oportunidad de ingresar al protocolo si cumplían los criterios de selección. Debido a la gravedad y el estado clínico del paciente pediátrico al ingreso al estudio, no se solicitó asentimiento; se solicitó únicamente carta de consentimiento informado a los padres al ingreso al protocolo de investigación (ver Anexo 1). El proceso de consentimiento informado fue realizado por personal de enfermería que fueron capacitados previo al inicio del protocolo por la alumna de maestría y los coordinadores del protocolo en cada Unidad Hospitalaria, y de manera continua. Se mantuvo comunicación con el paciente y/o madre, padre o tutor del paciente para asegurar que la información recibida fue adecuada y se resolvieron dudas en el proceso. El paciente, sus padres o tutores sabían que en cualquier momento podían salir del estudio, si así lo decidían.

El posible beneficio de los participantes que recibieron infusión continua o extendida fue que este modo de administración podría ser mejor considerando los estudios previamente realizados en población adulta, aunque esto no podía garantizarse debido a que muchos factores influyen en la evolución. En eventos adversos no hay diferencia por tipo de administración en la población adulta. En caso de haberse presentado alguna complicación

relacionada a la administración de los antibióticos, se suspendió el antibiótico y el paciente recibió el tratamiento necesario por personal especializado en cada Unidad Hospitalaria. Considerando lo anterior, el balance riesgo/beneficio se inclinó hacia el beneficio.

Durante todo el proceso de consentimiento informado se comentó al paciente y/o madre, padre o tutor que su participación en el estudio era completamente voluntaria y su decisión no afectaba la atención médica que requería el paciente.

La información recabada en el estudio fue manejada de forma confidencial y resguardada por la investigadora responsable en un archivero bajo llave destinado exclusivamente para tal fin. Cuando los resultados de este estudio sean publicados, no se dará información que pudiera revelar la identidad del paciente.

Los resultados obtenidos en este estudio servirán para conocer si en nuestra población pediátrica la administración de antibióticos en infusión continua o extendida es mejor para resolver el proceso infeccioso y no existe diferencia en eventos adversos en los grupos evaluados.

Los médicos infectólogos pediatras de cada Unidad Hospitalaria se encuentran capacitados y certificados en Buenas Prácticas Clínicas.

Condiciones para terminar el estudio.

Por demostración prematura de daño. Se realizó análisis de los datos a la mitad del estudio para evaluar la seguridad y eficacia de la intervención

Resultados

A partir de diciembre de 2016 y hasta julio de 2018, se han incluido 357 pacientes, 345 han terminado seguimiento; de estos pacientes, 23 fueron eliminados. En la figura 1, se ilustra el esquema de evaluación, selección y aleatorización de los pacientes en el estudio. Actualmente 12 pacientes aún se encuentran en seguimiento. Se han analizado 322 pacientes: 164 en el grupo de infusión intermitente y 158 en el grupo de infusión continua o extendida.

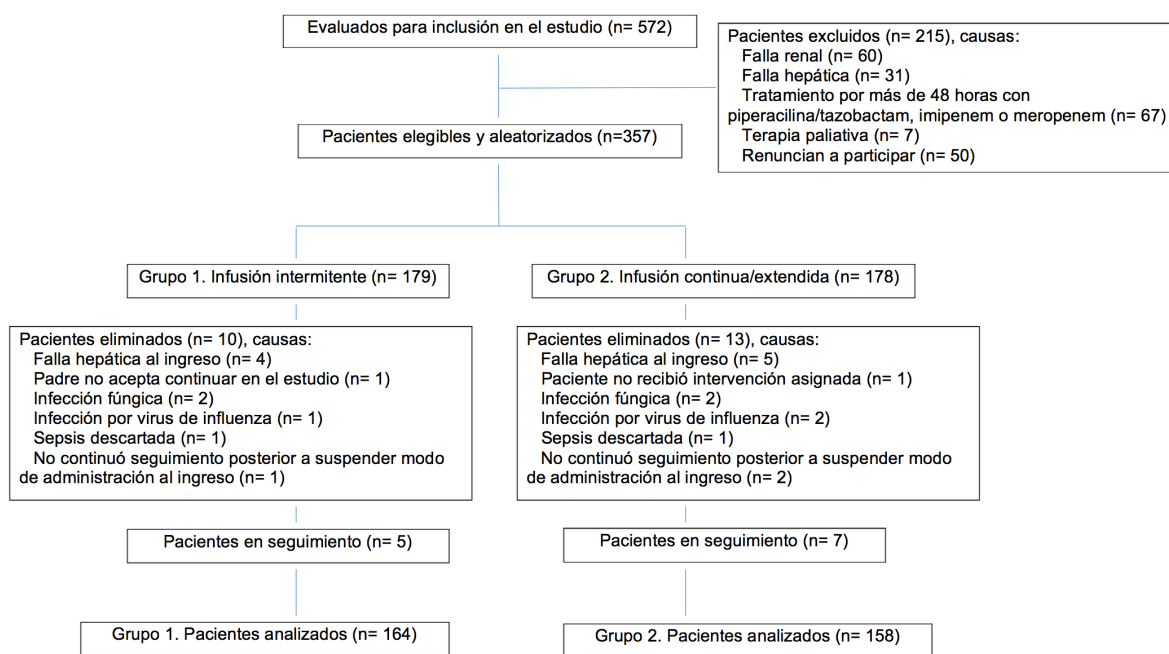


Figura 1. Diagrama de flujo de la evaluación, selección, aleatorización, seguimiento y análisis de los pacientes en el estudio.

Las características basales de ambos grupos de tratamiento se muestran en la tabla 1. La mediana de edad fue de 5 años en cada grupo, los pacientes del género masculino se encontraron en mayor frecuencia (54%), comorbilidad estuvo presente en la mayoría de los pacientes (91.5% en el grupo de infusión intermitente y 96.2% en el grupo de infusión continua/extendida), y de estas, cáncer fue la principal en ambos grupos de pacientes (62.8% vs 54.4%, respectivamente), la comorbilidad cardiovascular, gastrointestinal y hematológica/inmunológica fue más frecuente en el grupo de infusión continua/extendida

sin ser estadísticamente significativo. Evento de fiebre y neutropenia, seguido de sepsis abdominal e infección relacionada a dispositivo central, fueron los eventos infecciosos más frecuentes en ambos grupos de tratamiento. Al diagnóstico de infección, 48 pacientes (29.3%) en el grupo de infusión intermitente presentaban disfunción orgánica y 57 pacientes (36.1%) en el grupo de infusión continua/extendida, siendo disfunción cardiovascular la principal en ambos grupos. De los antibióticos utilizados en el grupo de estudio, piperacilina/tazobactam se indicó en 161 pacientes (50%) y carbapenémicos en 161 pacientes (50%), de estos, imipenem se indicó en 74 pacientes (23%) y meropenem en 87 pacientes (27%). Por grupo de tratamiento; en el grupo de pacientes que recibió infusión intermitente, piperacilina tazobactam se indicó en 51.2% de los pacientes y carbapenémicos en 48.7% y 48.8% y 51.3% respectivamente, en el grupo de pacientes que recibió el antibiótico en infusión continua/extendida al ingreso al protocolo. La duración del tratamiento con el modo de administración indicado fue de 9 vs 8 días, sin diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 1. Condiciones basales de la población en estudio.

Característica	Grupo 1. Infusión Intermitente (n= 164)	Grupo 2. Infusión continua o extendida (n= 158)	Valor p*
Edad (mediana)	5 años (2 meses – 17 años)	5 años (1 mes – 17 años)	0.737
Género masculino	90 (54.9%)	86 (54.4%)	0.936
Días de estancia hospitalaria previo al diagnóstico de sepsis (mediana)	n= 100 10.5 días (1 – 279)	n= 103 11 días (1 – 476)	0.672
Comorbilidad	151 pacientes (92.1%)	152 pacientes (96.2%)	0.116
Tipo de comorbilidad:			
Cáncer	103 (62.8%)	86 (54.4%)	0.127
Gastrointestinal	13 (7.9%)	20 (12.7%)	0.162
Neurológica	10 (6.1%)	7 (4.4%)	0.504
Neonatal	3 (1.8%)	1 (0.6%)	0.641
Cardiovascular	7 (4.3%)	14 (9.5%)	0.095
Respiratoria	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0.974
Hematológica/inmunológica	3 (1.8%)	9 (5.7%)	0.124
Metabólica	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0.495
Renal/urológica	0	1 (0.6%)	-
Otros defectos genéticos, congénitos, cromosómicos	9 (5.5%)	11 (7.0%)	0.583
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	1 (0.6%)	0	-
Sitio de proceso infeccioso:			
Evento de Fiebre y neutropenia	53 (32.3%)	41 (25.9%)	0.209
Sepsis abdominal	34 (20.7%)	42 (26.6%)	0.216
Neumonía comunitaria	10 (6.1%)	8 (5.1%)	0.686
Infección de vías urinarias	6 (3.7%)	1 (0.6%)	-
Inf de piel y tejidos blandos	5 (3.0%)	4 (2.5%)	0.955
Endocarditis	0	1 (0.6%)	-
Sepsis comunitaria, sin foco identificado	1 (0.6%)	0	-

<i>Infecciones asociadas a la atención de la salud</i>			
Infección relacionada a dispositivo intravascular	18 (11.0%)	21 (13.3%)	0.524
Neumonía	14 (8.5%)	10 (6.3%)	0.451
Sepsis sin foco infeccioso identificado	9 (5.5%)	13 (8.2%)	0.329
Bacteremia	8 (4.9%)	11 (7.0%)	0.428
Infección de sitio quirúrgico	2 (1.2%)	3 (2.0%)	0.966
Neumonía asociada a ventilador	4 (2.4%)	3 (1.9%)	0.960
Choque séptico al ingreso	43 pacientes (26.2%)	54 pacientes (34.2%)	0.120
Disfunción respiratoria	15 pacientes (9.1%)	13 pacientes (8.2%)	0.770
Tratamiento antibiótico al ingreso:			
Piperacilina/tazobactam	84 (51.2%)	77 (48.7%)	
Imipenem	35 (21.3%)	39 (24.7%)	
Meropenem	45 (27.5%)	42 (26.6%)	
Duración del tratamiento con el modo de administración	9 días (1 – 43 días)	8 días (1 – 29 días)	0.215
Tipo de infección:			
Microbiológicamente documentada	64 (39.0%)	77 (48.7%)	0.079
Clínicamente documentada	100 (61.0%)	81 (51.3%)	

*Representa el valor de P entre infusión continua/extendida vs infusión intermitente y el valor en negrita indica que existe una diferencia significativa entre los 2 grupos de tratamiento.

Las variables cuantitativas se compararon usando U de Mann-Whitney cuando presentaron una distribución no normal. Las variables dicotómicas fueron comparadas usando chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher si una de las casillas era menor de 5.

Se tuvo identificación microbiológica en 64 pacientes (39.0%) en el grupo de infusión intermitente y 77 pacientes (48.7%) en el grupo de infusión continua/extendida; los bacilos Gram negativo fueron los microorganismos principalmente aislados, 86.3% y 85.0% respectivamente, y de estos, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* fueron los más frecuentes en ambos grupos, seguido de *Enterobacter cloacae* y *Pseudomonas aeruginosa* (ver tabla 2). De los microorganismos Gram positivo, los *Staphylococcus coagulasa* negativa fueron los aislamientos más frecuentes en el grupo de infusión intermitente y, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis* en el grupo de infusión continua/extendida. Infección polimicrobiana se documentó en 3 pacientes (4.7%) en el grupo de infusión intermitente y en 9 pacientes (11.7%) en el grupo de infusión continua/extendida.

Tabla 2. Características microbiológicas en cada grupo.

Característica	Grupo 1. Infusión Intermitente (n= 164)	Grupo 2. Infusión continua o extendida (n= 158)
Microorganismo identificado en:	64 pacientes (39.0%)	77 pacientes (48.7%)
Microorganismos gram positivos:	10 aislamientos (13.7%)	14 aislamientos (15.0%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (20%)	5 (35.7%)
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	7 (70%)	2 (14.3%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	1 (7.1%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	1 (7.1%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (10%)	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	4 (28.6%)
<i>Enterococcus faecium</i>	0	1 (7.1%)
Microorganismos gram negativos:	63 aislamientos (86.3%)	79 aislamientos (85.0%)
<i>Escherichia coli</i>	17 (27.0%)	25 (31.6%)

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17 (27.0%)	21 (26.6%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3 (4.8%)	1 (1.3%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (12.7%)	11 (13.9%)
<i>Pseudomonas putida</i>	0	1 (1.3%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	9 (14.3%)	8 (10.1%)
<i>Enterobacter agglomerans</i>	0	1 (1.3%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (3.2%)	3 (3.8%)
<i>Acinetobacter ursingii</i>	1 (1.6%)	0
<i>Acinetobacter junii</i>	1 (1.6%)	0
<i>Acinetobacter iwoffi</i>	1 (1.6%)	0
<i>Aeromonas hydrophyla</i>	1 (1.6%)	1 (1.3%)
<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (1.6%)	0
<i>Citrobacter spp</i>	2 (3.2%)	2 (2.5%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	1 (1.3%)
<i>Serratia marcescens</i>	0	2 (2.5%)
<i>Raoultella planticola</i>	0	2 (2.5%)
Infección polimicrobiana en:	3 pacientes (4.7%)	9 pacientes (11.7%)

La ausencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en las primeras 72 horas (ver tabla 3) fue mayor en el grupo de pacientes con infusión continua/extendida (40.5% vs 28.1%, RR 1.44; IC 95%, 1.06 – 1.97, p= 0.018), sin diferencia para resolución a los 7 (RR 1.01; IC 95%, 0.89 – 1.13, p= 0.930) o en la última evaluación, a los 14 días de terminado el tratamiento antimicrobiano (RR 0.95; IC 95%, 0.87 – 1.03, p= 0.201). Cuando se realizó el análisis por protocolo, las diferencias fueron similares para ausencia de SRIS en las primeras 72 horas (56.0% vs 44.0%, RR 1.56; IC 95% 1.11 – 2.19, p= 0.009) sin diferencia a los 7 días (RR 0.90; IC 95%, 0.72 – 1.12, p= 0.329) ni resolución global a los 14 días de terminado el tratamiento antimicrobiano (RR 0.96; IC 95%, 0.88 – 1.06, p= 0.408).

El tiempo de resolución fue mayor en el grupo de infusión continua/extendida (4 días vs 5 días, p= 0.001), siendo estadísticamente significativo. Los pacientes que presentaron falla al tratamiento en el grupo de infusión intermitente fueron 18 (11.0%) y 25 pacientes (15.8%) en el grupo de infusión continua/extendida. Los eventos adversos se presentaron en 2 pacientes (1.3%) en el grupo de infusión continua/extendida y en 1 paciente (0.6%) en el grupo de infusión intermitente, principalmente diarrea y dolor abdominal. Los pacientes en el grupo de infusión continua/extendida tuvieron mayor tiempo de estancia hospitalaria por causa de sepsis. No hubo diferencia en mortalidad en ambos grupos (RR 0.98, IC 95%; 0.52 – 1.85, p= 0.910), ni en las causas de mortalidad. En el grupo de infusión intermitente, en 9 pacientes la causa de muerte fue choque séptico, en 2 pacientes fue choque hipovolémico, en 3 pacientes fue insuficiencia respiratoria y en los 3 pacientes restantes fue: hemorragia pulmonar, choque cardiogénico e hipertensión endocraneana. En el grupo de pacientes con infusión continua/extendida, 10 pacientes fallecieron por choque séptico,

2 pacientes por choque hipovolémico, 2 pacientes por falla orgánica múltiple, y otros 3 pacientes: hemorragia pulmonar, choque cardiogénico e hipertensión endocraneana.

Tabla 3. Variables dependientes: respuesta clínica y eventos adversos con la maniobra.

Variable dependiente primaria: cura clínica	Grupo 1. Infusión Intermitente (n= 164)	Grupo 2. Infusión continua o extendida (n= 158)	RR (IC 95%)	Valor de p*
Cura clínica Global				
Sí	146 (89.0%)	133 (84.2%)	0.95 (0.87 – 1.03)	0.201
No	18 (11.0%)	25 (15.8%)		
Ausencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a las 72 horas.	46 (28.1%)	64 (40.5%)	1.44 (1.06 – 1.97)	0.018
Resolución a los 7 días	127 (77.4%)	123 (77.8%)	1.01 (0.89 – 1.13)	0.930
Tiempo de resolución (mediana)	n= 146 5 días (1 – 18 días)	n= 133 4 días (1 – 15 días)	NA	0.001
Variable dependiente secundaria: evento adverso (moderado)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	2.08 (0.19 – 22.67)	0.486
Estancia en terapia intensiva	36 (22.0%)	43 (27.2%)	1.24 (0.84 – 1.82)	0.272
Días de estancia por causa de sepsis (mediana)	10 días (1 – 46)	11 días (1 – 46)	NA	0.651
Mortalidad	17 (10.4%)	17 (10.8%)	0.98 (0.52 – 1.85)	0.910
Causa: Choque séptico	9 (5.5%)	10 (6.3%)	1.11 (0.61 – 2.02)	0.730

*Representa el valor de P entre infusión continua/extendida vs infusión intermitente y el valor en negrita indica que existe una diferencia significativa entre los 2 grupos de tratamiento.

Las variables cuantitativas se compararon usando U de Mann-Whitney cuando presentaron una distribución no normal. Las variables dicotómicas fueron comparadas usando chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher si una de las casillas era menor de 5.

Cuando se analizaron las características de los pacientes que tuvieron cura clínica o falla se observó mayor edad en aquellos que no curaron (6 años 2 meses vs 5 años, $p= 0.479$). Por grupo etario, los adolescentes presentaron mayor frecuencia de falla al tratamiento (32.6% vs 17.2%, $p= 0.018$), siendo estadísticamente significativo. No hubo diferencia en cuanto a comorbilidad, días de estancia previo al diagnóstico de sepsis, infección microbiológicamente documentada, aislamiento de microorganismo Gram negativo, infección polimicrobiana o tipo de administración de tratamiento antimicrobiano: infusión intermitente o infusión continua/extendida (ver tabla 4). Los pacientes que tuvieron falla,

presentaron choque séptico (48.8% vs 27.2%, $p= 0.004$) y disfunción respiratoria (20.9% vs 6.8%, $p= 0.002$) en mayor frecuencia que los pacientes que sí curaron, siendo todos estadísticamente significativo. El tiempo de tratamiento con el modo de administración del tratamiento antimicrobiano indicado al ingreso (9 días vs 3 días, $p= <0.001$) fue mayor en los pacientes que tuvieron cura clínica. Se administró tratamiento antibiótico concomitante en el 49.1% de los pacientes que curaron y en el 30.2% de los pacientes que no curaron ($p= 0.021$).

Tabla 4. Diferencias en las características de los pacientes y variables relacionadas al tratamiento entre aquellos que presentaron cura clínica o falla.

Variable	Cura clínica		Valor de p*
	Sí (n= 279)	No (n= 43)	
Edad (mediana)	5 años (1 mes – 17 años)	6 años 2 meses (2 meses – 16 años 4 meses)	0.479
Grupo etario:			
Lactante (1 mes – 1 año)	82 (29.4%)	15 (34.9%)	0.465
Preescolar (2 – 5 años)	69 (24.7%)	5 (11.6%)	0.057 [^]
Escolar (6 – 12 años)	80 (28.7%)	9 (20.9%)	0.291
Adolescente (13 – 17 años)	48 (17.2%)	14 (32.6%)	0.018[^]
Género masculino	153 (54.8%)	23 (53.5%)	0.868
Comorbilidad	262 (93.9%)	41 (95.3%)	0.521
Días de estancia previo al diagnóstico de sepsis (mediana)	n= 175 (62.7%) 11 días (1 – 476)	n= 28 (65.2%) 11 días (1 – 105)	0.785
Tipo de infección, microbiológicamente documentada			
Microorganismo gram negativo	123 (44.1%)	18 (41.9%)	0.784
Infección polimicrobiana	100 (35.8%)	15 (34.9%)	0.903
Choque séptico al ingreso	10 (3.6%)	2 (4.7%)	0.930
Disfunción respiratoria al ingreso	76 (27.2%)	21 (48.8%)	0.004[^]
Estancia en terapia intensiva	19 (6.8%)	9 (20.9%)	0.002[^]
Estancia en terapia intensiva	55 (19.7%)	24 (55.8%)	<0.001[^]
Sitio de proceso infeccioso:			
Fiebre y neutropenia	83 (29.7%)	11 (25.6%)	0.576
Sepsis abdominal	67 (24.0%)	9 (20.9%)	0.657
Neumonía comunitaria	11 (3.9%)	7 (16.3%)	0.001[^]
Inf de piel y tej blandos	8 (2.9%)	1 (2.3%)	0.767
Infección de vías urinarias	6 (2.2%)	1 (2.3%)	0.625
Endocarditis	1 (0.4%)	0	-
Sepsis comunitaria, sin foco identificado	1 (0.4%)	0	-
<i>Infecciones asociadas a la atención de la salud</i>			
Inf relacionada a dispositivo	37 (13.3%)	2 (4.7%)	0.174
Neumonía	20 (7.2%)	4 (9.3%)	0.854
Bacteremia	17 (6.1%)	2 (4.7%)	0.979
Sepsis sin foco infeccioso identificado	16 (5.7%)	6 (14.0%)	0.047[^]
Neumonía asociada a ventilador	7 (2.5%)	0	-
Inf de sitio quirúrgico	5 (1.8%)	0	-
Antibiótico:			
Piperacilina/tazobactam	142 (50.9%)	19 (44.2%)	0.413
Imipenem	65 (23.3%)	9 (20.9%)	0.731
Meropenem	72 (25.8%)	15 (34.9%)	0.212

Duración de tratamiento con el modo de administración indicado (mediana)	9 días (1 – 43)	3 días (1 – 22)	<0.001[^]
Tratamiento antibiótico concomitante	137 (49.1%)	13 (30.2%)	0.021[^]
Tipo de infusión			
Infusión continua/extendida	133 (47.7%)	25 (58.1%)	0.201 [^]
Infusión intermitente	146 (52.3%)	18 (41.9%)	

*Representa el valor de P entre infusión continua/extendida vs infusión intermitente y el valor en negrita indica que existe una diferencia significativa entre los 2 grupos de tratamiento.

Las variables cuantitativas se compararon usando U de Mann-Whitney cuando presentaron una distribución no normal. Las variables dicotómicas fueron comparadas usando chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher si una de las casillas era menor de 5.

[^]representa las variables que fueron incluidas en el modelo de regresión logística.

Los hallazgos en el análisis por protocolo fueron similares a aquellos reportados en el análisis por intención de tratar. Cuando se realizó un subgrupo de pacientes con choque séptico, la diferencia entre el grupo de pacientes con infusión continua o extendida comparada con infusión intermitente no fue significativa (ver tabla 5).

Tabla 5. Variables dependientes: respuesta clínica y eventos adversos con la maniobra en pacientes con choque séptico.

Variable dependiente	Grupo 1. Infusión Intermitente (n= 43/164, 26%)	Grupo 2. Infusión continua o extendida (n= 54/158, 34%)	RR (IC 95%)	Valor de p*
Variable dependiente primaria: cura clínica				
Cura clínica Global				
Sí	35 (81.4%)	41 (75.9%)	0.93 (0.86 – 1.15)	0.516
No	8 (18.6%)	13 (24.1%)		
Ausencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a las 72 horas.	10 (23.3%)	17 (31.5%)	1.35 (0.69 – 2.65)	0.369
Resolución a los 7 días	28 (65.1%)	36 (66.7%)	1.02 (0.77 – 1.37)	0.873
Tiempo de resolución (mediana)	n= 35 5 días (1 – 14 días)	n= 41 5 días (1 – 15 días)	NA	0.167
Variable dependiente secundaria: evento adverso (moderado)	-	1 (1.9%)	-	-
Estancia en terapia intensiva	17 (39.5%)	24 (44.4%)	1.12 (0.69 – 1.81)	0.627
Días de estancia por causa de sepsis (mediana)	11 días (1 – 46)	10 días (1 – 37)	NA	0.275
Mortalidad	9 (20.9%)	12 (22.2%)	1.06 (0.49 – 2.28)	0.878
Causa: Choque séptico	4 (9.3%)	8 (14.8%)	0.67 (0.59 – 1.53)	0.567

*Representa el valor de P entre infusión continua/extendida vs infusión intermitente y el valor en negrita indica que existe una diferencia significativa entre los 2 grupos de tratamiento.

Las variables cuantitativas se compararon usando U de Mann-Whitney cuando presentaron una distribución no normal. Las variables dicotómicas fueron comparadas usando chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher si una de las casillas era menor de 5.

En el análisis multivariado (ver tabla 6), los factores predictores, asociados con cura clínica para todos los pacientes que reciben antibiótico por evento de sepsis fueron haber pertenecido al grupo etario adolescente ($p= 0.027$), diagnóstico de sepsis asociada a la atención de la salud ($p= 0.001$), diagnóstico de neumonía de adquisición comunitaria ($p= <0.001$), y ameritar estancia en terapia intensiva ($p= <0.001$).

Tabla 6. Factores que predicen cura clínica para todos los pacientes que reciben antibiótico por evento de sepsis (n= 322).

Variable	Todos los factores incluidos en el modelo		Modelo final	
	OR (IC 95%)	valor de p	OR (IC 95%)	valor de p
Edad preescolar ^a	2.49 (0.95 – 6.60)	0.057	-	-
Edad adolescente ^b	0.43 (0.21 – 0.88)	0.018	2.62 (1.11 – 6.19)	0.027
Choque séptico ^c	0.39 (0.20 – 0.75)	0.004	-	-
Disfunción respiratoria ^d	0.28 (0.12 – 0.66)	0.002	-	-
Estancia en terapia intensiva ^e	0.19 (0.09 – 0.38)	<0.001	5.89 (2.65 – 13.12)	<0.001
Neumonía de adquisición comunitaria ^f	0.21 (0.08 – 0.58)	0.001	10.33 (3.01 – 35.48)	<0.001
Sepsis asociada a la atención de la salud ^g	0.37 (0.14 – 1.02)	0.047	7.68 (2.31 – 25.60)	0.001
Tratamiento concomitante ^h	2.23 (1.11 – 4.45)	0.021	-	-
Infusión continua/extendida ⁱ	0.66 (0.34 . 1.26)	0.201	-	-
Bondad de ajuste Prueba de Hosmer-Lemeshow	Chi-cuadrado= 10.08, gl= 8	0.259		

gl= grados de libertad.

^a OR que compara grupo de edad preescolar con el resto de grupos: lactante, escolar y adolescente.

^b OR que compara grupo de edad adolescente con el resto de grupos: lactante, preescolar y escolar.

^c OR que compara choque séptico a no tener choque séptico al ingreso al protocolo.

^d OR que compara disfunción respiratoria a no tener disfunción respiratoria al ingreso al protocolo.

^e OR que compara haber ameritado ingreso a terapia intensiva con no ingreso a terapia.

^f OR que compara tener neumonía de adquisición comunitaria con tener otra infección diferente.

^g OR que compara tener sepsis asociada a la atención de la salud con tener otra infección diferente.

^h OR que compara terapia antibiótica concomitante con antibiótico en monoterapia.

ⁱ OR que compara infusión continua/extendida con infusión intermitente.

Al evaluar cura clínica global, se obtuvo una reducción absoluta de riesgo (RAR) de 5%, para la modalidad infusión continua/extendida (IC 95%, -0.124 – 0.027) y el número necesario a tratar (NNT) fue de 21 episodios con infusión continua/extendida por cada episodio tratado con infusión intermitente para obtener un evento favorable; cuando se consideró ausencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a las 72 horas de iniciado el tratamiento antimicorbiano, se obtuvo una RAR de 13%, para la modalidad infusión continua/extendida (IC 95%, 0.021 – 0.225) y NNT de 8 episodios con infusión continua/extendida por cada episodio tratado con infusión intermitente para obtener un evento favorable.

Discusión

En los pacientes con sepsis, existen diversos cambios fisiopatológicos que pueden disminuir la exposición efectiva a los antibióticos en presencia de dosis estándar; además, el tratamiento hemodinámico en las fases iniciales de la sepsis contribuye a la disminución de la concentración de antibióticos, comprometiendo su eficacia.²⁶⁻²⁸ En las últimas décadas, se han usado dosificaciones continuas o extendidas como una estrategia para mejorar la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de antibióticos betalactámicos en este grupo de pacientes.⁵⁰ En niños, aún no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de infusiones extendida o continua,³⁸ se ha demostrado la mejoría de las características farmacocinéticas de antibióticos betalactámicos en diversas poblaciones de pacientes, principalmente hemato-oncológicos con fiebre y neutropenia, en pacientes con fibrosis quística, y en niños pequeños en estado crítico.^{48,50,63-66,85} Los estudios clínicos publicados a la fecha, reportan resultados variables en cuanto a cura clínica y mortalidad en pacientes adultos con sepsis cuando comparan la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua o extendida con infusión intermitente, en algunos de ellos mayor frecuencia en cura clínica y menor mortalidad.^{49,51-58} En una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos publicada recientemente, Vardakas y colaboradores,⁸⁶ reportan que las infusiones prolongadas de antibióticos betalactámicos se asociaron con 30% menor mortalidad que las infusiones intermitentes (RR 0.70; IC 95%, 0.56 – 0.87), no se reportaron ensayos clínicos realizados en niños.

En este ensayo clínico, que incluye pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad, encontramos que los pacientes con sepsis que recibieron infusiones continuas o extendidas de antibióticos betalactámicos mejoraron más rápido, con mayor frecuencia de resolución del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en las primeras 72 horas, comparado con los pacientes que recibieron infusiones intermitentes. Es posible que este efecto sea benéfico para los pacientes en las fases iniciales de sepsis. No hubo diferencia en cura clínica a los 7 días de iniciado el tratamiento o en cura clínica global a los 14 días de suspendido el tratamiento antibiótico, en mortalidad o en eventos adversos.

Al diagnóstico de sepsis, los pacientes que no curaron presentaron con mayor frecuencia disfunción orgánica (51.2% vs 29.7%, $p= 0.005$), principalmente cardiovascular (48.8% vs 27.1%, $p= 0.004$) y mayor frecuencia de muerte (58.1% vs 3.2%, $p= <0.001$), siendo

estadísticamente significativos. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por Sao Pedro TC y colaboradores,⁷¹ donde refieren que los niños con disfunción orgánica múltiple por sepsis; específicamente cardiovascular, tienen menor probabilidad de sobrevivir. Datos similares reportaron Typpo y colaboradores,⁸⁷ quienes refieren que el diagnóstico de Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple al día 1 se asoció con mayor mortalidad (10.0% vs 1.2%, $p < 0.001$). Cuando se analizó sólo a los pacientes en estado crítico con diagnóstico de choque séptico; contrario a lo reportado por otros ensayos clínicos de pacientes en estado crítico con sepsis severa^{55,57,59} no hubo diferencia en cura clínica en el grupo de pacientes con infusión continua a las 72 horas (31.5 vs 23.3%, RR 1.35; IC 95%, 0.69 – 2.65, $p = 0.369$), 7 días de iniciado el tratamiento antimicrobiano (66.7 vs 65.1%, RR 1.02; IC 95%, 0.77 – 1.37, $p = 0.873$), ni cura clínica global a los 14 días de suspendido el tratamiento (75.9 vs 81.4%, RR 0.93; IC 95%, 0.86 – 1.15, $p = 0.516$). En este grupo de pacientes; a diferencia de nuestro estudio, Dulhunty y colaboradores⁵⁵ reportaron que los participantes que recibieron tratamiento en infusión continua tuvieron mayores tasas de cura clínica (70 vs 43%, $p = 0.037$) comparado con infusión intermitente. Chytra y colaboradores,⁵⁷ reportaron cura clínica en 83% de los pacientes en infusión continua comparado con 75% de infusión intermitente, $p = 0.180$. Abdul-Aziz y colaboradores,⁵⁹ encontraron que los pacientes en el grupo que recibió infusión continua tuvieron mayores tasas de cura clínica (56 vs 34%, $p = 0.011$).

La severidad de la enfermedad, es sólo una de las múltiples variables que se han reportado pueden influir en el desenlace de los pacientes que reciben infusiones continuas o extendidas vs intermitentes. El uso de tratamiento antibiótico concomitante también ha demostrado ser un factor asociado con cura clínica, Abdul-Aziz y colaboradores,⁸⁸ en un análisis post-hoc de un estudio prospectivo reportaron que el uso de antibiótico concomitante reduce la probabilidad de cura clínica en 69% (OR 0.31, IC 95%; 0.10 – 0.96, $p = 0.043$); probablemente relacionado a la condición de gravedad del paciente al ingreso al protocolo, en nuestro estudio no encontramos esta asociación. Por grupo etario, pertenecer al grupo de adolescentes fue asociado con incremento en 2.6 veces la probabilidad de cura clínica (OR 2.62, IC 95%; 1.11 – 6.19, $p = 0.027$); de momento no existen estudios para comparar estos resultados, es posible que el tipo de Unidades Médicas de tercer nivel de atención que atiende a pacientes con comorbilidad hemato-oncológica principalmente, sea un factor que influye de manera negativa al evaluar cura clínica. El tipo de infección como microbiológicamente documentada, el aislamiento de un

microorganismo Gram negativo o tener una infección polimicrobiana no resultó ser significativo en nuestro estudio.

La frecuencia de eventos adversos fue menor que lo reportado previamente,^{49,53,73} pero comparable en cuanto a localización gastrointestinal, como diarrea y dolor abdominal principalmente; no se presentaron eventos adversos serios y ninguno de los eventos presentados se asoció con muerte. La mortalidad global se presentó en el 10.4% de los pacientes tratados en el grupo de pacientes que recibió infusión intermitente y en el 10.8% de los pacientes que recibió el tratamiento en infusión continua o extendida (RR 0.98; IC 95%, 0.52 – 1.85, $p= 0.910$), cuando se analizó únicamente a los pacientes con choque séptico la frecuencia fue mayor, pero comparativa en ambos grupos de tratamiento (20.9% en infusión intermitente vs 22.2% en infusión continua o extendida, RR 1.06; IC 95%, 0.49 – 2.28, $p= 0.878$).

Algunas ventajas de las infusiones continuas y extendidas incluyen el beneficio farmacodinámico de una mayor probabilidad de lograr concentraciones séricas por arriba de la concentración mínimas inhibitorias para ciertos microorganismos, incluso resistentes y un posible ahorro de costos para los hospitales, resultando en menor tiempo de preparación y administración. Los desafíos que existen, especialmente en pacientes pediátricos incluyen acceso intravenoso limitado para líneas adicionales y la incompatibilidad de medicamentos concomitantes.³⁸

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones; primero, un importante número de pacientes recibieron terapia antibiótica concomitante (49.1% en los pacientes que curaron vs 30.2% en los pacientes que no curaron), que podrían tener indudablemente un impacto en el desenlace evaluado; segundo, los infectólogos que evaluaron los desenlaces (cura clínica y evento adverso) no fueron cegados, lo que podría influir en la evaluación del desenlace; tercero, al realizar el análisis por gravedad de la sepsis, por ejemplo en los pacientes por choque séptico, no encontramos diferencias estadísticamente significativas comparativo al análisis por intención de tratar o por protocolo; es posible, al contrario que al incluir eventos de sepsis de diversos procesos infecciosos con diferente condición de gravedad, el beneficio clínico del uso de infusiones continuas o extendidas pudiera ser minimizado.

Conclusiones

El uso de antibióticos betalactámicos en infusiones continuas o extendidas podría ofrecer beneficios clínicos al acortar el tiempo de resolución del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, comparado a la modalidad de infusión intermitente, sin diferencia a los 7 días de iniciado el tratamiento o a los 14 días de finalizado.

La administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua o extendida es bien tolerada y segura para pacientes pediátricos con sepsis. No hubo diferencia en eventos adversos en los grupos de tratamiento y los que se reportaron fueron eventos gastrointestinales moderados, ninguno fue asociado a muerte.

Referencias bibliográficas

- 1.- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-810.
- 2.- Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369:2063.
- 3.- Walkey AJ, Lagu T, Lindenauer PK. Trends in sepsis and infection sources in the united states. A population – based study. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:216-220.
- 4.- Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, et al. Sepsis: A roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015;15:581-614.
- 5.- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari N, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis – Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(3):259-272.
- 6.- Mathias B, Mira JC, Larson SD. Pediatric Sepsis, *Curr Opin Pediatr* 2016 Jun;28(3):380-387.
- 7.- Randolph AG, McCulloh RJ. Pediatric sepsis. Important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence* 2014;5(1):179-189.
- 8.- Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, et al. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:686-693.
- 9.- Ruth A, MacCracken CE, Fortenberry JD, et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:828-838.
- 10.- Baca LN, López CS, Villasis MA. Utilidad del índice de choque para predecir mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico [Tesis]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina; 2016.
- 11.- Maya DK, Romero I. Adherencia a las guías de la campaña sobreviviendo a la sepsis en el servicio de Urgencias del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” [Tesis]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina; 2016.
- 12.- Magee JC, Krishnan SM, Benfield MR, et al. Pediatric transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant* 2008;8:935-945.
- 13.- Wen SW, Smith G, Yang Q, et al. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin fetal Neonatal Med* 2004;9:429-435

- 14.- Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:474-479.
- 15.- Kunz AN, Brook I. Emerging resistance Gram-negative aerobic bacilli in hospital-acquired infections. *Chemotherapy* 2010;56:492-500.
- 16.- Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(3):3-5.
- 17.- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
- 18.- Goldstein B, Giror B, Randolph A, et al. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. *Internacional pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
- 19.- Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis prevalence, outcomes, and Therapies Study: SPROUT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1147-57.
- 20.- Lutsar I, Telling K, Metsvaht T. Treatment option for sepsis in children in the era of antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12(10):1237-1252.
- 21.- Lepape A, Monnet DL. Experience of European intensive care physicians with infections due to antibiotics-resistant bacteria, 2009. *Euro Surveill* 2009;14.
- 22.- Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228-236.
- 23.- Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill* 2008;13.
- 24.- de Hoog M, Mouton JW, van der Anker JN. New dosing strategies for antibacterial agents in the neonate. *Semin fetal Neonatal Med* 2005;10:185-194.
- 25.- Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med* 2013;39:2070-2082.
- 26.- Lutsar I, Metsvaht T. Understanding pharmacokinetics/pharmacodynamics in managing neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:201-207.
- 27.- Hayashi Y, Lipman J, Udy AA, et al. Beta-lactam therapeutic drug monitorins in the critically ill: optimising drug exposure in patients with fluctuating renal function and hypoalbuminaemia. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:162-166.

- 28.- Smuszkiewicz P, Szalek E, Tomczak H, et al. Continuous Infusion of Antibiotics in Critically Ill Patients. *Curr Clin Pharmacol* 2013;8:13-24
- 29.- Lee LS, Kinsig-Schippers M, Nafziger AN, et al. Comparison of 30-min and 3-h infusion regimens for imipenem/cilastatin and meropenem evaluated by Monte Carlo simulation. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;68:251-258.
- 30.- Boyer A, Gruson D, Bouchet S, et al. Aminoglycosides in septic shock: an overview, with specific consideration given to the nephrotoxic risk. *Drug Saf* 2013;36:217-230.
- 31.- Sullins AK, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2013;15:93-117.
- 32.- Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:116–129.
- 33.- López E, Soy D, Miana MT. Algunas reflexiones acerca de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:445-452.
- 34.- Abdul-Aziz MH, Staatz CE, Kirkpatrick C, et al. Continuous infusion vs bolus dosing: implications for beta-lactam antibiotics. *Minerva Anestesiologica* 2012;78:94-104.
- 35.- Osthoff M, Siegemund M, Balestra G, et al. Prolonged administration of B-lactam antibiotics a comprehensive review and critical appraisal. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14368.
- 36.- Sinnollareddy M, Roberts M, Lipman J, et al. B-lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: A structured review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012;39(6):489-96.
- 37.- Yusuf E, Spapen H, Piérard D. Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: A narrative and systematic review. *J Crit Care* 2014;29(6):1089-95.
- 38.- Walker CM, Lam MW, Manasco BK. Continuous and Extended Infusions of B-Lactam Antibiotics in the Pediatric Population. *Ann Pharmacother* 2012;46:1537-1546.
39. Paciente obeso. Dosificación de fármacos en el obeso no crítico: Antimicrobianos, antineoplásicos, analgésicos y anestésicos. México: Secretaría de Salud, 2013, en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>.
- 40.- Goncalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of B-lactams. *Critical Care* 2011;15(5):R206.
- 41.- De Waele J, Lipman J, Carlier M, et al. Subtleties in practical application of prolonged infusion of B-lactam antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45(5):461-3.

- 42.- Mouton JW, Ambrose PG, Canton R, et al. Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resist Update* 2011;14:107-117.
- 43.- Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis*. 1998;27:10-22.
- 44.- MacGowan AP, Bowker KE. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:391–402.
- 45.- Craig, WA, Ebert SC. Continuous infusion of B-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother* 1992;36:2577-2583.
- 46.- Mouton JW, Vinks AA. Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile?—Efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38:5-15.
- 47.- Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. I: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients?. *Clin Infect Dis* 2014;58:1072-1083.
- 48.- Courter JD, Kuti JL, Girotto JE, et al. Optimizing bactericidal exposure for beta-lactams using prolonged and continuous infusions in the pediatric population. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:379-385.
- 49.- Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56(2):272-282.
- 50.- Nichols KR, Knoderer CA, Cox EG, et al. System-wide implementation of the use of an extended-infusion piperacillin/tazobactam dosing strategy: feasibility of utilization from a children’s hospital perspective. *Clin Ther* 2012;34(6):1459-1465.
- 51.- Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A, et al. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2001;5:581-589.
- 52.- Roberts JA, Webb S, Paterson D, et al. A Systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009;37:2071-2078.
- 53.- Tamma PD, Putcha N, Suh YD, et al. Does prolonged beta-lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect Dis* 2011;11:181.
- 54.- Teo J, Liew Y, Lee W, et al. Prolonged infusion versus intermittent boluses of beta-lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:403-411.

- 55.- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56:236-244.
- 56.- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent B-lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Resp Crit Care* 2015;192(11):1298-1305.
- 57.- Chytra I, Stepan M, Benes J, et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Critical Care* 2012;16:1-13.
- 58.- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, et al. Continuous versus Intermittent Beta-lactam Infusion in Severe Sepsis: A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(6):681-691.
- 59.- Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, et al. Beta-lactam in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2016;42(10):1535-1545.
- 60.- Falagas ME, Siempos II, Tsakoumis I. Cure of persistent, post-appendectomy *Klebsiella pneumoniae* septicaemia with continuous intravenous administration of meropenem. *Scand J. Infect Dis* 2006;38:807-810.
- 61.- Cies JJ, Moore WS, Calaman S, et al. Pharmacokinetics of continuous-infusion meropenem for the treatment of *Serratia marcescens* ventriculitis in a pediatric patient. *Pharmacotherapy* 2015;35(4):32-36.
- 62.- Dickinson GM, Droller DG, Geenman RL, et al. Clinical evaluation of piperacillin with observations on penetrability into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;20:481-486.
- 63.- Cojutti P, Maximova N, Pea F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamic of Continuous-Infusion Meropenem in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(9):5535-5541.
- 64.- Cies JJ, Jain J, Kuti LJ. Population pharmacokinetics of the piperacillin component of piperacillin/tazobactam in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(3):477-482.
- 65.- Cies JJ, Shankar V, Schlichting C, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in critically ill young children. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(2):168-173.

- 66.- Delvallée M, Mazingue F, Abouchahla W, et al. Optimization of continuous infusion of piperacillin-tazobactam in children with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis* 2013;32(9):962-964.
- 67.- Viaene E, Chanteux H, Servais H, et al. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):237-232.
- 68.- Arlicot N, Rochefort GY, Schlecht D, et al. Stability of antibiotics in portable pumps used for bronchial superinfection: guidelines for prescribers. *Pediatrics* 2007;120(6):1255-1259.
- 69.- Randolph A, McCulloh R. Pediatric sepsis. Important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence* 2014; 5:1, 179–189.
- 70.- Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in Pediatric Sepsis. *Crit Care Med* 2015;42(11): 2409–2417.
- 71.- Sao Pedro TC, Moreno-Morcillo A, Elias-Baracat EC. Etiology and prognostic factors of sepsis among children and adolescents admitted to the intensive care unit. *Bras Ter Intensiva* 2015;27(3):240-246.
- 72.- Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, et al. Piperacillin-tazobactam: a beta-tactam/beta-lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:356-383.
- 73.- Lau WK, Mercer D, Itani KM, et al. Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3556-3561.
- 74.- Perrot J, Mabasa VH, Ensom MH. Comparing outcomes of meropenem administration strategies based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother* 2010;44:557-564.
- 75.- Yang H, Zhang C, Zhou Q, et al. Clinical Outcomes with Alternative Dosing Strategies for Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One* 2015;10(1):e0116769.
- 76.- Roberts JA, Paratz J, Paratz E, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:11-18.
- 77.- Guía de farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en Investigación Clínica. En: cofepris.gob.mx.

- 78.- Laboratorios PiSA, S.A de C.V. Eventos adversos para Piperacilina/tazobactam, imipenem, meropenem, en: <http://mx.privademecum.com/producto.php>, consultado el 23 de mayo de 2017.
- 79.- Shiu J, Wang E, Tejani AM, et al. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD008481. doi: 10.1002/14651858.CD008481.pub2.
80. Unicef. Guías de atención ambulatoria integral para el seguimiento de recién nacidos de riesgo, en: https://www.unicef.org//Prematuros_web.pdf.
- 81.- Alonso P, Bernabeu M, Casariego E, et al. Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en pacientes con Comorbilidad y Pluripatología. Documento de trabajo presentado por las sociedades científicas Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria (FAECAP). <http://www.faecap.com/documents/download/165>.
- 82.- Feudtner C, Feinstein JA, Zhong W, et al. Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. *Updated CCC classification system: CCC version 2 (CCC v2)* BMC Pediatrics 2014, 14:199.
- 83.- Organización Mundial de la Salud. Carga mundial de infecciones asociadas a la atención sanitaria, en: http://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/es/.
- 84.- Rosas-Peralta M, Santos-Martínez LE, Magaña-Serrano JA, et al. Metodología para los estudios clínicos de superioridad frente a los de equivalencia y estudios de no inferioridad. Una revisión aplicada. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016;54(3):344-353.
- 85.- Pettit RS, Neu N, Cies JJ, et al., Population pharmacokinetics of meropenem administered as a prolonged infusion in children with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(1):189-95.
- 86.- Vardakas K, Voulgaris GL, Maliaros A, et al., Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal B-lactam for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of a randomised trials. *Lancet Infect Dis* 2018;18(1):108-120.
- 87.- Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM, et al., Day One MODS is Associated with Poor Functional Outcome and Mortality in the Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10(5):562-560.
- 88.- Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, et al., Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved

pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(1):196-207.

89.- Del Valle JA, Gil M. Identificación temprana de sepsis severa y choque séptico en niños de 1 mes a 18 años por un método de alarma electrónica [Tesis]. León, Gto: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina; 2018.

Anexo 1. Carta de Consentimiento Informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GÓMEZ"
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL
BAJÍO



1.- Nombre del estudio.

Eficacia y seguridad de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua o extendida comparada con infusión intermitente en pacientes con sepsis en dos hospitales pediátricos de tercer nivel de atención.

Número de registro: 2016-785-099 por la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS y 2017-054 por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

2.- Institución en la cual se realizará. UMAE del Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI y Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

I.-Propósito del estudio. Lo estamos invitando a que autorice que su hijo participe en un estudio de investigación que tiene como propósito comparar dos formas de administración de antibióticos: una es la administración que se hace en 30 – 60 minutos, cada 6 – 8 horas y la otra es en administración continua durante todo el día. En algunos estudios, realizados principalmente en adultos, se ha observado que la administración de antibióticos de manera continua probablemente sea mejor para la resolución del proceso infeccioso. Su hijo (a) ha sido evaluado por un médico infectólogo del hospital y por la infección que tiene, es candidato a recibir uno de éstos antibióticos: piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem en los cuales se evaluará su modo de administración.

II.-Procedimientos. Si usted acepta que su hijo (a) participe ocurrirá lo siguiente:

Además de todas las medidas establecidas para lograr su mejoría, su hijo (a) será asignado a uno de dos grupos de tratamiento:

La asignación a los grupos será a la suerte, como si lanzáramos una moneda al aire y le pudiera tocar águila o sol; así, en este estudio le pudiera tocar grupo 1 o grupo 2.

El grupo 1 recibirá el antibiótico en administración de 30 y 60 minutos que es la forma habitual de administración actualmente, y el grupo 2 recibirá el antibiótico en administración continua durante todo el día.

La elección del antibiótico y la duración de este antibiótico la decidirá el médico infectólogo.

Al igual que su hijo, otros 339 niños también serán invitados a participar en este estudio.

La atención médica será la misma para todos los pacientes, tanto por sus médicos tratantes, como por el médico infectólogo a cargo de su hijo (a).

Se registrarán datos obtenidos del expediente clínico, el cual incluye síntomas que presentó su hijo (a) y resultados de laboratorio.

Este estudio no requiere de solicitarle estudios extras ni tomar muestras de sangre adicionales.

III.- Posibles riesgos y molestias. Los efectos adversos más comunes de los antibióticos propuestos (independientemente del modo de administración) son: reacciones locales, como inflamación en el sitio de administración del medicamento, reacciones en la piel como ronchas, puede haber náusea, vómito o diarrea.

En raras ocasiones pueden presentarse reacciones alérgicas graves, y efectos a nivel del cerebro y puede verse como: confundido, desorientado, muy dormido o con movimientos anormales como crisis convulsivas; es por eso que todos los pacientes que reciben antibióticos se vigilan estrechamente como parte de su atención médica.

Para la administración de antibióticos en infusiones continuas, los estudios realizados en población adulta, no muestran diferencias en los efectos adversos para uno u otro modo de administración de antibióticos.

En caso de presentarse alguna complicación que pudiera estar relacionada a la administración de estos antibióticos, se suspenderá su administración y su hijo (a) recibirá el tratamiento necesario por personal especializado en ésta Unidad Hospitalaria.

IV.- Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.

Su hijo no recibirá beneficios económicos al ingresar al estudio. En caso de que le toque estar en el grupo de antibiótico en administración continua, es posible que este modo de administración sea mejor para controlar la infección y disminuya el tiempo de hospitalización; sin embargo, esto no puede garantizarse, ya que muchos factores influyen en la evolución.

V.- Participación o retiro.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide que su hijo (a) no participe, se le ofrecerá la atención médica y los procedimientos que su hijo (a) necesite para su mejoría. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin que se vea afectada su atención médica.

VI.- Privacidad y confidencialidad.

La información para identificar a su hijo (a) (como su nombre, edad, sexo y diagnósticos) será guardada de manera confidencial, al igual que los datos obtenidos del expediente clínico. Cuando los resultados de este estudio sean publicados, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hijo (a).

VII. – Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio

Si tiene preguntas o dudas sobre este estudio de investigación puede comunicarse con la Dra. Yazmín del Carmen Fuentes Pacheco o con la Dra. María Guadalupe Miranda Novales que son las investigadoras responsables del estudio, al Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI de lunes a viernes, al teléfono: 56276900 ext 22507 y 22107 en horario de 8:00 a 16:00 hrs o al celular 55 27 28 04 54. En el Hospital Infantil de México “Federico Gomez” puede comunicarse con el Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez, que es el coordinador del estudio en esta Unidad Hospitalaria, al teléfono: 55887238 y 52289917 ext. 2331 en horario de 8:00 a 16:00 hrs. Para conocer sus derechos como participante de este estudio de investigación, puede dirigirse al Comité de Ética en Investigación de la Comisión Nacional de Investigación del IMSS en Av. Cuauhtémoc 330, Edificio anexo a la Unidad de Congresos, 4º piso bloque “B”, Col. Doctores, Cd. de México, C.P. 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 ext 21230 (e-mail: comiteeticainv.imss@gmail.com).

3.- Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y han sido contestadas satisfactoriamente,

Al firmar este formato estoy de acuerdo en que mi hijo (a) participe en la investigación que aquí se describe.

Nombre completo del participante

Nombre completo y firma de la madre, padre o tutor.

Fecha y hora

Recibí copia de este formato de consentimiento informado.

4.- Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante, padres o tutores y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre completo y firma del encargado de obtener el consentimiento informado

5.- Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que se firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre completo y firma del Testigo 1

Parentesco con participante

Nombre completo y Firma del Testigo 2

Parentesco con participante

Anexo 2. Hoja de recolección de datos

Nombre del estudio.

Eficacia y seguridad de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua o extendida comparada con infusión intermitente en pacientes con sepsis en dos hospitales pediátricos de tercer nivel de atención.

Nombre: _____ Edad: _____ Género:

M	F
----------	----------

Peso:	Talla:	Fecha de ingreso al hospital:
-------	--------	-------------------------------

Signos vitales al ingreso:

Frecuencia cardíaca:	Frecuencia respiratoria:	Temperatura:	TA:
----------------------	--------------------------	--------------	-----

Signos y síntomas al ingreso:	
-------------------------------	--

Sito de infección: _____

Comorbilidad:	Sí	No	Tipo de comorbilidad:
---------------	-----------	-----------	-----------------------

Disfunción orgánica al diagnóstico de sepsis:	Sí	No	¿Cuál disfunción?
---	-----------	-----------	-------------------

Fecha de diagnóstico de sepsis:	Fecha de inicio tratamiento antibiótico en estudio:	Fecha de término tratamiento antibiótico en estudio:
---------------------------------	---	--

Modo de administración de antibiótico:	Infusión intermitente	Infusión continua/extendida
--	------------------------------	------------------------------------

Antibiótico:	Piperacilina/tazobactam	Imipenem	Meropenem
--------------	--------------------------------	-----------------	------------------

Duración de tratamiento antibiótico en estudio: _____

Tratamiento antimicrobiano concomitante:	Fecha inicio	Antimicrobiano	Fecha término	Otros:

Días de estancia en terapia intensiva: _____

Días de estancia hospitalaria por causa de sepsis: _____

Días de estancia intrahospitalaria previo al diagnóstico de sepsis: _____

Respuesta clínica	<small>Calificado como:</small> Resolución, Mejoría, Falla.	1 ^a evaluación (72h):	2 ^a evaluación (7 días):	3 ^a evaluación (14 días):
--------------------------	---	----------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

Tiempo de resolución: _____ días.

Microorganismo aislado: _____

Eventos adversos:	Sí	No	¿Cuáles?
-------------------	-----------	-----------	----------

Mortalidad:	Sí	No	Fecha:	Causa:	Fecha egreso:
-------------	-----------	-----------	--------	--------	---------------

Observaciones: _____

Registro de signos vitales y exámenes de laboratorio complementarios:

Días del ingreso	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
Fecha								
Signos vitales								
Frecuencia cardíaca								
Frecuencia respiratoria								
Temperatura								
Tensión arterial								
Si se indicó aminas al ingreso, especificar el día y hora de suspensión.								
Exámenes de laboratorio								
Leucocitos								
Neutrófilos								
Plaquetas								
Proteína C reactiva								
Procalcitonina								
Velocidad de sedimentación globular								
Otros								
Observaciones:								

Anexo 3. Grupo de trabajo

Dra. María. Guadalupe Miranda Novales, Coordinación de Investigación en Salud, IMSS, Ciudad de México. Coordinación general del proyecto. Dio seguimiento al protocolo de investigación, evaluó la necesidad de ajustes al mismo.

Dr. José Guillermo Vázquez Rosales, Jefe de Servicio de Infectología. Médico responsable de coordinar las actividades del protocolo de investigación en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

Dr. Fortino Solórzano Santos. Medicina Basada en Evidencias. Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, Ciudad de México.

Dr. Rodolfo Jiménez Juárez, Jefe de Servicio de Infectología. Médico responsable de coordinar las actividades del protocolo de investigación en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, Ciudad de México.

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa, Jefe del Departamento de Infectología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, Ciudad de México.

Dra. Mariana Gil Velóz, Infectóloga Pediatra, Médico especialista B. Médico responsable de coordinar las actividades del protocolo de investigación en el Hospital General Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Gto.

Yazmín del Carmen Fuentes Pacheco. Alumna de maestría, Especialista en Infectología pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF. Realizó revisión de la literatura, elaboró el protocolo de investigación y realizó los ajustes necesarios durante su implementación, realizó la presentación del protocolo a médicos infectólogos pediatras y en formación (médicos residentes de infectología pediátrica) 1 mes antes de su implementación, se aseguró de la aplicación adecuada de la maniobra en cada grupo de pacientes, realizó el seguimiento diario, recolección de datos en la hoja de recolección diseñada para este fin y realizó la base de datos en el programa estadístico SPSS v.21. Previo al inicio del protocolo de investigación, realizó capacitación de consentimiento informado a personal de enfermería participante en el protocolo, a los residentes de infectología pediátrica y coordinadores médicos durante el periodo del protocolo de investigación en las Unidades Hospitalarias, y cada vez que existieran residentes de nuevo ingreso se realizó la capacitación. Realizó capacitación al personal de enfermería previo al inicio de la infusión, durante el transcurso del estudio, y se aseguró que la comunicación fuera efectiva y continua.

Médicos infectólogos colaboradores en las unidades hospitalaria:

Dra. María Guadalupe Labra Zamora, Dra. Mariana Sámano Aviña, Dra. Victoria Montaña Luna, Dr. Eric Moisés Flores Ruíz, Dr. Daniel Octavio Pacheco Rosas, en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

Dra. Karla Gabriela Ojeda Diezbarroso, Dra. Martha Josefina Avilés Robles, Dra. Margarita Nava Frías, Dr. José Luis Romero Zamora, Dr. Alberto Carrillo González (residente infectología pediátrica) en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, Ciudad de México.

Dra. Mariana Gil Velóz, en el Hospital General Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Gto.

Realizaron el diagnóstico de sepsis, seleccionaron el mejor tratamiento antibiótico para el paciente y decidieron si eran candidatos para ingresar al protocolo de investigación. Dieron seguimiento hasta terminado el tratamiento antibiótico y 14 días después para respuesta clínica. Los médicos residentes de infectología que se encontraban presentes en el tiempo que duró el estudio participaron en el proceso de selección de pacientes.